

TRATAMIENTO DE LA
TUBERCULOSIS
FARMACORRESISTENTE

Definiciones:

a) TB monorresistente es aquella forma de la enfermedad en que el *Mycobacterium tuberculosis* es resistente a un solo fármaco antituberculosis (habitualmente H o S).

b) TB polirresistente es aquella en la que el *M. tuberculosis* es resistente a dos o más fármacos pero no a la H y R simultáneamente: por ejemplo a S e H.

c) TB multirresistente (TBMR) es aquella en que el *M. tuberculosis* es resistente simultáneamente a H y R con o sin el agregado de resistencia a otros fármacos.

d) TB extensamente resistente (TBXDR) involucra a la enfermedad provocada por cepas de *M. tuberculosis* resistentes como mínimo a H y R con resistencia adicional a por lo menos una fluoroquinolona antituberculosis y a un inyectable de segunda línea.

Tratamiento de la tuberculosis multirresistente :

Los pacientes con tuberculosis multirresistente deben tratarse con esquemas que incluyan una fase inicial no menor a 6 meses (o hasta obtener como mínimo la conversión bacteriológica sostenida del esputo: 2 cultivos mensuales consecutivos negativos) que incluya un inyectable de segunda línea (Km, Am o Cm), una fluoroquinolona antituberculosis (levofloxacin o moxifloxacin), Z o E si en el antibiograma aparecen sensibles y no menos de 2 drogas del grupo 4 (Cs, Eto y/o PAS). Superada la fase inicial del tratamiento, la fase de continuación se hace con los mismos fármacos orales, suspendiendo el inyectable, con una duración de 12 a 18 meses según la forma clínica y evolución del paciente.

Fármaco	Dosis y vía de administración	Efectos colaterales y tóxicos	Insuficiencia renal	Embarazo
Inyectables de 2a. línea: Kanamicina, Amikacina, Capreomicina*	15 mg/k/d IM o EV diluída. No sobrepasar 1.000 mg/d.	Ototóxica y nefrotóxica. Alergia cutánea. Audiometría y creatinina mensual.	Ajustar al clearance. Dosis usual (DU) post diálisis.	No (sordera congénita)
Fluoroqui-nolonas: Levofloxacin, Moxifloxacin, Gatifloxacin	750-1000 mg/d 400 mg/d 400 mg/d Todas vía oral. Lfx disponible EV.	Baja toxicidad y buena tolerancia. Fotosensibilidad, tendinitis, arritmias por prolongación del QT (rny rar).	Ajustar por clearance.	Utilizar si no hay alternativas.
Cicloserina-terizidona**	10-15 mg/k/d, oral	Neurotoxicidad (convulsiones, sícosis, intento de suicidio).	Ajustar por clearance	Si
Etionamida-protionamida	15 mg/k/d, oral.	Sabor metálico. Hepatitis tóxica. Hipotiroidismo	Ajustar por clearance	No (teratogénica en el ratón)

PAS ácido PAS sódico	150 mg/k/d oral. 200 mg/k/d oral.	Intolerancia digestiva, hepatitis tóxica, hipotiroidismo.	Dosis usual	Si
Clofazimina	100-300 mg/d	Coloración amarronada de la piel. Dolor cólico abdominal	Se elimina por vía biliar.	Utilizar si no hay alternativas.
Linezolid	600 mg/d	Hematológica (mono, bi o tricitopenias), mono o polineuritis, neuritis óptica.	Dosis usual.	Utilizar si no hay alternativas.
Amoxicilina -Clavulanato	1000 mg (875 mg de amoxicilina) cada 12 hs	Intolerancia digestiva reacciones cutáneas,	Ajustar dosis con clearance menor de 30 ml/min	Utilizar si no hay alternativas.
Imipenem-cilastatina	1000 mg c/ 6 hs, EV	Convulsiones. Reacciones cutáneas. Elevación de transaminasas. Nefrotoxicidad.	Ajustar por clearance.	Utilizar si no hay alternativas.
Isoniacida en altas dosis	15-20 mg/kg/d (para cepas sensibles a H 1 µg/mL.)	Intolerancia digestiva. Hepatitis tóxica, Polineuritis.	No se elimina por vía renal	Si

Al planificar un esquema de tratamiento de tuberculosis multirresistente hay que tener en cuenta:

1 - Nunca debe agregarse un solo fármaco a un régimen que está fallando.

2 - Cuando se inicia o revisa un esquema terapéutico, siempre hay que tratar de emplear al menos 3 drogas no utilizadas previamente a las cuales hay sensibilidad demostrada in vitro. Una de esas drogas debe ser un agente inyectable.

3 - Incluir al menos 5 drogas. Asegurar que el régimen es adecuado una vez que se suspenda el agente inyectable lo que ocurre a los 6 meses.

4 - No debe realizarse tratamiento intermitente en los pacientes con tuberculosis multirresistente a excepción de los agentes inyectables después de un periodo inicial (usualmente 2 a 3 meses) de tratamiento diario.

5 - No es conveniente utilizar S como inyectable si existe disponibilidad de Km. Existe fuerte resistencia cruzada entre amikacina y kanamicina. En cepas resistentes a Km es útil la utilización de Cm.

6 - Agregar una fluoroquinolona. Ciprofloxacina no es considerada un fármaco antituberculosis. Ofloxacina en dosis de 800 mg/d es una droga de menor actividad respecto de las fluoroquinolonas más modernas que se indican usualmente en TBMR: Lfx y Mfx.

Tratamiento de la TB fármacorresistente en situaciones especiales:

El embarazo no es una contraindicación para el tratamiento de la TBMR.

Hay que discutir los riesgos y beneficios del tratamiento con la madre y realizar un consentimiento informado.

Están contraindicados en la embarazada los inyectables y la etionamida.

En pacientes HIV/Sida, no existe el problema de las interacciones farmacológicas de antirretrovirales y rifampicina. No se han descrito interacciones importantes para fármacos de los grupos 2 al 5.

Drogas		Acción	Dosis diaria (mg/Kg/día)	Dosis trisemanal (mg/Kg/dosis)
Grupo 1 Primera Línea orales	Isoniacida*	bactericida	5 -15 máximo 300	10 - 30 máximo 900
	Rifampicina*		10 – 20 máximo 600	10 – 20 máximo 600
	Pirazinamida		25 – 30 máximo 2 g	30 -40 máximo 2 g
	Etambutol	bacteriostática	15 – 25 máximo 1 g	25 -35 máximo 2,5g
Grupo 2 Agentes inyectables	Estreptomicina Kanamicina Amikacina Capreomicina	bactericida	15-30 máximo 1 g	20 máximo 1 g
Grupo 3 Fluoroquinolonas	Moxifloxacin	bactericida	7,5 – 10 máximo 400	
	Levofloxacin		7,5 – 10 máximo 750	
Grupo 4 Sub sidarias Orales	Etionamida**, Protionamida	bactericida débil	15 – 20 máximo 750 g	
	Cicloserina**	bacteriostática	15 - 20 máximo 1 g	
	PAS**		150 – 300 máximo 12 g	

Quimioprofilaxis en situaciones especiales:

- Intolerancia o resistencia conocida a isoniacida del caso
índice: rifampicina: 10 mg/Kg./d: 4 meses.
- Contactos con pacientes con TB fármacorresistente (TBFR): no existen en la actualidad estudios prospectivos ni consenso de expertos que avalen determinado tratamiento. En contactos de TBMR se hacen controles periódicos con seguimiento mínimo de 2 años.
- En los casos en que conserve sensibilidad a fármacos de primera línea y el contacto presente alto riesgo de enfermar (niños, inmunodeprimidos, contacto prolongado, virada tuberculínica) se puede administrar por 6-12 meses (no hay evidencia de su utilidad):
 - Pirazinamida-etambutol
 - Pirazinamida-fluoroquinolona
- HIV/Sida:
 - H: 9 meses.



Muchas Gracias

Hospital Francisco J. Muñoz
Instituto Vacarezza