

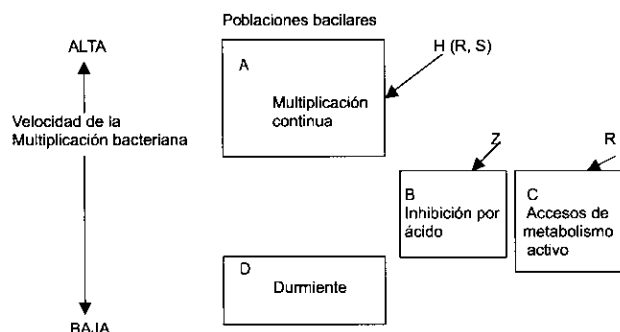
TEMAS DE REVISIÓN

Medicamentos antituberculosos

Dra. Angela Castillo Vilela
Hospital Nacional Guillermo Almenara I.

Los principales medicamentos antituberculosos son: Isoniacida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Estreptomina (S) y Etambutol (E), aunque este último lo usamos con ciertas precauciones en niños por sus efectos colaterales. Existen otros medicamentos, de segunda línea que son empleados en caso de reacciones adversas a los anteriores o de resistencia como son: etionamida, protionamida, terizidona, rifabutina, rifapentina, morfozinamida, capreomicina, cicloserina, kanamicina, viomicina, quinolonas, PAS.

Una población bacteriana puede contener cuatro clases de bacilos, cuyo metabolismo difiere, y que reaccionan en forma distinta a la quimioterapia. Esto se puede apreciar en el siguiente cuadro.



En este cuadro se indica las diferentes poblaciones bacterianas que son destruidas al comienzo del tratamiento por cada uno de los medicamentos.

- Bacilos que se multiplican activamente, por ejemplo en las paredes de las cavernas, donde el pH es neutro, son destruidos principalmente por la H.
- Bacilos semi-inactivos, intracelulares, inhibidos por un medio ácido, destruidos esencialmente por la Z.
- Bacilos semi-inactivos que presentan periodos de metabolismo activo, destruidos por la R.
- Bacilos completamente inactivos que no son afectados por los medicamentos. Normalmente desaparecen y rara vez causan recaídas.

Los bacilos del grupo A son los que tienen mayor número de mutantes resistentes naturales, y los bacilos

del grupo B y C son los que provocan las recaídas, por ello es esencial destruirlos.

Esto se puede resumir en la siguiente tabla, donde se aprecia la actividad de los principales medicamentos contra la tuberculosis según la condición metabólica de los bacilos.

Medicamentos	Actividad sobre los bacilos		
	De multiplicación activa	De multiplicación lenta	
		A un pH ácido	A un pH neutro
Estreptomina	+++	0	0
Isoniacida	++	+	0
Rifampicina	++	+	+
Etambutol	±	±	0
Pirazinamida	0	++	0

+, ++, +++ = Actividad bactericida de intensidad creciente
± = Actividad bacteriostática
0 = No tiene actividad

En el tratamiento debe considerarse dos aspectos:

- Actividad bactericida precoz: eliminación de bacilos que crecen activamente (etapa de multiplicación rápida y plena de actividad metabólica); y
- La esterilización de bacilos persistentes (etapa casi de latencia, donde los microorganismos están metabólicamente inhibidos), disminuye el riesgo de recaídas.

Todo tratamiento debe considerar combinación de drogas, que alcancen coincidentemente su más alta concentración al igual que su eliminación para evitar que alguna droga permanezca sola en la sangre, así prevenimos o retardamos la aparición de resistencia. Además el periodo de CIM debe ser prolongado⁽³⁾. Por lo tanto debemos usar drogas bactericidas con PC / MIC sea alto, lo que conlleva mayor acción y real índice de acción antibacilar:

PC: alta concentración en sangre después de una dosis de carga terapéutica.

H 14.5	R 7	S 8	Z 3.4	E 5
--------	-----	-----	-------	-----

Usar drogas cuya cercanía en alcanzar el pico hora (PH) coincidan por su efecto antibacilar:

H 1	R 1.5	S 4	Z 2	E 2
-----	-------	-----	-----	-----

Usar drogas cuya eliminación sea la misma para evitar que alguna droga permanezca sola en sangre, así prevenimos su resistencia y que la cobertura del CIM sea lo más prolongado (MICC):

H 13.5 hr	R 9.5 hr	S 9.5 hr	Z 19.5 hr	E 16.5 hr
-----------	----------	----------	-----------	-----------

También hay que tener en cuenta la vida media de estas drogas:

H 3 hr	R 2.5 hr	S 5 hr.	Z 10 hr.	E 4 hr.
--------	----------	---------	----------	---------

En cuanto al CIM es el siguiente:

H	0.05-0.2 ug/ml
R	0.5 ug/ml
S	8 ug/ml
Z	20 ug/mL
E	1-5ug/lml

No debe usarse dosis divididas. Se ha comprobado que es más importante alcanzar un máximo de concentración en el suero que mantener un nivel inhibitorio continuo, lo que justifica dar los medicamentos en una sola toma. Además en condiciones óptimas el bacilo se multiplica una sola vez cada 20 horas de manera que una dosis basta para detener totalmente la multiplicación.

Los esquemas de tratamiento consisten de dos etapas, donde se aplica lo anterior, en la primera etapa se busca la acción bactericida y por ello se usan 3 o 4 drogas, y en la segunda etapa se busca la esterilización y se usan 2 drogas. La eficacia de ellas se debe al tratamiento intensivo administrado durante la etapa inicial.

En la primera etapa la mayoría de los fármacos antituberculosos son eficaces, mientras que en la segunda se ha comprobado que solo la R y la Z producen el efecto deseado, especialmente si se suministran en combinación con la H.

Experimentalmente la combinación de R y Z tienen efecto sinérgico y son capaces de eliminar los sobrevivientes persistentes, es decir de esterilizar las lesiones tuberculosas e impedir las recaídas, pero debido a la resistencia primaria y adquirida, se recalca que debe agregarse un tercer medicamento al tratamiento prefiriéndose la H, medicamento que junto con la R siguen siendo los medicamentos de mayor poder bactericida y esterilizante.

En países latinos la resistencia primaria es del 11%, y en países como EEUU es de 4.7%, por ello la combinación de 3 medicamentos permite que dos de ellos puedan destruir a los mutantes resistente a una única droga, que ya existían en las cepas silvestres.

Así un régimen con tres fármacos impedirá que los bacilos se multipliquen; de lo contrario en la primera etapa del tratamiento podrían existir una cantidad considerable de mutantes resistente a un pudiendo desarrollar rápidamente resistencia a los otros fármacos.

En los pacientes con resistencia inicial a un solo medicamento debido a un corto curso de tratamiento inadecuado, puede responder favorablemente a la quimioterapia si se les suministra un periodo inicial de tratamiento diario con tres medicamentos.

La duración de la segunda fase está en relación con la calidad del esquema utilizado y puede ser diario o intermitente^(8,9). En la forma intermitente, cada medicamento se administra con intervalos de más de un día, ya que se ha comprobado que ciertos fármacos son eficaces aún cuando su concentración descienda temporalmente, incluso después de que habían desaparecido de la lesión o del medio.

En tratamientos diarios como en los intermitentes, la inactivación rápida de la H no influyó sobre el resultado del tratamiento.

El tratamiento acortado, es el que tiene una duración de 5 a 9 meses y tiene que incluir necesariamente dos drogas bactericidas: H y R, lo cual resulta eficaz y al segundo mes casi el 80 a 90% de los bacilos han sido erradicados, por lo que es innecesario un tratamiento prolongado. Los beneficios son obvios, ya que resulta más conveniente por la breve duración del tratamiento, el uso de menos fármacos, menor riesgo de toxicidad crónica de medicamentos y la reducción del número de recaídas.

Existen diversos esquemas de tratamiento utilizado en diferentes países. Cada país debe utilizar su propio esquema según sus características.

MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS:

ISONIACIDA (H), es un medicamento bactericida intra y extracelular. Fue descubierto en 1952.

Es la hidrazida del ácido isonicotínico. Inhibe la síntesis de ácido micólico y otros ácidos grasos de cadena larga, componentes importantes de la pared celular de las micobacterias. Tiene buena absorción por vía oral y rápido inicio de acción. Alcanza niveles adecuados en cavernas, caseum y LCR.

Esta droga penetra bien en todos los líquidos del cuerpo y cavidades, produciendo concentraciones similares a aquellos encontrados en suero.

Se metaboliza en hígado por acetilación, por acetilación rápida o lenta. En metabolizadores rápidos es de unos 80 minutos, mientras en acetiladores lentos asciende a 3 h. Esta diferencia no parece tener relevancia clínica en cuanto a la eficacia del tratamiento. El 15-40% se elimina como droga activa por vía renal.

La Hepatitis es el mayor efecto tóxico de la isoniácida, pero es más frecuente la neuropatía periférica por interferencia con el metabolismo de la piridoxina, que en niños es poco frecuente, por eso no se recomienda dar rutinariamente piridoxina.

En quimioprofilaxis se debe dar a la dosis de 10 mg. X kg., por 6 a 9 meses, y si se trata de pacientes con VIH se debe completar un año.

RIFAMPICINA (R), medicamento bactericida intra y extracelular.

Es un derivado semi-sintético de rifamicina, inhibe la acción de la ARN-polimerasa suprimiendo la formación de las cadenas de ARN, fue introducido en terapéutica en el año 1967.

Tiene rápido inicio de acción. Alcanza niveles adecuados en cavernas, caseum y alcanza concentraciones terapéuticas en líquido cefalorraquídeo cuando las meninges están inflamadas.

Las más comunes reacciones adversas son a nivel del tracto gastrointestinal. Cuando se usa en regímenes intermitentes a dosis mayores de 10 mg/kg puede ocurrir trombocitopenia, un síndrome de tipo gripal (de tipo inmunológico que se manifiesta por disnea, sibilancias y manifestaciones hematológicas), anemia hemolítica y falla renal y aumenta si se prolonga el intervalo entre las administraciones.

Cuando se asocia con isoniácida, puede alcanzar aumento transitorio de transaminasas durante las primeras semanas de tratamiento, sin signos clínicos⁽⁴⁾, que vuelven a la normalidad sin haber suspendido el tratamiento.

Se recomienda tomar el medicamento en ayunas, para evitar la interferencia del alimento en su absorción. La R es excretada en orina, lágrimas, sudor y otros líquidos corporales tiñéndolos de color naranja.

PIRAZINAMIDA (Z), medicamento bactericida intracelular (macrófagos) por su medio ácido.

Es un análogo estructural de la nicotinamida. Su mecanismo de acción es desconocido. Fue presentada en 1949, pero se dejó de usar por su toxicidad hepática, es un buen medicamento de gran acción esterilizante, por eso es muy importante tenerlo en los esquemas de tratamiento.

Tiene rápido inicio de acción. Alcanza niveles adecuados en cavernas, caseum y LCR.

Su mecanismo de acción es sobre la pared celular. Tiene muy buena concentración en LCR.

Los efectos adversos son por injuria hepática.

ESTREPTOMICINA (S), medicamento bactericida en un medio alcalino, extracelular (cavernas).

Es un aminociclitol glicosídico que inhibe la traducción del RNA mensajero (mRNA).

Contribuye a la negativización rápida del esputo, por eso es imprescindible su uso en los pacientes bacilíferos. Esta droga no es absorbida desde el tracto gastrointestinal, por eso se debe dar en forma parenteral. Su excreción es enteramente renal.

Tiene rápido inicio de acción. Alcanza niveles adecuados en cavernas, caseum y LCR.

Su mecanismo de acción es sobre la pared celular. Penetra en LCR, cuando las meninges están inflamadas.

Los más comunes efectos adversos son ototóxicos. Puede haber toxicidad renal en pacientes con insuficiencia renal persistente.

ETHAMBUTOL (E), medicamento bacteriostático. Es denominado químicamente de dextro-etilenodiamino-di-1-butanol-dihidroclorido.

El mecanismo de acción está relacionado a la inhibición de la incorporación del ácido micólico, esencial para la formación de la pared micobacteriana.

En personas con función renal normal, la vida media es de 4 horas, de lo contrario se prolonga.

No penetra muy bien en LCR aún cuando las meninges están inflamadas.

Su mecanismo de acción es sobre la pared celular.

Tiene baja frecuencia de efectos adversos, siendo el más peligroso la neuritis óptica, cuyos síntomas incluyen incapacidad para distinguir los colores rojo

y verde, escotoma central, visión borrosa; motivo por el cual no se usa en menores de 7 años, en quienes no se puede evaluar la función visual. Es dosis dependiente y aumenta con una dosis diaria de 25 mgxKg. Y su frecuencia aumenta en pacientes con compromiso renal.

Las reacciones adversas se presentan en un 6% en los niños, por eso no se recomienda el monitoreo rutinario del perfil hepático y en caso de tener reacciones adversas severas se recomienda suspender todos los medicamentos y no solo el medicamento sospechoso, para así evitar resistencias. El reinicio de los medicamentos debe ser programado como se menciona en el manual de normas y procedimientos del Ministerio de Salud.

No solo son importantes los medicamentos para combatir la Tuberculosis, es necesario tener una política de salud que permita el tratamiento supervisado, lo que se conoce como DOTS, siglas en inglés, que significan tratamiento directamente observado y supervisado, estrategia que la OMS y OPS difunden en todos los países como herramienta para disminuir la diseminación de esta enfermedad. Consiste en que el paciente tome los medicamentos bajo la mirada de la persona responsable. Es cierto que en nuestro país se cumple en la mayor parte de establecimientos de salud, pero aún quedan los que no lo entienden y es así que lo cumplen a medias, entregando los medicamentos a los familiares cada semana, esto no es DOTS. Este programa puede ser supervisado si se puede en un establecimiento de salud, de lo contrario se pueden entrenar a personal allegado al paciente tuberculoso, como pueden ser los maestros, policías, personas con

representatividad en el vecindario. Esto garantiza el cumplimiento del tratamiento y facilita acortar distancias y tiempo, ya que no se desplazarían a recibir los medicamentos, sino más bien sería más accesible a ellos⁽⁴⁾. En otros países incluso se crean estrategias para motivar y convencer a los ciudadanos a cumplirlo. Una estrategia dada las características de los medicamentos es ofrecer todos los medicamentos en una sola toma, que garantiza su fácil cumplimiento, evita resistencias y es más efectivo.

En el siguiente cuadro se presenta las dosis de los medicamentos antituberculosos:

	Dosis	Dosis	Dosis	Presentación
Isoniacida	mgxKg	máxima	bisemanal	Tabletas de 100mg
	10-20	300mg	20-40mgxKg (máximo 900mg)	
Rifampicina	10-20	600mg	10-20mgxKg (máximo 600mg)	Cápsulas de 300 mg Jarabe (5cc=100mg)
Pirazinamida	15-30	2 gr	*	Tabletas de 500 mg.
Estreptomidina	20-40	1 gr.	*	Frasco de 1 y 5 gramos
Etambutol	15-25	1.2 gr.	*	Tabletas de 400 mg.

*no figura en los esquemas de tratamiento del Programa de TB

En los casos de niños con tuberculosis que han estado expuestos a un contacto con Tuberculosis multidrogaresistente, deben ser enviados a un centro de referencia para su manejo con un esquema individualizado, y se debe obtener la sensibilidad del caso infectante, para poder administrar los medicamentos más adecuados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consenso Sociedad Argentina de Pediatría, comité nacional de neumología y comité nacional de Infectología. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil, Arch. Argent pediatr 2002; 100 (2) 159.
2. American Academy of Pediatrics, Chemotherapy for Tuberculosis in Infants and Children, Committee on Infectious Diseases Pediatrics Volume 89, Number 1 January, 1992, p 161-165.
3. Espejo, Gilberto; Sotomayor, Alicia. Tuberculosis en el lactante: reevaluación de los Criterios Diagnósticos, Quimioprofilaxis y Alternativas en el desnutrido. Diagnóstico Vol. 13 N°4, 1984.
4. GARCIA RAMOS, R., LADO LADO, F.L., TUNEZ BASTIDA, V. et al. Tratamiento actual de la tuberculosis. An. Med. Interna (Madrid), feb. 2003, vol.20, no.2, p.43-52. ISSN 0212-7199.
5. Grosset, Jacques. Bases bacteriológicas de la Quimioterapia de la Tuberculosis. III Seminario Regional sobre Tuberculosis: quimioterapia 1981. Publicación científica 418.
6. Mitchison, D. Mecanismos de Acción de los medicamentos en la Quimioterapia de corta duración. Boletín de la UICT Vol. 60, N°1-2, Marzo-Junio 1985.
7. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. Arch. Argent. De pediatr. 2002, 100 (2), 159-178.
8. Perez, Lorenzo;Ridaura, Cecilia; Gomez, Ruben; Flores, Alejandro. Bases para el diagnóstico de la Tuberculosis pulmonar en el niño. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. Vol.41, N°3, marzo 1984.
9. Sen, P; Chattejee. Anti-Tb drug Regimens. Ind. J. Tub. Vol. XXVIII, N°4, 1981.

10. Kocen, R. Tuberculosis meningitis en M.J.G. Harrison Contemporary Neurology, 1983.
11. Tomán, K. Tuberculosis. Detección de casos y quimioterapia. OPS 1980. publicación científica 392.
12. Jacobs, Richard; Abernathy Rosalind. The treatment of tuberculosis in children. Pediatric Infectious disease. Vol 4, Nº5, 1985.
13. American Thoracic society, Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children, Am Rev Respir Dis 1986: 134:135-363.
14. Sociedad española de Neumología Pediátrica, Protocolo del tratamiento de la tuberculosis infantil, Vol. 48 Nº 1, 1998.
15. Maria Lúcia Rosa Rossettia, Andréia Rosane de Moura Valimb, Márcia Susana Nunes Silvaa e Vívian Sumnienski Rodrigues, Tuberculose resistente: revisão molecular, Rev. Sa de Publica v.36 n.4 S Paulo ago. 2002.
16. Farga C., Victorino. Curso Internacional de Tuberculosis: Evidencias y Misterios. Rev. chil. enferm. respir., jul. 2002, vol.18, no.3, p.206-215. ISSN 0717-7348.