

**Revista Electronica de PortalesMedicos.com** -  
<http://www.portalesmedicos.com/publicaciones>

## **Supercurso de actualización en los aspectos farmacológicos de las drogas tuberculostáticas**

<http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/1465/1/Supercurso-de-actualizacion-en-los-aspectos-farmacologicos-de-las-drogas-tuberculostaticas.html>

Autor: Dr. Marco J. Albert Cabrera

Publicado: 28/04/2009

**Sumario:** Clasificación según su principal mecanismo de acción. Principales acciones farmacológicas. Mecanismos de acción. Características farmacocinéticas. Efectos indeseables. Interacciones medicamentosas. Usos. Contraindicaciones. Preparados y vías de administración.

**Objetivos:** Identificar los fármacos para el tratamiento de la tuberculosis partiendo de su mecanismo de acción, características farmacocinéticas y efectos indeseables y mencionar los preparados y vías de administración más empleados.

---

### **Supercurso de actualización en los aspectos farmacológicos de las drogas tuberculostáticas.1**

#### **Supercurso de actualización en los aspectos farmacológicos de las drogas tuberculostáticas.**

- 1- Dr. Marco J. Albert Cabrera. Máster en Ciencias. Especialista de 1<sup>er</sup> y 2<sup>o</sup> Grados en Medicina Interna. Especialista de 2<sup>o</sup> Grado en Medicina Familiar. Profesor Auxiliar en Medicina Interna.
- 2- Dra. Lina Martínez Acosta. Especialista de 1<sup>er</sup> Grado en Medicina General Integral. Profesor Asistente del ISCMH.
- 3- Dr. Isaac Medina González. Especialista de 1<sup>er</sup> Grado en Medicina General Integral.
- 4- Lic. E. Arelys Reyes Expósito. Máster en Ciencias. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Profesor Instructor del ISCMH.

Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana  
Facultad de Ciencias Médicas Comandante Manuel Fajardo  
Policlínico Universitario Vedado (15 y 18)

## Farmacología Clínica.

# Tuberculosis

Material de apoyo complementario al tema 3:  
Medicamentos para las enfermedades del Sistema Respiratorio.

Curso 2007 - 2008

### Sumario

Clasificación según su principal mecanismo de acción. Principales acciones farmacológicas. Mecanismos de acción. Características farmacocinéticas. Efectos indeseables. Interacciones medicamentosas. Usos. Contraindicaciones. Preparados y vías de administración.

### Objetivos.

Identificar los fármacos para el tratamiento de la tuberculosis partiendo de su mecanismo de acción, características farmacocinéticas y efectos indeseables y mencionar los preparados y vías de administración más empleados.

## OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

- La eliminación rápida de los bacilos.
- La prevención de las recaídas

La Terapéutica debe considerar dos o más fármacos.  
El tratamiento debe mantenerse de 3 -6 meses después del esputo negativo

Los objetivos de la quimioterapia antituberculosa han sido clásicamente dos: la eliminación rápida de los bacilos y la prevención de las recaídas; para ello se deben tener en cuenta dos principios fundamentales: la terapéutica debe consistir siempre en dos o más fármacos a los que los bacilos son sensibles y el tratamiento debe mantenerse durante 3-6 meses una vez que el esputo se ha hecho negativo

Continúa siendo un problema el desarrollo de resistencias del bacilo, cada vez más frecuentes; esta resistencia no sólo está apareciendo frente a los dos mejores fármacos, la isoniazida y la rifampicina, sino que surgen cepas de *Mycobacterium tuberculosis* con multirresistencias a siete fármacos, incluidos los cinco más utilizados (isoniazida, rifampicina, estreptomina, etambutol y pirazinamida).

### Clasificación de los fármacos antituberculosos.



Se clasifican atendiendo a su valor terapéutico en dos grandes grupos:

a) Principales o de primera línea; poseen un alto índice eficacia/riesgo, por lo que deben ser empleados en primer lugar: isoniazida, rifampicina, etambutol, estreptomina y pirazinamida.

b) Secundarios o menores; su índice eficacia/riesgo es menor, pero pueden resultar muy eficaces cuando la toxicidad de los anteriores o la resistencia a ellos desarrollada los deja fuera de juego: capreomicina, kanamicina, etionamida, ácido paraaminosalicílico (PAS) y cicloserina.

### Resistencias a los fármacos.



Desde el comienzo de la quimioterapia antituberculosa moderna se ha observado la facilidad con que el bacilo tuberculoso desarrolla resistencia a un fármaco a lo largo del tratamiento. La aparición de resistencias en micobacterias se explica completamente por la aparición de mutantes espontáneos.

Cuando se habla de resistencia a antibióticos en tuberculosis se distingue entre resistencia primaria, la que se desarrolla en estirpes inicialmente sensibles a lo largo del tratamiento, y resistencia adquirida, aquella en que la infección está causada por un bacilo que ya era resistente al antibiótico. La resistencia primaria se debe a monoterapia, tratamientos inadecuados o incompletos, mientras que la adquirida resulta de la diseminación de bacilos resistentes.

Para evitar la resistencia primaria se recomiendan los tratamientos combinados con varios fármacos, intentando asegurar al máximo la esterilización completa de las lesiones y reducir la probabilidad de aparición de mutantes.

---

## Supercurso de actualización en los aspectos farmacológicos de las drogas tuberculostáticas.2

Isoniazida.

Su actividad es específica frente a las micobacterias tuberculosas, careciendo de acción contra otros microorganismos.

Se comporta como altamente bactericida contra los bacilos en fase de crecimiento rápido, tanto extracelulares como intracelulares; en cambio, es bacteriostática contra los bacilos en estado de reposo.

Continúa siendo el mejor compuesto antimicobacteriano, analizado de manera individual, por su índice eficacia/riesgo, bajo costo, facilidad de administración y aceptación por parte de los pacientes; por ello constituye la base de los diversos regímenes de administración.

Por la frecuencia con que pueden aparecer resistencias a la isoniazida, nunca se administra sola.

La isoniazida afecta numerosas funciones biológicas del bacilo, pero su acción primaria es la de inhibir la síntesis de los ácidos micólicos (son componentes lipídicos específicos e importantes de las membranas de las micobacterias).

Se absorbe muy bien por vía oral; los valores de biodisponibilidad son hasta del 90%, pero puede haber un fenómeno de primer paso; el  $t_{máx}$  es de 1-2 horas. Excepcionalmente y en casos críticos se puede administrar por vía parenteral. Apenas se une a proteínas y difunde con facilidad a todos los tejidos, material caseoso, líquido ascítico y pleural; en el líquido cefalorraquídeo (LCR), la concentración es el 20% de la plasmática. La isoniazida es metabolizada casi en su totalidad en el hígado.

La isoniazida puede considerarse un fármaco poco tóxico y ello ha contribuido a su actual posición en la terapéutica antituberculosa. Es el fármaco de elección en el tratamiento y la profilaxis de la tuberculosis, en todas sus formas.

### **Rifampicina.**

Es un antibiótico de amplio espectro ya que inhibe el crecimiento de numerosas micobacterias, tanto típicas como atípicas, y de bacterias grampositivas y gramnegativas. Es bactericida.

Aparece resistencia con rapidez *in vitro* e *in vivo* tanto en micobacterias como en otras bacterias (*Neisseria meningitidis*), en particular si se administra sola; disminuye cuando se administra en asociación con isoniazida, etambutol, estreptomina u otros fármacos antimicobacterianos.

La rifampicina por vía oral tiene una biodisponibilidad superior al 90%. El alimento interfiere en la velocidad y la intensidad de la absorción. Difunde libremente a los tejidos y líquidos corporales, atraviesa la placenta y la barrera hematoencefálica (BHE).

En el intestino, la rifampicina entra en la circulación enterohepática.

La probenecida reduce su excreción al bloquear la captación hepática. A su vez, la rifampicina acelera el metabolismo de otros fármacos por inducción enzimática.

Puede producir inicialmente algunas molestias digestivas, erupción cutánea, algias musculares y articulares y calambres en las extremidades, pero la reacción más frecuente e importante es de carácter hepático.

### **Interacciones de la rifampicina**

La rifampicina acelera el metabolismo de los esteroides corticales, anticonceptivos esteroideos, anticoagulantes orales, hipoglucemiantes orales, metadona, digitoxina, quinidina, propranolol, ketoconazol; en consecuencia, disminuye la actividad de estos fármacos a menos que se aumenten sus dosis.

Está indicada en la tuberculosis, en ciertas micobacteriosis atípicas y en la lepra. En asociación con vancomicina se puede emplear en infecciones por *Estafilococo aureus* resistentes a metilicina y en infecciones por *Legionella*, en asociación con eritromicina.

### **Etambutol.**

El etambutol es un fármaco sintético que actúa exclusivamente sobre las micobacterias en fase de crecimiento: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, la mayoría de las cepas de *Mycobacterium kansasii*.

Su acción es bacteriostática, incluso sobre cepas resistentes a la isoniazida y la rifampicina.

Se absorbe por vía oral con una biodisponibilidad de casi el 80% y un  $t_{m\acute{a}x}$  de 2-4 horas; 15 mg/kg proporcionan una concentración plasmática de 5 mg/kg. Se fija a proteínas en el 40% y se excreta principalmente por el riñón.

A las dosis recomendadas es muy poco tóxico; en ocasiones puede producir algunas reacciones de hipersensibilidad, con fiebre, artralgia, erupciones cutáneas y prurito, molestias gastrointestinales, cefalea, mareo, desorientación y alucinaciones.

#### **Aplicaciones terapéuticas del etambutol.**

En el tratamiento de tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, de forma asociada.

---

**Supercurso de actualización en los aspectos farmacológicos de las drogas tuberculostáticas.3**  
**Estreptomina.**

Fue el primer tuberculostático que redujo la mortalidad de la tuberculosis.

In vitro es bactericida frente al *Mycobacterium tuberculosis* a concentraciones entre 0,4 y 10 mg/ml, pero in vivo su acción es sólo bacteriostática y actúa exclusivamente sobre los bacilos de localización intracelular.

Desarrolla resistencia con gran rapidez cuando se administra como fármaco único, porque la proporción de bacilos primariamente resistentes es alta. Es frecuente que un paciente que muestra resistencia primaria a la isoniazida también la presente para la estreptomina.

La eficacia de este fármaco en los primeros meses de tratamiento está ampliamente confirmada, administrada por vía parenteral en asociación con otros fármacos antituberculosos.

### **Pirazinamida.**

15/06/2009

<http://www.portalesmedicos.com...>

Inicialmente se la consideró un fármaco de segunda línea, pero su papel ha aumentado al incorporarla a los tratamientos modernos de duración corta, en asociación con la isoniazida y la rifampicina.

Utilizada como fármaco único, se desarrollan resistencias con rapidez. Se desconoce su mecanismo de acción.

Se absorbe bien por vía oral con un  $t_{máx}$  de unas 2 horas (45 mg/ml con dosis de 1 g). Se distribuye por los tejidos y penetra en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Es metabolizada por hidrólisis, seguida de hidroxilación, siendo excretados los metabolitos por orina.

### **Reacciones adversas de la pirazinamida.**

La más importante es la hepatotoxicidad, que guarda relación con la dosis. A la dosis de 3 g/día en asociación con isoniazida, la incidencia de lesiones hepáticas alcanza el 14%, llegando a ser mortal en ocasiones. En cualquier caso, es necesario vigilar la función hepática.

Produce rutinariamente hiperuricemia que puede llegar a los 12-14 mg/dl, por inhibir la secreción de ácido úrico; si provoca síntomas de gota, se aconseja asociar alopurinol.

En ocasiones provoca malestar, artralgias, fiebre, molestias digestivas, erupción cutánea y fotosensibilidad.

### **Fármacos de segunda línea**

#### **Etionamida**

Su utilidad en la clínica humana se halla limitada por sus abundantes y frecuentes reacciones adversas. Se absorbe bien por vía oral y se distribuye ampliamente por todo el organismo, atravesando la barrera hematoencefálica (BHE) hasta alcanzar concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) similares a las plasmáticas.

Produce con gran frecuencia molestias digestivas, con irritación gastrointestinal, náuseas, pirosis, vómitos y anorexia.

#### **Cicloserina**

15/06/2009

<http://www.portalesmedicos.com...>

In vitro tiene actividad bacteriostática frente a *Mycobacterium tuberculosis* a la concentración de 5-20 mg/ml.

Se absorbe bien por vía oral. Se distribuye por todos los tejidos y atraviesa bien la barrera hematoencefálica (BHE). Se metaboliza en un tercio y el resto es excretado de forma original por la orina.

Las reacciones adversas principales implican al sistema nervioso central (SNC); las reacciones neurológicas consisten en sacudidas musculares, temblores, hiperreflexia, alteraciones visuales, crisis convulsivas y ausencias; las psiquiátricas comprenden somnolencia, aturdimiento, confusión, nerviosismo, entre otras. Está contraindicada en epilépticos.

### **Capreomicina**

Es un antibiótico polipeptídico producido por *Streptomyces capreolus*. Las cepas susceptibles de *Mycobacterium tuberculosis* son susceptibles a concentraciones. Se administra por vía parenteral. No se debe administrar junto con la viomicina o la estreptomycinina porque sus toxicidades se suman.

### **Amikacina**

La amikacina es el antibiótico aminoglucósido más activo frente al *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias (v. II). Si no suplanta a la estreptomycinina, se debe a su mayor costo y a su mayor toxicidad, pero ha de tenerse en cuenta como sustituto válido en casos de recaídas y de resistencias a otros fármacos.

### **Bibliografía**

- 1- Flores J. Farmacología Humana. 2004, Masson.
- 2- Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la terapéutica, Oncena Edición, 2006.
- 3- Rang HP, Dale. Pharmacology. 4ta edic, 1999.
- 4- Formulario OMS, 1994.
- 5- Formulario Nacional de Medicamentos. Editorial Ciencias Médicas. 2006
- 6- Mark H. Beers, M.D., y Robert Berkow, M.D. El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento. Décima edición.