

# Ensayo triple ciego, aleatorizado con dosis variable, de altas dosis de Rifampicina en casos nuevos de Tuberculosis y Baciloscopia positiva (Estudio HIRIF).

Peloquin C<sup>1</sup>, Milstein M<sup>2</sup>, Velásquez G<sup>2,3</sup>, Coit J<sup>3</sup>, Osso E<sup>3</sup>, Mitnick C<sup>3,7</sup>, Lecca L<sup>4</sup>, Calderón R<sup>4</sup>, Jimenez J<sup>4</sup>, Tintaya K<sup>4</sup>, Sanchez E<sup>5</sup>, Vargas D<sup>6</sup>, Davies G<sup>8</sup>.

<sup>1</sup>University of Florida College of Pharmacy, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; <sup>2</sup>Socios En Salud Sucursal Peru, Lima, Peru; <sup>3</sup>Hospital Nacional Sergio Bernales, Lima, Peru; <sup>4</sup>Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima, Peru; <sup>5</sup>Partners In Health, Boston, Massachusetts, USA; <sup>6</sup>Institutes of Infection and Global Health and Translational Medicine, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom; and Emerging Pathogens Institute, Gainesville, Florida, USA; <sup>7</sup>Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA; <sup>8</sup>Department of Global Health & Social Medicine

## ANTECEDENTES

La destrucción de Mycobacterium tuberculosis que depende de la concentración de rifampicina no se aprovecha con la dosis estándar, y las dosis más altas de rifampicina parecen ser bien toleradas.

**Un ensayo de ciclopentil - rifampicina (rifapentina) demostró que la respuesta a la terapia es impulsada por la exposición al fármaco, no por la dosis.**

Las exposiciones más altas a la rifampicina ofrecen potencialmente más cura, menos selección de mutantes resistentes a los fármacos y una duración más corta del tratamiento.

## OBJETIVOS

1. Evaluar la diferencia en la exposición farmacocinética en estado estacionario de RIF y 25-desacetil-rifampina.

2. Evaluar la diferencia en la esterilización del cultivo de esputo durante las 8 semanas iniciales.

3. Comparar la incidencia de eventos adversos relacionados con el fármaco del estudio o el régimen durante las 8 semanas iniciales de tratamiento diario con cuatro fármacos y hasta cuatro semanas después.

## MÉTODO

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico de fase II, triple ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de rango de dosis.

### POBLACIÓN DE ESTUDIO

180 nuevos pacientes con tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva de entre 18 y 60 años.

### PROCEDIMIENTOS DE ESTUDIO

- Consentimiento informado.
- Evaluación médica.
- Radiografía de tórax.
- Recolección de esputo acumulado temprano en la mañana y durante la noche para pruebas de micobacteriología.
- Prueba de VIH.
- Hematología y bioquímica.

## CONCLUSIONES

Las dosis de rifampicina **20mg mg/kg/día** produjeron una toxicidad comparable a las dosis estándar, al tiempo que generaron aumentos de Cmax y AUC0-6 ligeramente más que proporcionales.

**81%** de los pacientes en el grupo de 20 mg/kg y solo el 33% de los del grupo de 10 mg/kg alcanzaron Cmax >8 ug/ml, el extremo inferior del rango objetivo.

**Más de la mitad de los participantes** tenían concentraciones de isoniazida y etambutol más bajas de lo normal, lo que también genera dudas sobre la idoneidad de las dosis estándar de estos fármacos.

Para eliminar las concentraciones bajas de rifampicina asociadas con malos resultados del tratamiento, **se podría proponer la dosis de 20 mg/kg como un nuevo estándar.**

## RESULTADOS



**TABLA 1.** CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES POR BRAZO DE TRATAMIENTO.

Characteristic	Rifampin dose (mg/kg) of:		
	10 (n = 60)	15 (n = 60)	20 (n = 60)
Mean age (yr) ± SD	29.9 ± 12.8	29.0 ± 11.8	30.7 ± 11.8
No. (%) of males	39 (65.0)	41 (68.3)	34 (56.7)
Mean BMI <sup>a</sup> (kg/m <sup>2</sup> ) ± SD (n = 168) <sup>b</sup>	21.8 ± 3.4	21.9 ± 2.8	22.5 ± 3.8
Mean body wt (kg) ± SD (n = 168) <sup>b</sup>	56.1 ± 8.8	56.8 ± 9.1	57.9 ± 10.9
No. (%) in body wt band (kg) (n = 168) <sup>b</sup> :			
30-37	1 (1.7)	1 (1.8)	0 (0)
38-54	26 (44.8)	24 (42.1)	22 (41.5)
55-70	29 (50.0)	27 (47.4)	23 (43.4)
>70	2 (3.4)	5 (8.8)	8 (15.1)
No. (%) with cavitory disease (n = 178)			
	23 (39.0)	22 (37.3)	21 (35.0)
No. (%) with baseline smear grade of:			
++	32 (53.3)	24 (40.0)	31 (51.7)
+++	28 (46.7)	36 (60.0)	29 (48.3)
No. (%) HIV positive			
	2 (3.3)	2 (3.3)	1 (1.7)
No. (%) with diabetes (n = 179)			
	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)

<sup>a</sup>BMI, body mass index.

<sup>b</sup>BMI and weights were obtained when blood was drawn for PK analysis.

**TABLA 2.** RIFAMPICINA PK / PARÁMETROS FARMACODINÁMICOS POR DOSIS ALEATORIAS.

Parameter	Rifampin dose (mg/kg) of:			Tukey-Kramer (all pairs)	P value <sup>a</sup>
	10 (n = 58)	15 (n = 57)	20 (n = 53)		
Total dose, mg <sup>c</sup>	600 (450-600)	900 (600-900)	1,200 (750-1,200)	20 > 15 > 10	0.0001
Actual concn/dose, mg/kg <sup>c</sup>	9.6 (8.7-10.2)	13.7 (12.4-15.6)	18.8 (15.2-20.4)	20 > 15 > 10	0.0001
AUC <sub>0-6</sub> h · μg/ml	24.9 (17.6-32.1)	43.1 (30.3-57.5)	55.5 (35.7-73.2)	20 > 15 > 10	0.0001
MIC <sub>99.9</sub> μg/ml	0.2 (0.125-0.25)	0.2 (0.125-0.325)	0.2 (0.125-0.25)	20 = 15 = 10 <sup>d</sup>	All > 0.1 <sup>e</sup>
AUC <sub>0-6</sub> /MIC <sub>99.9</sub> ratio	115.7 (59.1-197.6)	202.0 (144.1-460.3)	284.4 (175.3-399.2)	20 = 15 > 10	0.0001
T <sub>max</sub> h	2.0 (2.0)	2.0 (2.0)	2.0 (2.0-6.0)	20 > 15, 20 = 10, 15 = 10	0.0793
C <sub>max</sub> μg/ml	6.2 (5.1-8.7)	10.2 (7.8-14.1)	13.3 (8.9-17.1)	20 > 15 > 10	0.0001
t <sub>1/2</sub> <sup>f</sup> h (n = 138)	2.3 (1.7-3.5)	2.5 (2.0-3.2)	2.3 (2.0-3.4)	20 = 15 = 10	0.4839

<sup>c</sup>Each value is the median (IQR).

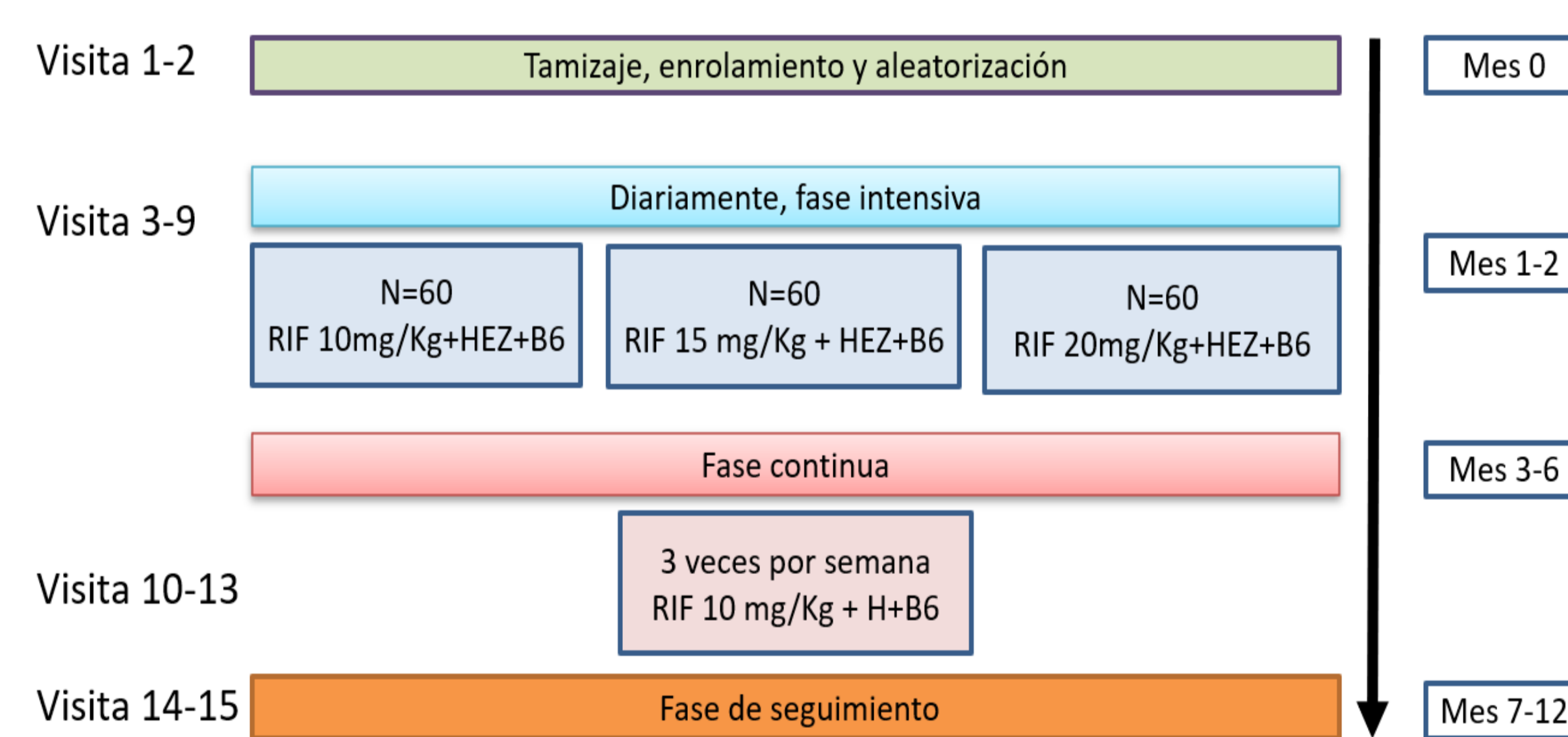
<sup>d</sup>Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test adjusted for ties, unless otherwise specified.

<sup>e</sup>The dose shown is the one received on the day blood was drawn for PK analysis.

<sup>f</sup>Linear contrast comparison.

<sup>g</sup>t<sub>1/2</sub> half-life.

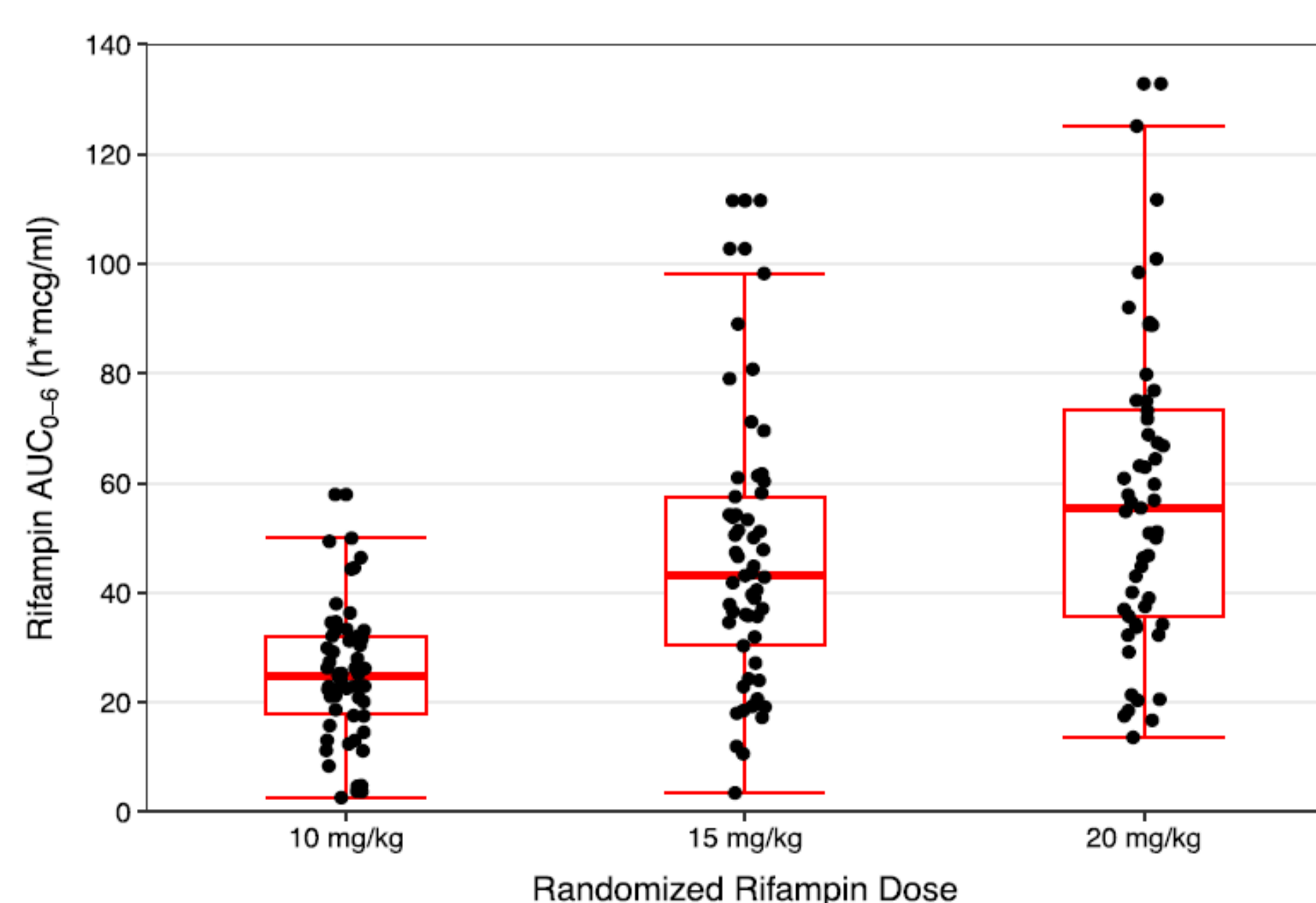
**GRÁFICO 1.** ESQUEMA DEL DISEÑO DEL ESTUDIO



### CENTROS DE INVESTIGACIÓN

- Hospital Nacional Hipólito Unanue
- Hospital Nacional Sergio E. Bernales

**GRÁFICO 2.** AUC0-6 DE RIF POR DOSIS ALEATORIZADA



**GRÁFICO 3.** CMAX DE RIF POR DOSIS ALEATORIZADA

