

# Rifampicina

M. Dutertre, G. Martin-Blondel, B. Marchou

La rifampicina representa un importante antibiótico en el tratamiento de las infecciones por micobacterias e infecciones por estafilococos, en particular sobre material extraño. Además, se emplea siempre en el tratamiento de las brucelosis y en la quimioprofilaxis de las infecciones invasivas por meningococo. Su interés principal reside en su poder bactericida y su excelente difusión tisular e intracelular. La rifampicina es un potente inductor enzimático: su principal inconveniente es el riesgo de interacciones medicamentosas. Se debe prescribir en asociación con otro antibiótico con el fin de prevenir la aparición de mutantes resistentes. Debe temerse su hepatotoxicidad en caso de hepatopatía y/o de toma de otros fármacos hepatotóxicos como la isoniazida y la pirazinamida en las asociaciones de antituberculosos.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

**Palabras clave:** Rifampicina; Micobacterias; Estafilococos; Brucelosis; Meningococo; Inducción enzimática

## Plan

■ <b>Introducción</b>	1
■ <b>Actividad antibacteriana</b>	1
■ <b>Mecanismo de acción</b>	1
■ <b>Resistencia</b>	2
Generalidades	2
Resistencia de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2
Resistencia de <i>Staphylococcus aureus</i>	2
Resistencia del meningococo	2
■ <b>Farmacocinética</b>	2
■ <b>Indicaciones principales</b>	2
Infecciones por micobacterias	3
Infecciones estafilocócicas	3
Infecciones sobre material por <i>P. acnes</i>	3
Legionelosis	3
Brucelosis	3
Profilaxis frente a meningococo	3
■ <b>Efectos adversos</b>	3
■ <b>Modalidades de administración</b>	4
■ <b>Contraindicaciones</b>	4
■ <b>Interacciones medicamentosas</b>	4
■ <b>Precauciones de empleo</b>	4
Situaciones que requieren una adaptación de la posología	4
Embarazo y lactancia	4
Educación terapéutica	5
Cuestiones que hay que plantear antes de prescribir un tratamiento con rifampicina	5
■ <b>Conclusión</b>	5

## ■ Introducción

La rifampicina es un derivado semisintético de la rifamicina, antibiótico macrocíclico complejo que inhibe la síntesis del ácido

ribonucleico (ARN) en un amplio abanico de microbios patógenos.

Este antibiótico, cuyo principio activo fue aislado en 1957, es producido naturalmente por la bacteria *Amycolatopsis mediterranei* [1]. Al principio se utilizó como antituberculoso mayor desde 1966, y más tarde sus indicaciones se ampliaron progresivamente, en particular para las infecciones protésicas debidas a cocos gram-positivos.

Su interés principal reside en su actividad bactericida en los bacilos de la tuberculosis y de la lepra, con una buena difusión tanto intratisular como intracelular.

## ■ Actividad antibacteriana

El espectro de acción de la rifampicina incluye bacterias gram-positivas y gramnegativas, pero más particularmente bacterias de multiplicación intracelular como las micobacterias humanas.

Las especies habitualmente sensibles son:

- las bacterias grampositivas: estafilococos, en menor grado estreptococos (*Streptococcus*) (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*), enterococos, *Propionibacterium acnes*;
- algunas bacterias gramnegativas: *Neisseria* (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*), *Haemophilus influenzae*;
- bacterias de multiplicación intracelular: micobacterias del complejo tuberculosis, *Mycobacterium leprae*, *Brucella*, *Legionella*. Las enterobacterias son habitualmente resistentes de forma natural a la rifampicina.

## ■ Mecanismo de acción

La rifampicina actúa al inicio de la fase de transcripción: bloquea la síntesis del ARN bacteriano fijándose en la ARN-polimerasa bacteriana al nivel de la subunidad  $\beta$  codificada por el gen *rpoB*. Al fijarse directamente a esta enzima, ya es eficaz a bajas concentraciones y, al contrario que la mayoría de los antibióticos, no interfiere con la ARN-polimerasa de los mamíferos [2].

## ■ Resistencia

### Generalidades

Algunos agentes infecciosos, como las enterobacterias, son resistentes de forma natural a la rifampicina.

La resistencia adquirida a la rifampicina está ligada a mutaciones del gen *rpoB*, que codifica la subunidad β de la ARN-polimerasa bacteriana. Basta una sola mutación para que la rifampicina pierda su actividad antimicrobiana, debido a una menor afinidad del antibiótico por su objetivo. Existe un elevado nivel de mutación espontánea de la ARN-polimerasa, con la presencia teórica en el inóculo bacteriano de un mutante resistente para  $10^6$ - $10^7$  gérmenes.

Debido a este hecho, la rifampicina debe siempre prescribirse en asociación con uno o varios antibióticos, si es posible, una vez eliminado el inóculo inicial. En las infecciones por estafilococo con un elevado inóculo inicial, representa el tratamiento alternativo por vía oral en asociación con otro antiestafilocócico.

Favorece la multiresistencia una mala adherencia terapéutica, por lo que es indispensable una buena observancia del tratamiento.

### Resistencia de *Mycobacterium tuberculosis*

La resistencia a los antituberculosos constituye en la actualidad un importante reto de salud pública. La tasa de resistencia primaria a la rifampicina en Francia en 2013 está estimada en un 2% en los pacientes que nunca han recibido tratamiento. Esta tasa aumenta al 28,8% en los pacientes ya tratados que presentan una recaída. A escala mundial, se describen 500.000 nuevos casos anuales de tuberculosis multiresistente (MDR), es decir, con cepas resistentes a la rifampicina y a la isoniazida, de los cuales un 10% presenta un perfil de amplia resistencia a fármacos (XDR) con resistencia a la isoniazida, a la rifampicina, a las fluoroquinolonas y a un aminoglucósido de reserva. En 2013 en Francia, las redes de vigilancia identificaron 83 cepas MDR, aisladas en pacientes nacidos en países del este de Europa en el 53% de los casos, y 22 cepas XDR [3].

### Resistencia de *Staphylococcus aureus*

La sensibilidad de *S. aureus* se define por una concentración mínima inhibitoria (CMI) inferior a 0,06 mg/l, mientras que la resistencia se refiere a las cepas cuya CMI es superior a 0,5 mg/l.

#### Cuadro 1.

Principales indicaciones de la rifampicina (R) en la práctica clínica.

Indicación	Posología	Asociación	Duración
Enfermedad tuberculosa	10 mg/kg/día	Dos meses asociada con: isoniazida (H): 5 mg/kg/día pirazinamida (Z): 30 mg/kg/día etambutol (E): 15-20 mg/kg/día A continuación 2 meses de biterapia RH (mismas dosis)	6 meses
Infección tuberculosa latente (ITL)	10 mg/kg/día	Asociada con la isoniazida a dosis de 5 mg/kg/día	3 meses
Micobacterias atípicas	10 mg/kg/día	+ Etambutol 15 mg/kg/día + claritromicina 1.000 mg/día en dos tomas ± aminoglucósidos al inicio (estreptomina/amikacina)	12 meses tras negativización de las muestras
Lepra multibacilar	10 mg/kg/mes	Con dapsona 1,5 mg/kg/día y clofazimina 1 mg/kg/día o «protocolo ROM»: rifampicina 10 mg/kg + ofloxacino 400 mg + minociclina 100 mg × 1/mes	12-24 meses
Lepra paucibacilar	10 mg/kg/mes	+ Dapsona 1,5 mg/kg/día o «protocolo ROM»	6 meses
EVP por estafilococos	900-1.200 mg en 2-3 tomas/día	+ Penicilina M (SAMS)/glucopéptidos (SAMR) + Gentamicina 3 mg/kg/día	6 semanas
Infecciones osteoarticulares por estafilococos	600 mg × 2/día	+ Fluoroquinolona o ácido fusídico o clindamicina o minociclina o cotrimoxazol	3-6 semanas
Brucelosis	900 mg/día	+ Doxiciclina 200 mg/día	6 semanas
Profilaxis post-exposición a <i>Neisseria meningitidis</i>	10 mg/kg × 2 días		2 días

EVP: endocarditis en válvulas protésicas; SAMS: *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina; SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

La resistencia a la rifampicina afecta al 5-10% de las cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina, y al 1-2% de las cepas sensibles a la meticilina [4]. Las mutaciones de *rpoB*, en particular la mutación *H481Y*, han sido asociadas en un estudio a una disminución de la sensibilidad a la vancomicina de *S. aureus* [5].

### Resistencia del meningococo

Para *N. meningitidis*, se han descrito algunos casos infrecuentes de resistencia en pacientes contactos tras profilaxis antibiótica [6].

## ■ Farmacocinética

La biodisponibilidad de la rifampicina es excelente por vía oral. Sin embargo, la absorción del antibiótico se reduce en caso de toma concomitante de alimentos, por lo que es importante su administración en suspensión de la vía oral, como mínimo 30 minutos antes de las comidas. Un estudio de farmacocinética realizado en 14 personas sanas demostró que la concentración máxima disminuía un 36% en caso de toma del fármaco con una comida rica en grasa, en comparación con los valores obtenidos cuando la toma se realizaba en suspensión de la vía oral [7].

Su semivida plasmática, tras una toma de 600 mg en suspensión de la vía oral, es aproximadamente de 3 horas. El pico plasmático se alcanza a las 2 horas de la toma. El 80% se une a proteínas plasmáticas.

Su carácter liposoluble le confiere una buena difusión en prácticamente todos los tejidos (en particular hueso, pulmón, hígado, riñón, tejidos blandos) y una buena penetración intracelular (incluso intramacrofágica) y a nivel de las biopelículas periprotésicas.

La rifampicina se metaboliza por el hígado en un metabolito activo, entra en gran parte en la circulación enterohepática y se elimina mayoritariamente por vía biliar. Una pequeña parte se excreta por la orina en forma intacta (4-18%).

## ■ Indicaciones principales

La rifampicina se prescribe siempre en asociación con otros antiinfecciosos, debido a los motivos previamente descritos. Sólo existe una excepción, en la profilaxis de las infecciones por meningococo y por *H. influenzae*, para las cuales está validada una monoterapia corta. Las principales indicaciones de la rifampicina y las modalidades del tratamiento según las recomendaciones actuales se describen en el Cuadro 1.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8757877>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8757877>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)