



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Rifampicina 150mg + Isoniazida 150mg tableta
Indicación específica:	Esquema primario para tuberculosis sensible – fase de mantenimiento. Dosificación intermitente 3v/semana
Número de casos anuales:	En la solicitud presentada por Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis indica 22765 casos anuales

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Rifampicina + Isoniazida
Formulación propuesta para inclusión	Rifampicina 150mg + Isoniazida 150mg tableta
Verificación de Registro Sanitario:	No se ha encontrado Registro Sanitario
Alternativas en el PNUME:	Rifampicina 300mg tableta Isoniazida 100mg tableta

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

La tuberculosis (TB) sigue siendo un importante problema de salud global. En 2012, se estimó que 8,6 millones de personas desarrollaron tuberculosis y 1,3 millones murieron a causa de la enfermedad (incluyendo 320000 muertes entre las personas VIH-positivas). El número de muertes por tuberculosis es inaceptablemente grande porque la mayoría son evitables¹.

De acuerdo a los datos de la Estrategia Sanitaria Nacional para el control de la tuberculosis (ESNPCT 2014)² la situación de la TB en el Perú es la siguiente:

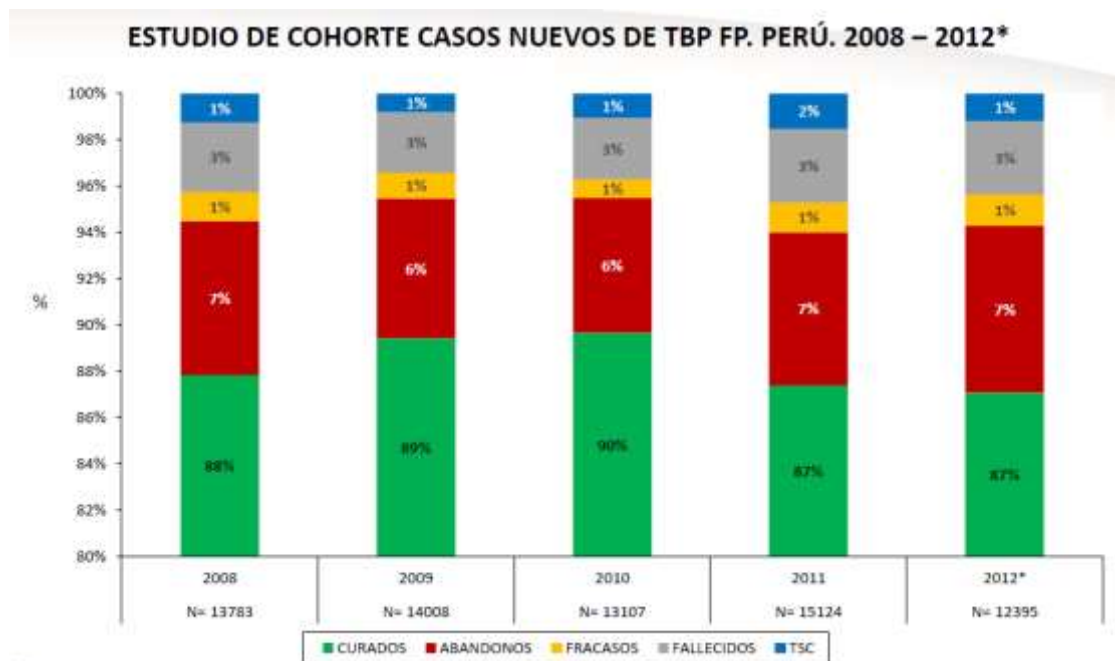
- La tasa de incidencia es 90.3 por 100000 habitantes (2013)
- La tasa de mortalidad es de 3.8 por 100000 habitantes (2013)
- La mayor tasa de incidencia se presenta en la región Callao con 204.6 por 100000 habitantes (2013) y la menor tasa en Cajamarca 14.5 por 100000 habitantes (2013)
- El número de casos de TB en todas sus formas es de 31052, de estos casos:
 - El mayor porcentaje corresponde a los jóvenes de 18 años, adultos y adultos mayores (87.3%);
 - Por condición de ingreso los casos nuevos corresponden al 89%, las recaídas al 7%, los abandonos recuperados 3% y los fracasos al 1%.

¹ WHO. key indicators for the world. who regions and individual countries. Global tuberculosis report 2013

² Alarcón A. Situación de la Tuberculosis en el Perú y política nacional para su control. Reunión Técnica "Evaluación y a Análisis de Indicadores Epidemiológicos y Operacionales Año 2013 en Relación al Presupuesto por Resultados" Arequipa 18 al 20 de Junio del 2014. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis. Dirección General de Salud de las Personas



- El porcentaje de abandono en los años del 2008-2012 se muestran en la siguiente tabla:



IV. Tratamiento

Para el tratamiento de tuberculosis se emplean regímenes que constan de múltiples fármacos administrados por un mínimo de seis meses. Comúnmente, los tratamientos de este tipo son incompatibles con el entorno cultural, el sistema de creencias, y las circunstancias en la vida del paciente. En consecuencia, no es sorprendente que, sin el apoyo de un tratamiento adecuado, una proporción significativa de los pacientes con tuberculosis suspendan el tratamiento antes de la duración prevista o son erráticos en el consumo de los medicamentos. Sin embargo, el fracaso para completar el tratamiento para la tuberculosis lleva a la infectividad prolongada, pobres resultados, y resistencia a los medicamentos³.

La principal y más importante intervención en el control de la tuberculosis (TB) en la comunidad es el logro de altas tasas de curación. Para conseguir este objetivo son necesarias e igualmente importantes dos medidas: 1) regímenes de tratamiento estandarizados de corta duración, que son muy eficaces, sobre todo si se utiliza en todos ellos rifampicina (RMP); y 2) garantizar que todos los pacientes completen el tratamiento correctamente⁴.

Para garantizar y facilitar la administración correcta de medicamentos durante los 6-8 meses de tratamiento antituberculoso se han adoptados varias estrategias de éstas, el tratamiento directamente observado (DOTS) es uno de los más eficaces. Otra intervención ampliamente recomendada es el uso de combinaciones a dosis fija (CDF) de fármacos antituberculosos que pueden ser de dos fármacos (2FDCs): generalmente rifampicina (RMP) + isoniazida (INH), de tres fármacos (3CDFs): RMP + INH +

³ Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis Care (ISTC). The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2006.

⁴ Monedero I, Caminero J. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. Int J Tuberc Lung Dis 15(4):433–439. 2011.



pirazinamida (PZA) o de cuatro fármacos (4CDFs): RMP + INH + PZA + etambutol (EMB)⁵.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el uso de medicamentos en combinaciones a dosis fija (CDF) conteniendo rifampicina y otros fármacos para facilitar el tratamiento, la adherencia y reducir el riesgo de resistencia⁶.

Debido a estas ventajas de las CDF sobre las formulaciones de fármacos individuales se ha realizado grandes esfuerzos para promoverlos en la terapia de la tuberculosis. Sin embargo estas presentaciones se enfrentan a dos grandes problemas de calidad: escasa biodisponibilidad de rifampicina y la inestabilidad de las CDF⁷.

La rifampicina es un componente importante de la terapia anti-TB que se usa para el tratamiento de todas las categorías de pacientes, tanto en las fases intensivas y de continuación⁸. En los estudios clínicos se ha observado que la actividad bactericida de rifampicina es dosis dependiente, por ello niveles sub-terapéuticos en sangre puede resultar en reducida eficacia o mayores niveles pueden dar lugar a un incremento de la toxicidad⁹. El uso de tabletas en CDF con rifampicina de escasa biodisponibilidad podría conducir al fracaso del tratamiento y a la farmacorresistencia¹⁰.

En algunos de los informes, se encontró que la degradación in vitro de la rifampicina es catalizada por isoniazida en medio ácido, y se considera como una de las razones de la pobre biodisponibilidad de CDFs.¹¹ Por lo tanto, no es erróneo decir que la descomposición de la rifampicina en el estómago antes de la absorción es un factor contributivo para el fracaso del tratamiento y la aparición de resistencia. Este problema se puede resolver mediante el uso de diferentes enfoques, como la protección de rifampicina de la exposición a ácido por recubrimiento entérico, por la administración simultánea de alcalinizadores solubles, a través del uso de aditivos específicos en la formulación, y por la segregación de la liberación de rifampicina e isoniazida. Sin embargo, podrían ser necesarios más estudios intensos para seleccionar el mejor entre estos enfoques¹².

Desde las décadas de los 80 a 90 la calidad de las CDF fue un motivo de preocupación, ya que en el mercado mundial se encontraron CDF de baja calidad y RMP de pobre biodisponibilidad¹³, por tal motivo la OMS y la International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) emitieron una declaración conjunta en 1994 que aconseja que sólo tabletas de RMP de adecuada biodisponibilidad

⁵ Monedero I, Caminero J. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. *Int J Tuberc Lung Dis* 15(4):433-439. 2011.

⁶ Wang H, Wang R, O'Gorman, Crownover P. Bioequivalencia of fixed-dose combination Myrin-P Forte and reference drugs in loose combination. *Int J Tuberc Lung Dis* 17(12): 1596-1601-2013

⁷ Saranjit Singh, Hemant Bhutani and T.T. Mariappan. Quality problems of anti-tuberculosis fixed-dose combinations(fdcs): a way forward. *Indian J Tuberc* 2006; 53:201-205

⁸ Xu J1, Jin H, Zhu H, Zheng M, Wang B, Liu C, Chen M, Zhou L, Zhao W, Fu L, Lu Y. Oral bioavailability of rifampicin, isoniazid, ethambutol, and pyrazinamide in a 4-drug fixed-dose combination compared with the separate formulations in healthy Chinese male volunteers. *Clin Ther.* 2013 Feb;35(2):161-8. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.01.003.

⁹ Wang H, Wang R, O'Gorman, Crownover P. Bioequivalencia of fixed-dose combination Myrin-P Forte and reference drugs in loose combination. *Int J Tuberc Lung Dis* 17(12): 1596-1601-2013

¹⁰ Xu J¹, Jin H, Zhu H, Zheng M, Wang B, Liu C, Chen M, Zhou L, Zhao W, Fu L, Lu Y. Oral bioavailability of rifampicin, isoniazid, ethambutol, and pyrazinamide in a 4-drug fixed-dose combination compared with the separate formulations in healthy Chinese male volunteers. *Clin Ther.* 2013 Feb;35(2):161-8. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.01.003.

¹¹ Panchagnula R¹, Agrawal S, Ashokraj Y, Varma M, Sateesh K, Bhardwaj V, Bedi S, Gulati I, Parmar J, Kaul CL, Blomberg B, Fourie B, Roscigno G, Wire R, Laing R, Evans P, Moore T Methods Find Exp Clin Pharmacol. Fixed dose combinations for tuberculosis: Lessons learned from clinical, formulation and regulatory perspective. 2004 Nov;26(9):703-21.

¹² Singh S, Mariappan T, Sankar R, Sarda N, Singh B. A critical review of the probable reasons for the poor/variable bioavailability of rifampicin from anti-tubercular fixed-dose combination (FDC) products, and the likely solutions to the problema. *International Journal of Pharmaceutics* 228 (2001) 5-17

¹³ Monedero I, J. A. Caminero Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. *Int J Tuberc Lung Dis* 15(4):433-439. 2011.



comprobada y fármacos en CDF de buena calidad se deben utilizar en el tratamiento de la tuberculosis¹⁴.

Referencias en Guías de Práctica Clínicas (GPC)

Las CDF son recomendadas por los siguientes documentos normativos y GPC

1. La Norma Técnica para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis¹⁵ establece lo siguiente:

- Los pacientes con TB sin infección por VIH/SIDA que debe iniciar tratamiento deben cumplir con la siguiente definición:
 - Paciente con TB pulmonar frotis positivo o negativo.
 - Pacientes con TB extrapulmonar, excepto compromiso miliar, SNC osteoarticular.
 - Pacientes nuevos o antes tratados (recaídas y abandonos recuperados).
- El esquema de primera fase consiste en la administración por vía oral de Isoniazida (H) ,Rifampicina (R), Etambutol (E) y Pirazinamida (Z) diario durante 2 meses que equivalen a 50 dosis
- El esquema de segunda fase consiste en la administración por vía oral de Isoniazida (H), Rifampicina (R), tres veces por semana durante 4 meses (H3R3) (54 dosis)
- Se menciona dos esquemas de tratamiento de acuerdo a la edad
 - Para adultos y niños mayores de 15 años
 - Para niños menores de 15 años
- En el siguiente esquema se muestra el número de dosis para cada fase de tratamiento.

Primera Fase: 2 meses (HREZ) diario (50 dosis)
Segunda Fase: 4 meses (H₃R₃) tres veces por semana (54 dosis)

- La dosificación de isoniazida y rifampicina para la segunda fase se muestra en el siguiente cuadro:

Dosis de medicamentos antituberculosís de primera línea para personas de 15 años o más

Medicamentos	Segunda Fase Tres veces por semana	
	Dosis (mg/Kg)	Dosis máxima por toma
Isoniacida (H)	10 (8-12)	900 mg
Rifampicina (R)	10 (8-12)	600 mg
Pirazinamida(Z)		
Etambutol (E)		

Rango de dosis de medicamentos entre paréntesis. Tanto en la primera fase como en la segunda fase, la dosis máxima no debe exceder lo dispuesto en la Tabla antes señalada.

¹⁴ Panchagnula R¹, Agrawal S, Ashokraj Y, Varma M, Sateesh K, Bhardwaj V, Bedi S, Gulati I, Parmar J, Kaul CL, Blomberg B, Fourie B, Roscigno G, Wire R, Laing R, Evans P, Moore T Methods Find Exp Clin Pharmacol. Fixed dose combinations for tuberculosis: Lessons learned from clinical, formulation and regulatory perspective. 2004 Nov;26(9):703-21.

¹⁵ Resolución Ministerial N° 715-2013. NTS N°101-1 MINS/DGSP V.01. Norma Técnica para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. Ministerio de Salud. 2013



Dosis de medicamentos antituberculosis de primera

línea para personas menores de 15 años

Medicamentos	Segunda Fase Tres veces por semana	
	Dosis (mg/Kg)	Dosis máxima por toma
Isoniacida (H)	10 (10-20)	900 mg
Rifampicina (R)*	15 (10-20)	600 mg
Pirazinamida (Z)		
Etambutol (E)		

Rango de dosis de medicamentos entre paréntesis.
Sólo administrar Rifampicina en jarabe, en la presentación autorizada por la DIGEMID, incluida en el PNUME. No se recomienda utilizar soluciones preparadas de manera no industrial.

- Con respecto a las CDF la norma técnica indica que cuando exista disponibilidad de las CDF estas se podrán utilizar en la medida que favorezca la adherencia al tratamiento antituberculoso. En el caso de los niños con menos de 30 kilos de peso recibirán su tratamiento con medicamentos de primera línea en presentaciones separadas. Las presentaciones separadas también se usarán en esquemas modificados por reacciones adversas a medicamentos (RAM), esquemas para TB resistente y otras situaciones especiales.

Las dosificaciones de las Combinaciones a Dosis Fija de Rifampicina e Isoniazida se muestran a continuación:

Anexo N° 22: POSOLOGÍA DE DOSIS FIJAS COMBINADAS (DFC)

Fase y presentación de tabletas en dosis fijas combinadas (DFC)	Número de tabletas en DFC por día según peso del paciente			
	30 - 37 Kg	38 - 54 Kg	55 - 70 Kg	> 70 Kg
SEGUNDA FASE (tres veces por semana) Rifampicina (150mg) Isoniacida (150mg)	02	03	04	05

2. En el reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre las combinaciones a dosis fija para el tratamiento de la tuberculosis¹⁶ señala:

Debido a la disponibilidad de diferentes concentraciones en las CDF que se encontraban en el mercado y la posibilidad de una incorrecta dosificación, la OMS consideró necesario estandarizar las concentraciones y las incluyó en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de 1997.

Las concentraciones establecidas se muestran a continuación:

¹⁶ World Health Organization. Fixed-dose combination tablets for the treatment of tuberculosis. Report of an informal meeting held in Geneva Tuesday, 27 April 1999



The need for standardization

- Only FDCs of recommended strengths should ultimately be used by national programmes
- FDCs recommended in the 1997 WHO Model List of Essential Drugs:
 - RHZ (tablet): 150 mg + 75 mg + 400 mg for daily use
 - 150 mg + 150 mg + 500 mg for intermittent use 3 times weekly
 - RH (tablet): 150 mg + 75 mg for daily use
 - 300 mg + 150 mg for daily use
 - 150 mg + 150 mg for intermittent use 3 times weekly
 - HE (tablet): 150 mg + 400 mg for daily use
- FDCs proposed to be included in the 1999 WHO Model List of Essential Drugs:
 - RHZE (tablet): 150 mg + 75 mg + 400 mg + 275 mg for daily use
 - RHZ (tablet): 60 mg + 30 mg + 150 mg for pediatric use (daily)
 - RH (tablet): 60 mg + 30 mg for pediatric use (daily)
 - 60 mg + 60 mg for pediatric use (intermittent 3 times weekly)

La actual Lista Modelo de Medicamentos Esenciales establece las siguientes presentaciones:

WHO Model List Essential Medicines 18th edition

isoniazid + rifampicin	Tablet:
	75 mg + 150 mg; 150 mg + 300 mg.
	60 mg + 60 mg (For intermittent use three times weekly).
	150 mg + 150 mg (For intermittent use three times weekly).

3. La Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico tratamiento y prevención de tuberculosis¹⁷ (España) indica que la eficacia global de las combinaciones de fármacos a dosis fijas no es diferente de la de los fármacos administrados por separado (en base de estudios de baja calidad) y entre sus recomendaciones establece que los adultos deben ser tratados con CDF para reducir el desarrollo de resistencia a los medicamentos y el número de medicamentos que se toman todos los días (Fuerza de recomendación débil).

Las combinaciones de medicamentos a dosis fija aprobados en España se muestran en el siguiente cuadro:

Table 7: Fixed-dose combinations approved in Spain

Dosage form \ Drug	Rifampicin	Isoniazid	Pyrazinamide	Ethambutol
RIFINAH (60 or 500 tablets)	300 mg	150 mg		
RIMACTAZID (60 tablets)	300/150 mg	150/75 mg		
TISOBRIF/Vitamin B12 (30 sachets)	600 mg	300 mg		
RIFATER (100 or 500 tablets)	120 mg	50 mg	300 mg	
RIMICURE (60 tablets)	150 mg	75 mg	400 mg	
RIMSTAR (60 tablets)	150 mg	75 mg	400 mg	275 mg

¹⁷ Ministry of Science and Innovation Spain. Clinical Practice Guideline on the Diagnosis, Treatment, and Prevention of Tuberculosis. Clinical practice guidelines in the spanish national. 2010



V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia

Se ha realizado una búsqueda de información científica sobre la eficacia comparativa entre los medicamentos antituberculosos administrados en tabletas en CDF y las tabletas conteniendo los fármacos por separado. Se consultaron las bases de datos de Uptodate, Tripdatabase, Micromedex, Pubmed hasta el 23-09-14 y se encontró la siguiente información:

Una revisión narrativa de la evidencia disponible realizada por Monedero I et al¹⁸, sobre la eficacia y otros aspectos de los medicamentos antituberculosos en CDF en comparación con los medicamentos separados. En esta revisión 4 estudios compararon la CDF de Rifampicina 150mg e Isoniazida 150mg. Se evaluaron como medidas de respuesta la conversión de esputo, el cultivo y tasas de curación. En la siguiente tabla se muestra la descripción de los estudios seleccionados y los resultados:

Study, reference, year, country	Design	Study duration	Intervention		Comparison		Clinical outcomes	Intervention, FDCs vs. comparison regimen, separate drugs	Pvalue
			n	Treatment	n	Treatment			
Su & Perng, ²⁴ 2002, Taiwan, China	RCT SAT	2 years	57	2 months 3FDC + EMB/ 4 months 2FDC	48	Separate drugs	Sputum conversion 1) at 2 months 2) at 6 months	95.0% vs. 100% 100% vs. 100%	>0.05 ND
Gravendeel et al., ²⁵ 2003, Indonesia	RCT DOT	6 months	198	Initial phase daily 4FDC/ continuation phase three times weekly 2FDC	162	Separate drugs daily	Sputum conversion at 2 months Treatment success	94% vs. 89% 95% vs. 95%	0.23 ND
Suryanto et al., ²⁴ 2008, Indonesia (continuation of previous study ¹⁵)	RCT	4.3 years	236	Initial phase 4FDC/ continuation phase three times weekly 2FDC	198	Separate drugs	Bacteriological relapse	10.1% vs. 2.7%	0.074
The Union, ^{24,32} 2008, multicentre	Multicentre RCT DOT	6–12 months		Initial phase 4FDC/ continuation 2FDC (n = 583)		Separate drugs (n = 581)	Cure, relapse after 12 months, complaints	Preliminary results, FDC non inferior to separate drugs in cure and relapse rates after 1 year	

FDC = fixed-dose combination; RCT = randomised controlled trial; SAT = self-administered treatment; 3FDC = RMP+INH+PZA; 2FDC = RMP + INH; CI = confidence interval; DOT = directly observed treatment; INH = isoniazid; ND = no difference; BMRC = British Medical Research Council; EMB = ethambutol; NA = not available; SM = streptomycin; 4FDC = RMP+INH+PZA+EMB; CXR = chest X-ray; MDR-TB = multidrug-resistant tuberculosis; NK = not known; ITT = intention-to-treat population; PP = per-protocol population; RMP = rifampicin; PZA = pyrazinamide.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Precios

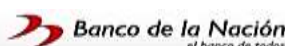
- Según el Servicio Farmacéutico Mundial (GDF) el precio de la tableta de CDF Rifampicina 150mg + Isoniazida 150mg en USD 0.034 equivalente a S/. 0.099 nuevos soles (1 USD = 2.90 nuevos soles).

FIRST LINE ANTI-TUBERCULOSIS MEDICINES

Oral solid dosage forms: Fixed dose combinations for adults

Product	Description	Packaging	Price EXW (USD)*
2 FDC/RH 150/150 (blister)	Rifampicin 150 mg/isoniazid 150 mg film-coated tablets	28 tablets * 24 blisters	23.05

Tipo de Cambio



Día: viernes 24 de octubre de 2014

Cuadro de cambio

Moneda	Compra	Venta	Impuesto
Dolar	(S/.) 2.8600	(S/.) 2.9400	(S/.) 2.9080

¹⁸ Monedero I, Caminero J. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. Int J Tuberc Lung Dis 15(4):433–439. 2011.



- De acuerdo a los precios del Servicio Farmacéutico Mundial (GDF) el costo del tratamiento de tuberculosis sensible con tabletas en CDF en comparación a las tabletas con los fármacos antituberculosos por separado es menor, siendo la diferencia de S/. 275456.50 nuevos soles para los 22765 casos anuales solicitados. En las siguientes tablas se muestran los costos con respecto a las tabletas por separado, en CDF y el costo incremental.

TABLA 1 Medicamentos separados

Medicamentos	Dosis mg/kg	mg/60kg	N° tabletas	Precio unitario S/. ¹⁹	N° tabletas por 54 dosis	Costo por 54 dosis S/.
Isoniazida (H) 100mg	10 (8-12)	600	6	0.04	324	12.96
Rifampicina (R) 300mg	10 (8-12)	600	2	0.19	108	20.52
Total						33.48

TABLA 2 Medicamentos en CDFs

Medicamentos	Concentración	N° tabletas por dosis	N° tabletas (54 dosis)	Precio unitario S/. ²⁰	Costo por 54 dosis S/.
Isoniazida (H) + Rifampicina (R)	150mg +150mg	4	216	0.099	21.38

TABLA 3 Costo incremental

Costo de los medicamentos por separado (S/.)	Costo de los medicamentos en CDF (S/.)	Costo incremental por paciente (S/.)	Costo incremental por 22765 pacientes (S/.)
33.48	21.38	12.1	275456.5

CONSUMO

En la Base de Datos de ICI-SISMED a nivel nacional no se han reportado consumo de Enero 2013 a Julio 2014.

VII. Resumen del estatus regulatorio

Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Se encuentra incluido en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS

VIII. Conclusiones

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica disponible sobre la eficacia, seguridad, conveniencia de uso y costos de la combinación a dosis fija (CDF) conteniendo Rifampicina (R) 150mg + Isoniazida (H) 150mg tableta, en comparación a los fármacos administrados en forma separada, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el PNUME debido a lo siguiente:

- Los estudios no han logrado demostrar que las CDF presentan mayor eficacia en relación a los fármacos administrados por separado.
- Los estudios realizados para demostrar la no inferioridad de las CDF respecto a los fármacos administrados por separado, no han logrado establecer plenamente esta condición.

¹⁹ Precio de las Compras Nacionales – DARES – ESN PCT

²⁰ Precio del Servicio Farmacéutico Mundial (GDF). \$ 23.05 (28 tabletas x 24 blisters)



- Los estudios realizados no han demostrado que existen diferencias significativas con respecto a la seguridad.
- Algunos investigadores y algunas Guías de Práctica Clínicas de instituciones especializadas, a pesar que concuerdan que las CDF son tan eficaces y seguras como los mismos fármacos por separado, recomiendan el uso de las CDF por sus ventajas potenciales (menor número de tabletas para administrar al paciente, mayor facilidad para la programación de abastecimiento para los programas nacionales de control de tuberculosis). Sin embargo, estas ventajas de mayor simplicidad no se reflejan en una mayor eficacia de la CDF siendo esta la variable de mayor relevancia en el tratamiento de los casos nuevos de tuberculosis drogo sensibles.
- Los estudios de conveniencia de las CDF en relación a los fármacos administrados por separado, son escasos y no concluyentes.