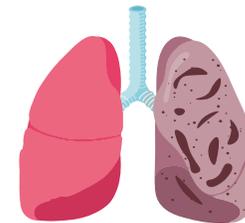




Bases farmacológicas de la Terapéutica de la Tuberculosis

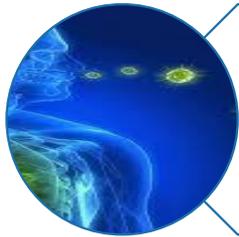
Dra. Mildred Yaniela Brizuela Noguera
Especialista en Farmacología
Universidad de Ciencias Médicas de Holguín



Holguín, 2024



Organización Mundial de la Salud



Enfermedad infecciosa más común en los seres humanos



10 millones de casos nuevos cada año



85% de los casos pueden curarse con los medicamentos de primera línea



Bases farmacológicas de la Terapéutica

Dra. Mildred Yaniela Brizuela Noguera



Tratamiento



ES CURABLE



DIAGNÓSTICO TEMPRANO



**INDISPENSABLE NO ABANDONAR
EL TRATAMIENTO**



**Bases
farmacológicas de
la Terapéutica**

**Dra. Mildred Yaniela
Brizuela Noguera**



PRIMERA LÍNEA

ISONIACIDA

RIFAMPICINA

PIRAZINAMIDA

ETAMBUTOL

SEGUNDA LÍNEA

CICLOSERINA

ETIONAMIDA

CIPROFLOXACINO

MOXIFLOXACINA



**Bases
farmacológicas de
la Terapéutica**

**Dra. Mildred Yaniela
Brizuela Noguera**



**Esquema de tratamiento a pacientes incluidos en la categoría I en > de 18 años.
Esquema modificado a partir del 1ero de enero de 2014**

PRIMERA FASE: DIARIA (60 DOSIS) EN POBLACIÓN MAYOR DE 18 AÑOS

Droga	Presentación	Dosis		Módulo promedio
		Diaria	Máxima	
Isoniacida (H)	Tableta 150 mg	5 mg/kg	300 mg	120 tabletas
Rifampicina (R)	Tableta 300 mg	10 mg/kg	600 mg	120 tabletas
Pirazinamida (Z)	Tableta 500 mg	20-30 mg/kg	1,5-2 g	180 tabletas
Etambutol (E)	Tableta 400 mg	15-20 mg/kg	2,5 g	360 tabletas



Bases farmacológicas de la Terapéutica

Dra. Mildred Yaniela Brizuela Noguera



PRIMERA LÍNEA

ISONIACIDA

RIFAMPICINA

PIRAZINAMIDA

ETAMBUTOL

ISONIACIDA

- ✓ Bloquea la síntesis de ácido micólico.
- ✓ Interfiere la síntesis de ácidos nucleicos.
- ✓ Potente inhibidor de las CYP2C19 y CYP3A4.
- ✓ Bactericida: excelente
- ✓ Esterilización: pobre.
- ✓ Prevención de resistencias en combinación: excelente.
- ✓ Toxicidad: buen perfil.



Bases farmacológicas de la Terapéutica

Dra. Mildred Yaniela Brizuela Noguera



PRIMERA LÍNEA

ISONIACIDA

RIFAMPICINA

PIRAZINAMIDA

ETAMBUTOL

RIFAMICINAS (Rifampicina, Rifabutina, Rifapentina):

- ✓ Suprimen la síntesis de ARN al inhibir la ARN polimerasa.
- ✓ Inductores del CYP3A4.
- ✓ Bactericida: Buena.
- ✓ Esterilización: Excelente (el mejor).
- ✓ Prevención de resistencias en combinación: Excelente.
- ✓ Toxicidad: Buen perfil.



Bases farmacológicas de la Terapéutica

Dra. Mildred Yaniela Brizuela Noguera



PRIMERA LÍNEA

ISONIACIDA

RIFAMPICINA

PIRAZINAMIDA

ETAMBUTOL

PIRAZINAMIDA:

- ✓ Bactericida: Pobre.
- ✓ Esterilización: Muy buena.
- ✓ Prevención de resistencias en combinación: No buena.
- ✓ Toxicidad: Hepatotoxicidad parece ser idiosincrásica.



Bases farmacológicas de la Terapéutica

Dra. Mildred Yaniela Brizuela Noguera



PRIMERA LÍNEA

ISONIACIDA

RIFAMPICINA

ETAMBUTOL

ESTREPTOMICINA

ETAMBUTOL:

- ✓ Protege los fármacos complementarios de la resistencia
- ✓ Interrumpe el ensamble de la pared celular del bacilo.
- ✓ Bactericida: Pobre.
- ✓ Esterilización: Pobre.
- ✓ Prevención de resistencias en combinación: Muy buena.
- ✓ Toxicidad: Muy buen perfil



Bases farmacológicas de la Terapéutica

Dra. Mildred Yaniela Brizuela Noguera



TRATAMIENTO DEFINITIVO DE LA TB ACTIVA SUSCEPTIBLE A LOS MEDICAMENTOS

- ✓ En todos los pacientes con tuberculosis activa se deben obtener muestras de esputo para realizar pruebas de resistencia genotípica o fenotípica.
- ✓ Mantiene el régimen estándar actual.
- ✓ Rifabutina puede sustituir a la rifampicina si interacciones farmacológicas ej. en pacientes con VIH.
- ✓ Etambutol sólo se continúa hasta que se pueda confirmar la susceptibilidad a la isoniazida.



Bases farmacológicas de la Terapéutica

Dra. Mildred Yaniela
Brizuela Noguera



WHO Model List of Essential Medicines – 23rd List (2023)

**Isoniacida +
Pirazinamida +
Rifampicina**

Tableta (dispersible): 50 mg + 150 mg + 75 mg

**Etambutol +
Isoniacida +
Rifampicina**

Tableta: 275 mg + 75 mg + 150 mg

**Etambutol +
Isoniacida +
Pirazinamida +
Rifampicina**

Tableta: 275 mg + 75 mg + 400 mg + 150 mg

Isoniacida +

Tableta: 75 mg + 150 mg; 150 mg

Bases farmacológicas de la Terapéutica de la Tuberculosis



**Bases
farmacológicas de
la Terapéutica**

**Dra. Mildred Yaniela
Brizuela Noguera**



SEGUNDA LÍNEA

CICLOSERINA

ETIONAMIDA

CIPROFLOXACINO

MOXIFLOXACINA

- ✓ Se utilizan en caso de resistencia a los fármacos de primera línea.
- ✓ El tratamiento combinado también es obligatorio.



Bases farmacológicas de la Terapéutica

Dra. Mildred Yaniela Brizuela Noguera



TB RESISTENTE A FÁRMACOS:

- ✓ Rifampicina (46 % de los casos nuevos y mayor al 83 % de los casos de reincidencia).

TB RESISTENTE A MÚLTIPLES FÁRMACOS:

- ✓ Isoniacida y Rifampicina al mismo tiempo (3,3 % de los casos nuevos y del 17,7 % de los casos tratados anteriormente)

TB EXTREMADAMENTE RESISTENTE:

- ✓ Isoniacida, Rifampicina, fluorquinolonas y a los de segunda línea parenteral (20 % de los casos)



**Bases
farmacológicas de
la Terapéutica**

**Dra. Mildred Yaniela
Brizuela Noguera**



Regímenes de Tratamiento de Tuberculosis multirresistente (efectividad y toxicidad)

Grupo A: (fármacos de prioridad) levofloxacino, moxifloxacino, bedaquilina y linezolid.

Grupo B: clofazimina, cicloserina o terizidona

Grupo C: etambutol, delamanida, pirazinamida, imipenem o meropenem, amikacina o estreptomina, etionamida o protionamida y ácido p-aminosalicílico.



Bases
farmacológicas de
la Terapéutica

Dra. Mildred Yaniela
Brizuela Noguera



Grupo A (fármacos de prioridad)

- Fluoroquinolonas: de amplio espectro, bactericida, esterilizante y escasa toxicidad. Han mostrado ser más efectivas levofloxacino, gatifloxacino y moxifloxacino.
- Linezolid (oxazolidiononas), es de amplio espectro, entre los principales eventos adversos están la mielosupresión y la neuropatía por toxicidad mitocondrial. Otros: tedizolid



**Bases
farmacológicas de
la Terapéutica**

**Dra. Mildred Yaniela
Brizuela Noguera**



Bedaquilina (Grupo A)

- ✓ Anfifílico catiónico de ahí su elevada acumulación tisular.
- ✓ Actúa en la subunidad c de la ATP sintasa del M. tuberculosis, inhibe su actividad e interfiere el metabolismo energético.
- ✓ Metabolizada por el CYP3A4.
- ✓ Prolongación del intervalo QT, se recomienda la vigilancia con EKG seriados.
- ✓ Tabletas: 20 mg; 100 mg.



Bases farmacológicas de la Terapéutica

Dra. Mildred Yaniela Brizuela Noguera



- ✓ **Clofazimina:** actividad antibacteriana y antiinflamatoria.
- ✓ **Reacciones adversas:** ictiosis y los cambios de coloración en piel, ojos y las secreciones corporales.
- ✓ Prolongación del intervalo QT.
- ✓ Rango de dosis oral: 50 mg - 100 mg.

- ✓ **Cicloserina y terizidona:** antibióticos de amplio espectro.
- ✓ **Efectos indeseados:** síntomas neuropsiquiátricos frecuentes.
- ✓ Rango de dosis oral: 125 mg - 250 mg.



Bases farmacológicas de la Terapéutica

Dra. Mildred Yaniela Brizuela Noguera



Grupo C: Delamanid y Pretomanid

- Nitroimidazoles bicíclicos útiles en tuberculosis XDR y MDR.
- Ambos inhiben la producción de ácido micólico.

Pretomanid: bacilos persistentes no replicantes.

EFFECTOS INDESEADOS:

Delamanid: cefalea e insomnio.

Tiene un efecto leve sobre el intervalo QT en ECG.

Pretomanid: hepatotoxicidad.

Delamanid: tab 25 y 50 mg. **Pretomanid:** tab 200mg.



Bases
farmacológicas de
la Terapéutica

Dra. Mildred Yaniela
Brizuela Noguera



- **Etionamida:** inhibe la biosíntesis del ácido micólico.

Reacciones adversas: a nivel del Tracto Gastrointestinal y síntomas neurológicos, hipotensión postural grave, somnolencia y astenia.

- **Ácido paraaminosalicílico (PAS):** bacteriostático, análogo estructural del ácido paraaminobenzoico (PABA)

- **Los pacientes con deficiencia de G6PD no deben consumir este fármaco ya que causaría hemólisis.**



Bases farmacológicas de la Terapéutica

Dra. Mildred Yaniela Brizuela Noguera



ESQUEMAS DE QUIMIOPROFILAXIS PROGRAMA NACIONAL

Pacientes	Esquema	Dosis
Este es el esquema a aplicar en la generalidad de los casos que tienen indicada la quimioprofilaxis.	Dosis diaria Isoniacida	5 mg/kg 300 mg máximo
En reclusorios y en otras instituciones cerradas donde no sea posible garantizar el esquema de dosis diaria.	Dosis bisemanal Isoniacida	15 mg/kg 900 mg máximo



**Bases
farmacológicas de
la Terapéutica**

**Dra. Mildred Yaniela
Brizuela Noguera**



Régimen	Dosis ajusta por el peso	Duración
Isoniacida diaria	Adultos: 5 mg/kg Niños: 10 mg/kg (7-15 mg)	6 a 9 meses
Rifampicina diaria	Adultos: 10 mg/kg Niños: 15 mg/kg (10-20 mg)	3 a 4 meses
Isoniacida diaria + Rifampicina	Adultos: 5 mg/kg de Isoniacida, 10 mg/kg de Rifampicina Niños: 10 mg/kg de Isoniacida, 15 mg/kg de Rifampicina	3 a 4 meses
Rifapentina semanal + Isoniacina	≥ 12 años: Isoniacida 15 mg/kg 2 a 11 años: Isoniacida 25 mg/kg Rifapentina: 10 a 14 kg = 300 mg 14,1 a 25 kg = 450 mg 25,1 a 32 kg = 600 mg 32,1 a 50 kg = 750 mg > 50 kg = 900 mg/kg	3 meses (12 dosis)



Bases farmacológicas de la Terapéutica

Dra. Mildred Yaniela Brizuela Noguera



- Los ensayos clínicos van dirigidos a establecer diferentes regímenes para el tratamiento y proporcionar un tratamiento más corto, mayor efectividad, con menos efectos adversos y toxicidad con el fin de mejorar el apego terapéutico.
- Bedaquilina, pretomanida y linezolid son eficaces en un 85-90% de los pacientes con tuberculosis resistente a múltiples fármacos y extremadamente resistente.



Bases farmacológicas de la Terapéutica

Dra. Mildred Yaniela Brizuela Noguera

