

Tratamiento Farmacológico de la Tuberculosis Principios Generales

Recuerdo histórico

■ Sanatorios antituberculosos

- Reposo
- Alimentación
- Calcio
- Clima seco de altura, ...

■ Cirugía: Colapsoterapia

- Neumotórax, toracoplastia, plombajes

Tuberculostáticos

Recuerdo histórico

- 1944 Estreptomicina (S)
- 1947 Acido para-aminosalicílico (PAS)
- 1952 Isoniacida (H)
- 1967 Etambutol (E)
- 1971 Rifampicina (R)

Resistencias

Mutación natural

- Mutación cromosómica espontánea e irreversible que aparece a partir de una determinada población bacilar (10^n), variable según el fármaco

Tasa de mutación

- Número de bacilos a partir del cual surgen espontáneamente mutantes resistentes. Ejemplo:
 - Al fármaco "A": 10^n , al fármaco "B": 10^m
 - A los fármacos "A" y "B": 10^{n+m}

Selección de mutantes resistentes

- Los tuberculostáticos seleccionan los mutantes resistentes

No causan la mutación

Resistencia

Mutación

Fármaco	Tasa de mutación
Rifampicina (R)	$1/10^8$
Isoniacida (H)	$1/10^6$
Pirazinamida (Z)	$1/10^3$
Etambutol (E)	$1/10^6$
Estreptomicina (S)	$1/10^6$
R + H	$1/10^{8+6=14}$
R + H + Z	$1/10^{8+6+3=17}$

Tipo de lesión, carga bacilar y resistencias

Lesión	Número de bacilos	Riesgo de resistencia
Infección subclínica	$<100^5$	Bajo
Lesión caseosa sólida	$\geq 10^5$	Alto
Caverna	10^7-10^9	Muy Alto
Tuberculosis renal	10^5	Alto
Tuberculosis osteo-articular	10^6-10^8	Alto
Ganglio, pleura, meninge, piel, ...	10^2-10^5	

Resistencias

■ Resistencias primarias o iniciales

- Las que ocurren en un enfermo que nunca ha recibido fármacos para la TB
- Infectado desde el inicio por la cepa resistente

■ Resistencias secundarias o adquiridas

- Aquellas que aparecen como consecuencia de la selección de la cepa resistente por la incorrecta utilización de los tuberculostáticos
- Infectado inicialmente por una cepa sensible

■ TB multirresistente (TBMR)

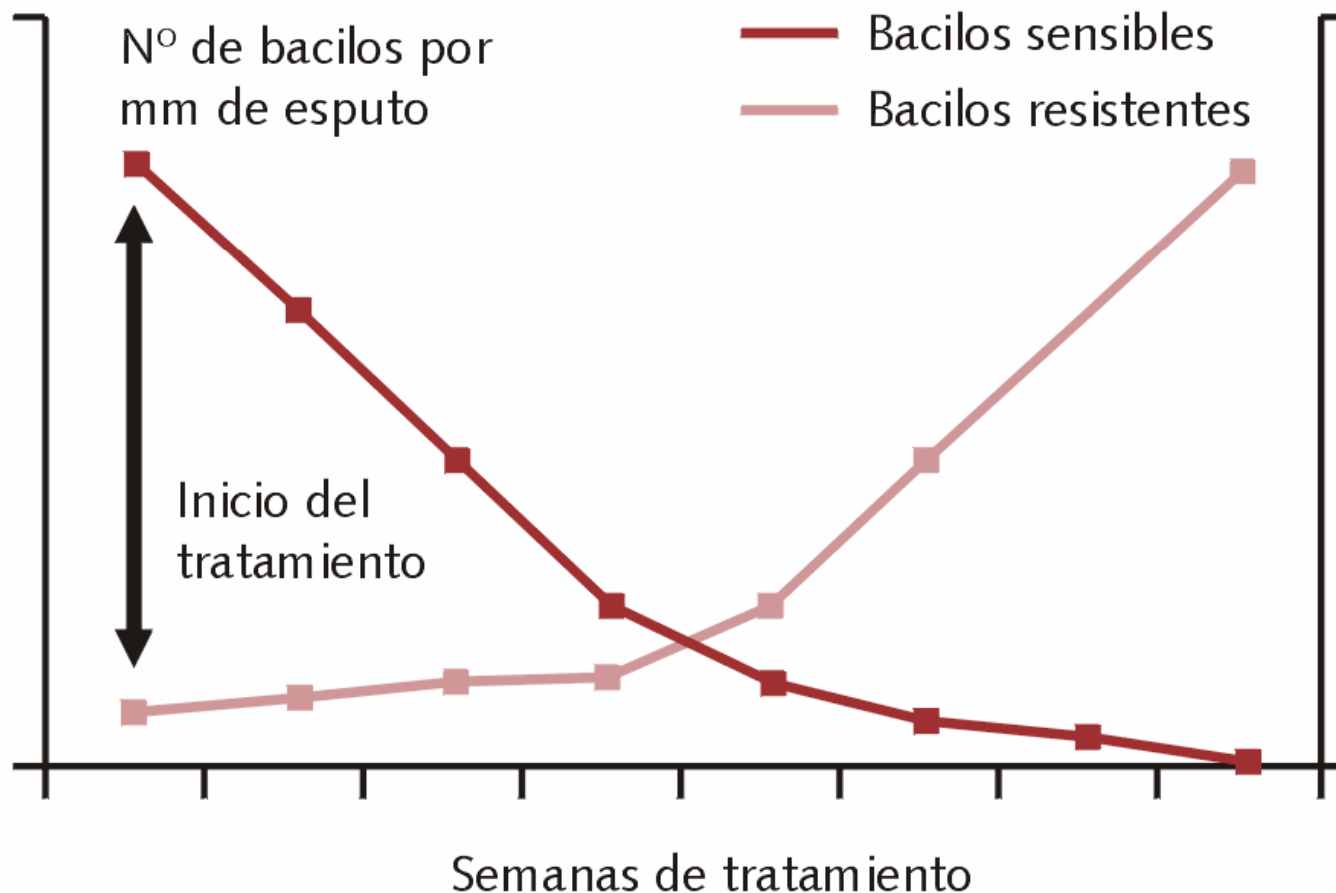
- TB resistente, al menos, a isoniácida y rifampicina

Asociación de tuberculostáticos

- En el tratamiento de la enfermedad TB se deben asociar varios fármacos
- La combinación de varios principios activos (v.g.: isoniacida + rifampicina) en el mismo producto comercial, evita la monoterapia y por tanto disminuye el riesgo de seleccionar resistencias secundarias

Fenómeno de caída y elevación

(Fall and rise)



Poblaciones bacilares

- **En un enfermo con tuberculosis, existen diferentes poblaciones bacilares formadas por bacilos en diferentes situaciones**
 - Localización
 - pH
 - Tasa de replicación, susceptibilidad a fármacos, ...

Poblaciones bacilares

A Bacilos de multiplicación rápida

- Medio óptimo: Extracelular. pH 6,5-7, máxima oxigenación (pared de caverna)
- Gran cantidad de bacilos $\Rightarrow$ Alta probabilidad de mutaciones espontaneas

B Bacilos de multiplicación lenta

- Localización intramacrofágica. pH ácido. Población $<10^5$

C Bacilos de crecimiento intermitente

- Condiciones desfavorables. Caseum sólido. Extracelulares
- Población $<10^5$
- Capacidad de recidivar

D Bacilos en estado latente: No susceptibles a fármacos

- Reactivaciones y recidivas

Tuberculostáticos y poblaciones bacilares

A Fármacos con acción bactericida precoz

- Bacilos de multiplicación rápida (Población A)
- Disminución rápida de la carga bacilar
- Isoniacida y rifampicina

B Fármacos con acción esterilizante

- Bacilos de multiplicación lenta e intermitente (Población B y C), responsables de las recaídas tardías
- Rifampicina y piraziamida (bacilos intramacrofágicos. pH ácido). Isoniacida

Tuberculostáticos de "Primera Línea"

Rifampicina (R)

10 mg/Kg/día (máximo 600 mg)

Isoniacida (H)

5 mg/Kg/día (máximo 300 mg)

Pirazinamida (Z)

15-30 mg/Kg/día (máximo 2.000 mg)

Etambutol (E)

15-25 mg/Kg/día

Estreptomicina (S)

15 mg/Kg/día (máximo 1.000 mg)

Pauta diaria. Adultos

Tuberculostáticos de "Segunda Línea"

- PAS (ácido para-aminosalicílico)
- Capreomicina
- Clofazimina
- Etionamida
- Cicloserina
- Thiacetazona
- Amikacina, kanamicina
- Quinolonas: Ofloxacino, ciprofloxacino

Un paciente que requiera tratamiento con estos fármacos debe ser atendido por un experto

Objetivos terapéuticos

Disminuir lo más rápidamente posible la capacidad infectante del paciente

- **Capacidad bactericida precoz**
 - Fase de inducción del tratamiento

Curar sin recidivas

- **Efecto esterilizante**
- **Tratamiento prolongado**
 - Fase de mantenimiento del tratamiento

Evitar la selección de resistencias

- **Asociar fármacos. Combinaciones comerciales**

Pauta terapéutica ideal

- Alta capacidad bactericida
- Alto poder esterilizante
- No selección de resistencias
- Activo frente a bacilos "latentes"
- Sin toxicidad
- Buena aceptación y tolerancia
 - Vía oral, vida media larga, ...
 - Pauta corta
- Bajo coste

No existe

Pautas terapéuticas

La elección de la pauta terapéutica inicial depende de:

- Probabilidades de que *M. tuberculosis* sea resistente a los tuberculostáticos
 - ¿Es un caso nuevo de tuberculosis?
 - Antecedentes de tratamiento previo con tuberculostáticos. ¿Cuáles?
 - Situación de las resistencias de la comunidad
 - Sospecha de multirresistencia
 - Origen del paciente, brote de TBMR, ...
 - Localización de la tuberculosis y situación clínica
 - ¿Es una tuberculosis meníngea? ¿Tiene hepatopatía?, ...

Pautas terapéuticas: Resistencias

- El nivel de resistencias primarias en la comunidad determina, en un caso inicial, la elección de la pauta de tratamiento
 - Isoniacida <4%: Tres fármacos: R + H + Z
 - Isoniacida >4%: Cuatro fármacos: R + H + Z + E o S

⇒ Es imprescindible disponer de un sistema de vigilancia de las resistencias e información actualizado

Pautas terapéuticas: TB pulmonar

- En la actualidad, utilizando rifampicina e isoniacida, la pauta más corta es de 6 meses

Pautas terapéuticas: TB pulmonar

Caso inicial: Pauta diaria

■ Resistencias primarias a H <4%

● Pauta de 6 meses: 2 RHZ / 4 RH

- Inducción 2 RHZ: Dos meses con:
 - Rifampicina (R) + isoniacida (H) + pirazinamida (Z)
- Mantenimiento 4 RH: Cuatro meses con:
 - Rifampicina (R) + isoniacida (H)

Pautas terapéuticas: TB pulmonar

Caso inicial: Pauta diaria

■ Resistencias primarias a isoniacida >4%

- Pauta de 6 meses: 2 RHZ + (E/S) / 4 RH

- Fase de inducción: Añadir un cuarto fármaco (etambutol, estreptomicina, ...) hasta conocer estudio de sensibilidades
- Fase de mantenimiento en función de los resultados

Pautas terapéuticas

■ La rifampicina y la isoniacida son los dos fármacos fundamentales

- Negativización del cultivo de esputo en > del 85% de los pacientes a los dos meses
- Curación >95% (tras 5 años de seguimiento)

■ La imposibilidad de utilizarlos (uno o ambos) por resistencias o toxicidad

- Contacto con expertos
- Pautas más largas (18-24 meses)
- Inclusión de otros fármacos

Pautas intermitentes

■ Para pacientes con problemas de adherencia al tratamiento

- Tratamiento directamente supervisado (TDS)
- Tras fase de inducción
- Medicación dos-tres veces por semana
 - OMS: Recomendación generalmente 3 veces/semana
 - Dosis más elevadas
- Control clínico + control de la adherencia

Pautas terapéuticas: TB extrapulmonar

- En general esquema terapéutico similar a la tuberculosis pulmonar
- En tuberculosis del sistema nervioso central
 - Diferente paso de tuberculostáticos al LCR con/sin inflamación
 - Pirazinamida e isoniacida: Buena penetración
 - Rifampicina: Mala penetración. Con inflamación 10-20%
 - Etambutol: Sólo pasa con meninges inflamadas (4-64%)
 - Duración 12 meses (?)
- En niños: Tuberculosis osteoarticular, diseminada y SNC $\Rightarrow$ 12 meses (Am. Acad. Ped. 1994)

Pautas terapéuticas: Embarazo

- La enfermedad TB durante el embarazo no tratada es mas peligrosa para la madre y el feto que el tratamiento farmacológico
- La isoniacida, la rifampicina y el etambutol pasan la placenta y no han demostrado efectos teratogénicos. Asociar piridoxina con la isoniacida
- Estreptomicina puede producir sordera. Pirazinamida: Escasa experiencia sobre teratogenicidad
- Lactancia: Paso escaso de los tuberculostáticos a la leche materna
 - Concentraciones insuficientes para ser considerados como tratamiento o profilaxis adecuada para el recién nacido
 - El tratamiento no contraindica la lactancia materna
 - Piridoxina al recién nacido, si la madre toma isoniacida

Pautas terapéuticas: Hepatopatía

Consultar con experto

■ **Afectación hepática**

- Por: 1) Hepatopatía de base 2) La propia tuberculosis
- Toxicidad de los fármacos: Metabolismo hepático/toxicidad

■ **Pautas en función de la severidad de la hepatopatía**

- Evitar utilizar pirazinamida con isoniacida y rifampicina

■ **Seguimiento clínico y analítico estrecho**

Pautas terapéuticas: Insuficiencia renal

Consultar con experto

- La isoniacida y la rifampicina no precisan ajuste de dosis en la insuficiencia renal

Pautas terapéuticas: Niños

Consulta con pediatra experto

- El tratamiento de la tuberculosis infantil no difiere, en general, de los esquemas empleados en adultos
- Ajuste de dosis en función del peso
- Evitar utilizar etambutol
 - Dificultad para el control de la toxicidad ocular en niños pequeños

Pautas terapéuticas: Niños

■ La tuberculosis primaria intratorácica

- Infiltrado pulmonar, adenopatía hiliar, o ambas lesiones, en un niño con un PPD significativo
- Debe ser tratada de la misma forma que una tuberculosis pulmonar
- La Rx de torax con adenopatía hiliar puede tardar hasta 2-3 años en normalizarse

Pautas terapéuticas: Retratamiento

■ Por recaída, fracaso terapéutico, o abandono del tratamiento

- Contactar con experto
- Estudio de sensibilidades
- Tratamiento directamente supervisado (TDS)
- Nunca añadir un único fármaco no utilizado previamente
 - Tres fármacos o más
 - Importancia de la historia de tuberculostáticos utilizados anteriormente

Pautas terapéuticas: Coinfección por VIH

■ Consultar con experto

- Pauta de nueve meses
- Interacción tuberculostáticos/antirretrovirales
- Resistencias
 - Estudio de sensibilidades
- Problemas de adherencia al tratamiento en adictos activos
 - Tratamiento de la enfermedad de base:
La toxicomanía
 - T.D.S.

Pautas terapéuticas

Tuberculosis multirresistente (TBMR)

■ Sospecharla

- En pacientes con coinfección por VIH
- Tratamiento previo incorrecto
- Fracazos terapéuticos
- Progresión clínica sin respuesta terapéutica
- Contactos con pacientes con TBMR

Atención por experto

Otros tratamientos

Valoración por experto

■ Esteroides

- Deterioro clínico severo
- Tuberculosis diseminada con insuficiencia respiratoria aguda
- Pericarditis tuberculosa: Previene la constricción
- Meningitis tuberculosa: Precoz. Disminuye secuelas neurológicas

■ Cirugía. Indicaciones

- Absolutas
 - Hemoptisis masiva, fístula bronco-pleural, ...
 - Compresión medular
 - Pericarditis constrictiva
- Relativas
 - TBMR, estenosis bronquial, empiema, ...