

TUBERCULOSIS

AGENTES ANTIMICOBACTERIANOS: TIPOS, PAUTAS, MECANISMO DE ACCIÓN, USOS

Es una de las tres enfermedades infecciosas que más matan, junto con el sida y la malaria

OMS: cada año aparecen 9,4 millones de casos nuevos, la mayoría en las zonas más pobres del planeta.

España es uno de los países de Europa occidental con una mayor incidencia de tuberculosis (25 casos / 100.000 habitantes y año).

Perfil de inmigrantes: jóvenes, desempleados o con trabajos inestables y vivir en condiciones precarias y en grupo ⇒ factor de riesgo de contagio.

- ◆ Según la OMS: "se trata de la tercera enfermedad de **DECLARACIÓN OBLIGATORIA** en incidencia, sólo superada por la gripe y la varicela".
- ◆ Sin embargo "una **TERCERA PARTE** de los casos no se notifican"
- ◆ la falta de adherencia a los tratamientos ⇒ tuberculosis multiresistentes.
- ◆ Esto **EMPEORA** claramente el **PRONÓSTICO** de la enfermedad
- ◆ ⇒ Muerte de 150.000 personas/año en el mundo.

Tuberculosis: *Mycobacterium tuberculosis*

- **Localización**
 - ◆ Pulmonar
 - ◆ Osteoarticular, SNC (cerebro, meninges), genitourinario (esterilidad), cardiovascular (pericarditis, ..), etc..

Síntomas: Tos crónica con esputo sanguinolento, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso.

Diagnóstico: Radiología (torácica), Prueba tuberculina cutánea, Análisis de sangre y cultivo microbiológico de fluidos corporales.

Transmisión: Vía aérea, cuando las personas infectadas tosen, estornudan o escupen.

Clasificación de los antituberculosos

De primera línea

- ✓ Isoniacida
- ✓ Rifampicina
- ✓ Rifabutina
- ✓ Etambutol
- ✓ Pirazinamida
- ✓ Estreptomina

De segunda línea

- ✓ Capreomicina
- ✓ Cicloserina
- ✓ Ácido paraamino salicílico
- ✓ Etionamida
- ✓ kanamicina
- ✓ Amikacina
- ✓ Quinolonas

Pauta de tratamiento de la tuberculosis

Pauta de 6 meses

- 2 meses: 4 fármacos: **Isoniazida + Rifampicina** + Pirazinamida + Etambutol ó Estreptomina
- 4 meses: 2 fármacos (**Isoniazida + Rifampicina**)

Pauta de 9 meses

- Fase inicial:
 - 2 primeros meses:
 - 3 fármacos: **Isoniazida + Rifampicina** + Pirazinamida ó Etambutol
- Fase final:
 - 7 meses: **Isoniazida + Rifampicina**

ISONIACIDA

- Hidracida del ácido isonicotínico.
- Gran eficacia, bajo costo y relativa falta de toxicidad.

Espectro antibacteriano

- Micobacterias intracelulares en fase de **crecimiento activo**.
- Efecto bactericida sobre bacilos tuberculosos en multiplicación rápida
 - **O₂ y pH neutro o alcalino (cavidades pulmonares)**.

Mecanismo de acción

ISONIACIDA

- Inhibe **síntesis de pared celular**: Elongación y síntesis de los **ácidos grasos de cadena larga**, precursores de **los ácidos micólicos**.
- Se combina con **catalasa-peroxidasa** presente solo en cepas de micobacterias
 - ⇒ **desorganización del metabolismo lipídico, la síntesis de ácidos nucleicos y la glicólisis.**
- **Resistencias:**
 - **Pérdida actividad enzimática** (mutación).
 - **No resistencia cruzada con otros tuberculostáticos.**

Farmacocinética

ISONIACIDA

- Muy buena absorción **oral** (sufre efecto de primer paso).
- **Difusión alta en tejidos**
 - **Alta en LCR** (20% de la conc. plasmática con afectación meníngea).
 - Atraviesa barrera placentaria y leche materna.
- **Metabolización hepática: hidroxilación y acetilación**
 - **Acetilador lento o rápido: N-acetil-transferasa**
 - $t_{1/2}$ en inactivadores lentos: 3 horas
 - En inactivadores rápidos: 1.5 horas aprox.
- **Excreción renal:** parte sin modificar y parte acetilada o inactivada.

Efectos secundarios

ISONIACIDA

- **Alteraciones neurológicas:**

- Convulsiones (pacientes con epilepsia), neuritis óptica, mareos, ataxia, parestesias y encefalopatía tóxica.

- ↓ piridoxina: Isoniacida + piridoxal-fosfato ⇒ piridoxal-hidrazona (acetiladores lentos)

⇒ adm. profiláctica de piridoxina.

- **Hepatotoxicidad:** (4ª y 8ª semana)

- Vigilancia periódica de la función hepática.

- Riesgo: ↑ con edad, consumo de alcohol, o asociación con rifampicina o pirazinamida.

- Otras reacciones adversas: **fiebre, anemia hemolítica por deficiencia de G6P-DH, sequedad de boca, dolor epigástrico y trastornos mentales**

EFECTOS ADVERSOS

ISONIAZIDA

+ VIT. B6

ACETILACIÓN

PIRIDOXAL-HIDRAZONA

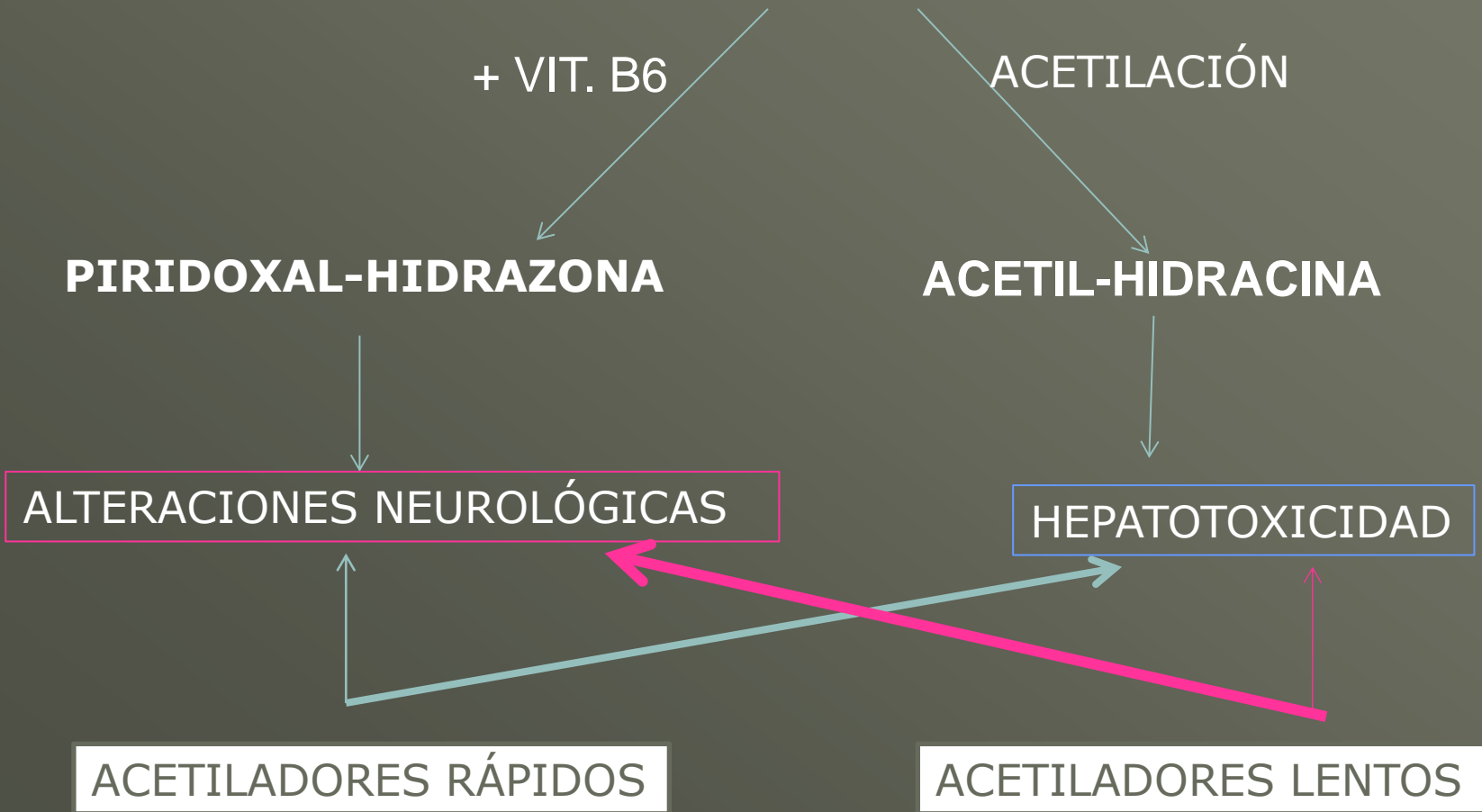
ACETIL-HIDRACINA

ALTERACIONES NEUROLÓGICAS

HEPATOTOXICIDAD

ACETILADORES RÁPIDOS

ACETILADORES LENTOS



ISONIACIDA

Aplicación y usos

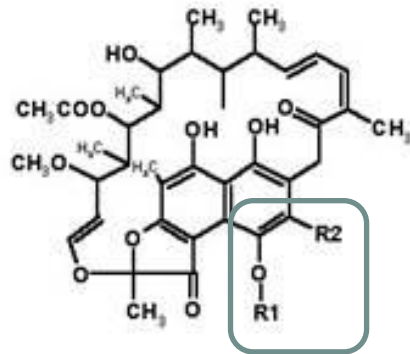
- Uso obligada en el tratamiento de la tuberculosis.
- **Fármaco de elección para**
 - **Profilaxis**
 - **Monoterapia.**

Interacciones

↓ metabolismo de la Fenitoína ⇒ ↑ su concentración plasmática y su toxicidad.

RIFAMPICINA

Derivado semisintético de la Rifamicina, obtenido de un microorganismo del género **Streptomyces**.



Rifamicina B R1 = CH₂COO⁻; R2 = H

Rifampicina R1 = H; R2 = CH=N(CH₂)₅N-CH₃

Mecanismo de acción

RIFAMPICINA

- Inhibe la **ARN-polimerasa** bacteriana \Rightarrow bloquea síntesis del ARN.
- Resistencias: modificación de la RNA-polimerasa

Bacteriostático: vs bacilos tuberculosos que no se encuentren en fase de multiplicación rápida.

Espectro antimicrobiano

- Bacterias **G(+)** (Staph. aureus y St. coagulasa negativo).
- **Mycobacterium** tuberculosis, M. leprae y M. kansasii (bacilos intracelulares y extracelulares).

- Buena absorción **oral**
- Distribución tisular muy amplia (placenta, LCR y leche materna)
 - coloración **anaranjada**: saliva, esputos, lágrimas y sudor.
- Eliminación: 30% renal, resto sufre **circulación enterohepática**.
- Metabolización **hepática**:
 - **desacetilación** por cit. P-450 \Rightarrow 2,5-desacetil-rifampicina (activo)
 - $t_{1/2} \sim 1,5-5h$
 - Inducción de enzimas microsómicas.

- Molestias digestivas, erupciones cutáneas, **mialgias**, dolores articulares y/o calambres en las extremidades, urticaria y hemólisis
 - Varían **según dosis** y régimen de tratamiento
- Daño **hepático** con ictericia: ↑ transaminasas
 - ↑ en tratamientos con Isoniazida
 - **↑ En alcohólicos, enfermos hepáticos, niños < 2 años y/o ancianos.**
- **Hiperbilirrubinemia:**
 - cuadro reversible, y no suspensión del tratamiento.
- Alteraciones a nivel del **SNC** (vértigo, cansancio, confusión)

Indicaciones

RIFAMPICINA

- Trat. de la **tuberculosis** siempre asociado a otros fármacos.
- Tratamiento de la **brucelosis** (+ Tetraciclinas)
- Tratamiento de la neumonía por **Legionella** (+ Eritromicina)
- Infecciones por **estafilococos resistentes a la meticilina** (+ Glucopéptido)

Interacciones

RIFAMPICINA

Potente inductor enzimático del CYP- 450 \Rightarrow ↓

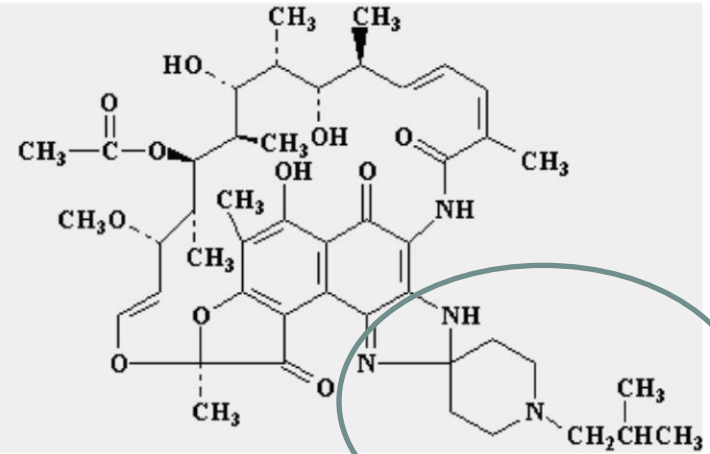
eficacia de:

- Corticoides
- Anticonceptivos orales
- Anticoagulantes orales
- Hipoglucemiantes orales

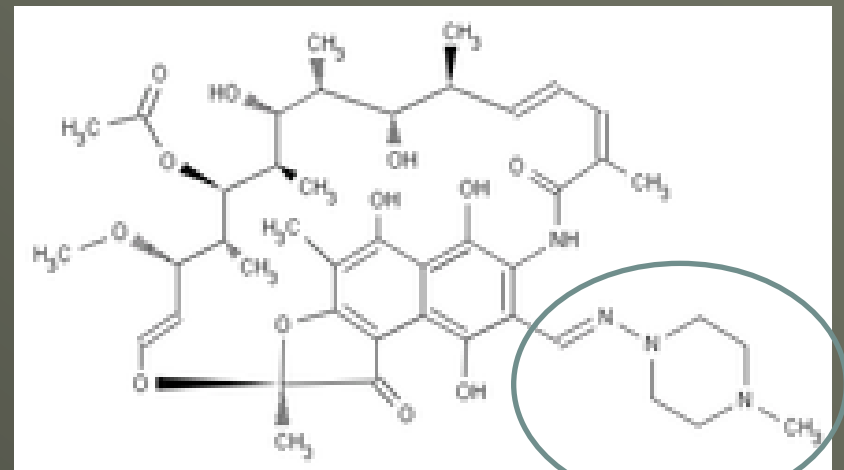
- Metadona
- Digitoxina
- Quinidina
- Propranolol
- Ketoconazol

RIFABUTINA

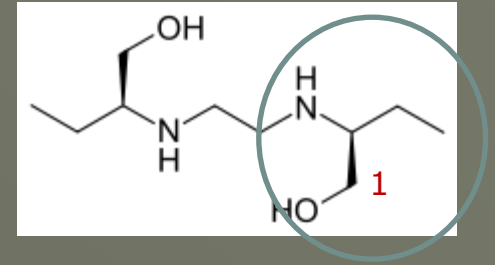
Rifabutin
 $C_{46}H_{62}N_4O_{11}$



- Es derivado de la Rifampicina
- Mayor eficacia vs micobacterias
- Semivida más larga
- Mejor difusión a tejidos
- **Menor inducción enzimática**



ETAMBUTOL



- **2- Etilamino-butanol** (Isómero D)
- Específico de micobacterias.

Mecanismo de acción

- Inhibe síntesis de ácidos micólicos y arabinogalactano
 - enzima **arabinosiltransferasa**.
- No uso en solitario (resistencias)

Activo vs micobacterias resistentes a Isoniacida y Estreptomicina.

- Vía **oral**
- Buen absorción \Rightarrow conc. terapéuticas en plasma en unas 4h.
- Captado por **eritrocitos** (depósito).
 - Difusión al LCR con meninges inflamadas
 - Se acumula en tejido pulmonar
 - Metabolización parcial
- Eliminación
 - Renal (50% sin modificar y el 15% en forma de metabolitos).
 - El 20% por heces.
- $t_{1/2} \cong 3-4$ h.

Efectos adversos

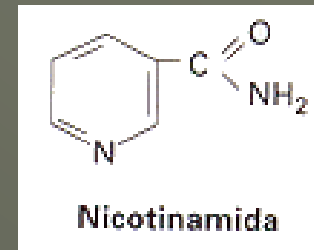
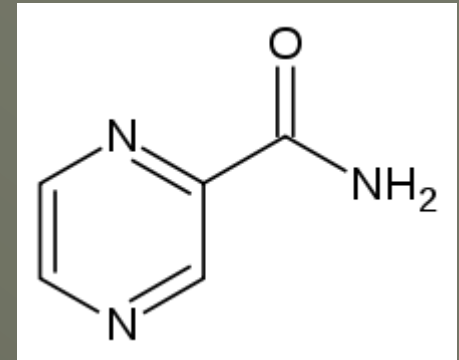
- Alteraciones G.I., artralgias, cefalea, vértigo y alt. mentales.
- Alt. **Oculares**: neuritis óptica con alteraciones de la visión.
 - Ceguera para colores rojo-verde y ↓ agudeza visual.
 - > probabilidad en función renal disminuida.
 - Depende: ***dosis y duración tratamiento***
 - Reversible pero recuperación lenta.
 - Ojo en niños (difícil diagnóstico precoz).
- ↑ **uratos** en sangre (50% pacientes tratados)

Indicación principal

- Trat. de la tuberculosis los **dos primeros meses**.
- ↓ resistencias frente a otros antituberculosos.

PIRAZINAMIDA

- Es **análogo de la nicotinamida** (vit. B₃)
- **Bactericida** vs M. tuberculosis.
- Inactivo a pH neutro y tuberculostático a **pH ácido**.
- **Inhibe síntesis de ácidos micólicos**
- **Fácil resistencias en monoterapia.**



Ataca **microorganismos intracelulares** en macrófagos

- Tras fagocitosis, los microorganismos están en fagolisosomas (pH bajo).

Farmacocinética

PIRAZINAMIDA

- Absorción G.I. completa
- Distribución amplia (LCR conc. similares a sanguíneas)
- **Metabolismo hepático** (95%) \Rightarrow ácido pirazinoico activo.
- Excreción renal (filtración glomerular).

Efectos secundarios

- **Hepatotoxicidad:** dosis-dependiente ($> 30\text{mg/kg/día}$), y > 2 meses.
Vigilancia de función hepática (Alt. reversibles)
- **Artralgias** por **hiperuricemia**
- Trast. G.I., náuseas, anorexia
- Fotosensibilidad, malestar y fiebre.

FÁRMACOS DE SEGUNDA ELECCIÓN

Uso limitado a:

- Tuberculosis multirresistentes
- Pacientes con intolerancia a fármacos de primera elección.

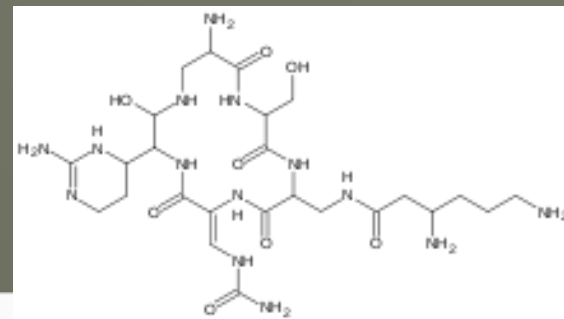
- Capreomicina
- Cicloserina
- Á. p-amino salicílico
- Etionamida

- kanamicina
- Amikacina
- Quinolonas

Gatifloxacino

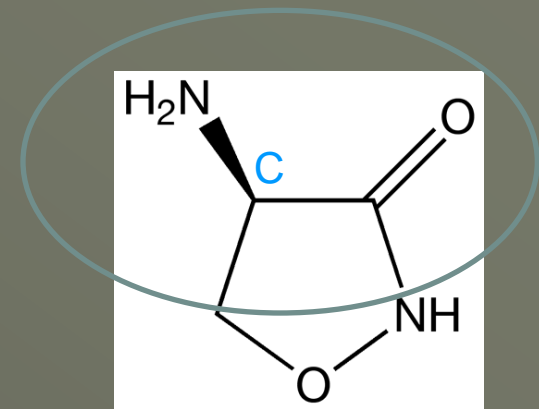
Moxifloxacino

CAPREOMICINA



- **Antibiótico peptídico**
- **Administración intramuscular**
- **Reactividad cruzada con la Kanamicina**
- **Reacciones adversas similares a los aminoglucósidos**
 - **Daño renal y afectación del octavo par craneal con sordera y ataxia**
- **No asociar a fármacos que produzcan estas mismas lesiones.**

CICLOSERINA



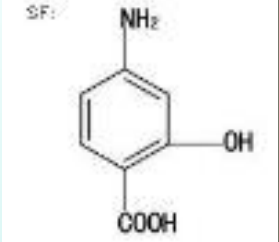
- Antibiótico de amplio espectro
- Activa vs: **coliformes y micobacterias.**
- Se destruye a pH ácido.
- Análogo de **D-alanina** (síntesis de la pared celular)
- Impide la conversión de L-alanina en D-alanina y formación D-Ala-D-Ala, en cadena tripeptídica del ácido N-acetil-murámico
 - Impide formación de la unidad básica del peptidoglicano.

CICLOSERINA

- **Absorción rápida tras administración oral**
 - **Conc. máxima a 4 horas**
- **Buena distribución**
 - **conc. en LCR similares a las plasmáticas.**
- **Eliminación en forma activa vía renal**
 - **Parte (35% aprox.) se metaboliza.**
- **Se usa en **tuberculosis resistente** a otros fármacos**
 - **a veces en infecciones del **tracto urinario**.**
- **Efectos adversos:**
 - **Neurológicas:** desde cefalea a irritabilidad y depresión, convulsión y estados psicóticos.

ACIDO PARAAMINOSALICÍLICO

- Es derivado del ácido salicílico y análogo del **PABA**.
- Es **bacteriostático** frente al bacilo tuberculoso.
- Mec. de acción similar a las **sulfamidas**.
- Buena absorción oral
- Amplia distribución por tejidos y líquidos orgánicos (excepto LCR).
- El 80% se elimina vía renal (50% acetilado)



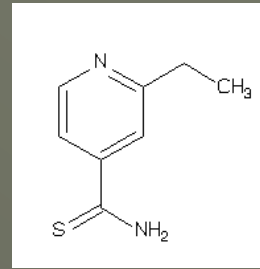
Efectos adversos

- Anorexia, náuseas, dolor epigástrico.
- Hipersensibilidad, fiebre alta y dolor articular.
- Alteraciones hematológicas importantes.

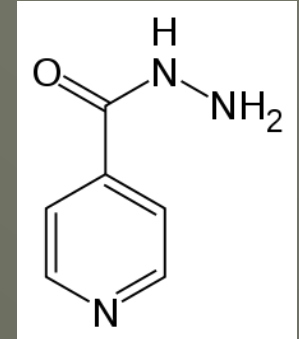
Usos

- En países de escasos recursos financieros (bajo coste)
- + Estreptomina e Isoniacida para retrasar resistencias.

ETIONAMIDA



- Derivado sintético de la **tioisonicotinamida**
- Potente inhibidor de síntesis de ácidos micólicos.
- Se absorbe bien vía oral.
- Se distribuye bien en tejidos (LCR: conc.~ plasm.)



Isoniacida

Reacciones adversas

- G.I.: náuseas, vómitos, anorexia.
- Depresión, debilidad, somnolencia, hipotensión.
- Alteraciones olfativas, sabor metálico, parestesias y vértigo.

Usos

Alternativa por ineficacia o contraindicación de trat. de 1ª línea

Pauta de tratamiento de la tuberculosis

Pauta de 9 meses

- ***Fase inicial:*** Isoniazida + Rifampicina + Pirazinamida ó Etambutol: 2 primeros meses.
- ***Fase final:*** (Isoniazida + Rifampicina): 7 meses

Pauta de 6 meses

- ***Fase inicial:*** (Isoniazida + Rifampicina + Pirazinamida + Etambutol ó Estreptomina) (2 meses)
- ***Fase final:*** (Isoniazida + Rifampicina): 4 meses

Controles:

- **Rifampicina e Isoniazida:** función hepática.
- **Etambutol:** control oftalmológico y del ácido úrico.
- **Pirazinamida:** ácido úrico y función hepática.

Profilaxis de la tuberculosis

Personas en contacto con tuberculosis

Prueba de Tuberculina

Inyección s.c. → 48-72h

Vesícula > 15 mm ←

Positivo

Negativo + contacto

ISONIAZIDA + VITAMINA B₆

Negativo
y no contacto

3 MESES

Positivo
O sigue contacto

Suspender trat.

Mantener trat. 12 meses más

FÁRMACOS ANTILEPROSOS

Lepra: *Mycobacterium leprae*

Ninguna enfermedad deforma tanto al ser humano como la lepra.

Es la enfermedad de los pobres, de la miseria. Los niños están especialmente expuestos.

Periodo de **incubación** es de unos **5 años**. Los síntomas pueden tardar hasta 20 años en aparecer.

Se transmite por gotículas nasales y orales cuando hay un contacto estrecho y frecuente.

Puede causar **lesiones progresivas y permanentes** en la piel, los nervios, las extremidades y los ojos.

A lo largo de los últimos 20 años se han curado más de $14 \cdot 10^7$ de enfermos de lepra, unos 4 millones desde el año 2000.

**La prevalencia de la enfermedad ha disminuido un 90%
De 21.1 casos/10.000 habitantes a < 1 caso/ 10.000 habitantes en
2000.**

**La mortalidad ha disminuido espectacularmente:
5,2 millones de casos en 1985 \Rightarrow 805 000 en 1995 \Rightarrow
753 000 a finales de 1999 \Rightarrow 213 036 casos a finales de 2008.**

**La lepra se ha eliminado en 119 de los 122 países en los que
constituía un problema de salud pública en 1985.**

**Zonas muy endémicas: Angola, Brasil, India, Madagascar,
Mozambique, Nepal, República Centroafricana, Congo y Tanzania.**

El primer avance importante se realizó en los años 40 con el desarrollo de la DAPSONA, medicamento que detuvo la enfermedad.

La larga duración del tratamiento, de años o incluso durante toda la vida, dificultaba su cumplimiento.

En los años 60, M. leprae empezó a desarrollar resistencia a la DAPSONA.

A principios de los años 60, se descubrieron la RIFAMPICINA y la CLOFAZIMINA.

En 1981, un grupo de estudio de la OMS recomendó el **TRATAMIENTO MULTIMEDICAMENTOSO (TMM) con DAPSONA, RIFAMPICINA Y CLOFAZIMINA, que elimina el patógeno y logra la curación del paciente.**

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica causada por *Mycobacterium leprae*, un bacilo acidorresistente.

Afecta principalmente la **piel, los nervios periféricos, la mucosa de las vías respiratorias altas y los ojos.**

Es una enfermedad curable. Si se trata en las primeras fases, se evita la discapacidad.

Desde 1995, la OMS proporciona gratuitamente a todos los pacientes del mundo el **TMM**, muy eficaz para todos los tipos de lepra.

Hasta el momento no han aparecido casos de resistencia al TMM. Actualmente, las medidas se centran en eliminar la lepra en los países donde aún es endémica.

Tipos de lepra

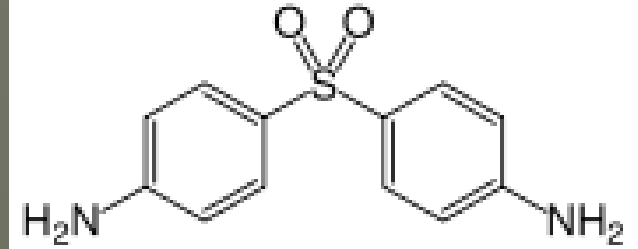
Lepromatosa o cutánea

- **1º** úlceras: nariz, frente, pérdida de cabello y cicatrices
- **2º** Cara irreconocible y toma rasgos leoninos
- **3º** Inflamación de Nariz y labios ⇒ imposible distinguir ni la edad ni el sexo de la persona.
- Internamente: destrucción de mucosas de boca y nariz, pérdida de dientes y voz ronca y nasal.

Tuberculoide o neuronal

- Hipersensibilidad, parálisis, pérdida de dedos e incluso de las manos y los pies (*Lepra mutilans*).
- Putrefacción de miembros ⇒ hedor repugnante.

DAPSONA



**Sulfona (analogía estructural con las sulfonamidas)
Compite con el PABA inhibiendo síntesis de folatos.**

Espectro antimicrobiano

- **Bacterias, en especial M. leprae.**
- **Produce un efecto bacteriostático.**

- **Tratamiento de elección para la lepra**
- **se recomienda combinar con Rifampicina para evitar la aparición de resistencias.**

Farmacocinética

Adm. oral.

T $\frac{1}{2}$: 24 a 48 horas

Parte se fija a los tejidos (conc. tisulares persisten en hígado, riñones, piel y músculos).

Metabolización hepática y excreción urinaria

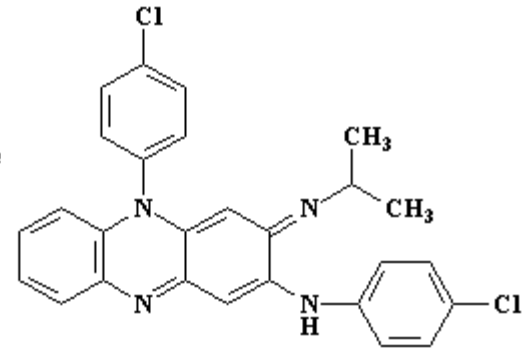
Efectos secundarios

- **Hemólisis** dosis-dependiente y en déficit de G6P-DH

Molestias G.I., neuropatías, visión borrosa, cefalea y **exacerbación** de la lepra lepromatosa (“síndrome sulfona”).

CLOFAZIMINA

Clofazimine
 $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$



Es un colorante fenacínico

Activo frente a *M. leprae* y *M. avium-intracellulare*

Tiene actividad antiinflamatoria

Se fija al DNA y altera su función

Tratamiento de elección de la lepra junto con Dapsona

O en sustitución de la Dapsona cuando existe resistencia primaria o en pacientes con intolerancia a las sulfonas o con déficit de G6P-DH

Farmacocinética

Se administra vía oral

Se acumula en células del retículo endotelial, quedando secuestrada en el sistema fagocítico mononuclear.

El efecto antileproide no puede observarse hasta las 6-7 semanas de comenzado el tratamiento.

Efectos secundarios

Coloración rojiza de piel y orina

Coloración azul negruzca de lesiones.

Según las dosis: náuseas, vértigo, cefalea y alteraciones G.I.