

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

|                                      |  |   |  |                                     |
|--------------------------------------|--|---|--|-------------------------------------|
| <b>PAS ácido<br/>PAS sódico</b>      | 150 mg/k/d oral.<br>200 mg/k/d oral.                 | Intolerancia digestiva,<br>hepatitis tóxica, hipotiroidismo.                            | Dosis usual  | Si                                  |
| <b>Clofazimina</b>                   | 100-300 mg/d   | Coloración amarronada<br>de la piel.<br>Dolor cólico abdominal                          | Se elimina por vía biliar.                           | Utilizar si no<br>hay alternativas. |
| <b>Linezolid</b>                     | 600 mg/d   | Hematológica<br>(mono, bi o tricitemias), mono<br>o polineuritis, neuritis óptica.      | Dosis usual.   | Utilizar si no<br>hay alternativas. |
| <b>Amoxicilina<br/>-Clavulanato</b>  | 1000 mg<br>(875 mg de amoxicilina)<br>cada 12 hs     | Intolerancia digestiva<br>reacciones cutáneas,  | Ajustar dosis con<br>clearance menor<br>de 30 ml/min | Utilizar si no<br>hay alternativas. |
| <b>Imipenem-cilastatina</b>          | 1000 mg c/ 6 hs, EV                                  | Convulsiones.<br>Reacciones cutáneas.<br>Elevación de transaminasas.<br>Nefrotoxicidad. | Ajustar por clearance.                               | Utilizar si no<br>hay alternativas. |
| <b>Isoniacida<br/>en altas dosis</b> | 15-20 mg/kg/d (para cepas<br>sensibles a H 1 µg/mL.) | Intolerancia digestiva.<br>Hepatitis tóxica, Polineuritis.                              | No se elimina<br>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) |
|---|---|-------------------|--------------------------|--------------------------------|
| <b>Grupo 1<br/>Primera Línea orales</b> | 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             |
| <b>Grupo 2<br/>Agentes inyectables</b>  | Estreptomicina<br>Kanamicina<br>Amikacina<br>Capreomicina | bactericida       | 15-30 máximo 1 g         | 20 máximo 1 g                  |
| <b>Grupo 3<br/>Fluoroquinolonas</b>     | Moxifloxacin  | bactericida       | 7,5 – 10 máximo 400      |                                |
|   | Levofloxacin  |                   | 7,5 – 10 máximo 750      |                                |
| <b>Grupo 4<br/>Sub sidarias Orales</b>  | 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