

Fármacos de primera línea

utilizados en el tratamiento de la tuberculosis

Carlos Silva, Valmore Bermúdez, Naylet Arraiz, Fernando Bermúdez, Moisés Rodríguez, Lisney Valdelamar, Elliuz Leal.

Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez. La Universidad del Zulia. Facultad de Medicina.

Recibido: 28/01/2006

Aceptado: 03/04/2007

Resumen

La tuberculosis ha emergido como un enorme problema de salud pública en las últimas décadas. A nivel mundial es la segunda causa infecciosa de muerte después de la infección por VIH de manera que la Organización Mundial de la Salud ha estimado que cada año aparecen 8 millones de nuevos casos y más de 2 millones mueren por esta enfermedad.

Los objetivos de la terapia anti-tuberculosa son asegurar la cura sin recaídas además de prevenir la muerte y evitar la transmisión de la enfermedad previniendo la aparición de cepas multiresistentes. La terapia se inicia con un esquema de múltiples drogas que evite la aparición de resistencia y destruya los bacilos tuberculosos rápidamente.

La tuberculosis requiere un tratamiento prolongado, de forma que la duración mínima de la terapia está alrededor de los 6 a 9 meses utilizando como base a la rifampicina, aunque en el caso de micobacterias resistentes a la terapia antimicrobiana requerirá una duración mayor. El tratamiento estándar de la tuberculosis tiene dos fases: la de iniciación, conocida también como fase bactericida o intensiva, y una segunda fase conocida como fase de continuación o esterilizante. El objetivo de este trabajo es estudiar las drogas anti-tuberculosas utilizadas en la terapia farmacológica estándar de esta enfermedad.

Palabras clave: M. tuberculosis, rifampicina, isoniazida, estreptomycin, pirazinamida, etambutol.

Abstract

Tuberculosis has emerged as an enormous global public health epidemic. Worldwide, it is the second leading infectious cause of death, after HIV infection. The World Health Organization has estimated that every year, about 8 million persons develop active tuberculosis, and more than 2 million persons die from the disease.

The goals of antituberculosis therapy are to ensure a cure without relapse, to prevent death, to stop transmission of *M. tuberculosis*, and to prevent the emergence of drug-resistant disease. Therapy is initiated with a multidrug regimen to kill tubercle bacilli rapidly, to minimize or prevent the development of drug-resistant *M. tuberculosis* strains, and to eliminate persistent organisms from host tissue to prevent relapse.

Tuberculosis requires prolonged treatment. The minimum length of therapy for the treatment of drug-susceptible tuberculosis is 6 to 9 months with a rifampin-based regimen (so-called short-course therapy). Longer courses of therapy are required for drug-resistant tuberculosis, especially multidrug-resistant disease (i.e., disease caused by *M. tuberculosis* that is resistant to at least isoniazid and rifampin). Treatment of tuberculosis has two phases: initiation (also known as the bactericidal or intensive phase) and continuation (also known as the subsequent sterilizing phase). The aim of this article is to study the pharmacologic management of this entity focusing on standard antimicrobial therapy.

Key Words: M. tuberculosis, rifampin, pyrazinamide, isoniazid, streptomycin, ethambutol.

Introducción

La tuberculosis, es una de las enfermedades infecciosas más antiguas que afectan al ser humano, y es causada por bacterias pertenecientes al complejo *Mycobacterium tuberculosis*¹. De todas las enfermedades infecciosas, probablemente la tuberculosis ha sido la causante de mayor morbilidad y mortalidad en la historia de la humanidad².

En el ámbito mundial, la tuberculosis constituye un grave problema de salud pública, existiendo grandes diferencias en cuanto al control de la enfermedad entre los países industrializados y los subdesarrollados². La incidencia mundial de tuberculosis presenta una tendencia al aumento (aproximada-

mente un 0,4% por año), en especial en el África sub-sahariana y en los países de la antigua Unión Soviética. En la India ha sido reconocida como el proceso infeccioso más importante ya que causa el mayor número de muertes en este país, cerca de 500.000 personas al año, teniendo anualmente 2 millones de nuevos casos lo que representa el país con mayor número de casos de tuberculosis registrados³. En Europa la incidencia de todas las formas de tuberculosis para las décadas de los 80 y 90 se incrementó de un 24 a 34%⁴.

La Organización mundial de la salud (OMS)⁵ estimó que en el 2003 se produjeron 8.8 millones de casos de tuberculosis y

1,7 millones de muertes por esta enfermedad, y se proyecta que para el año 2020 el número de casos nuevos se elevará a 10 millones si no se logran implementar medidas que contribuyan al control de esta enfermedad⁶.

La tasa de éxito de tratamiento de pacientes tratados en el 2002 fue de 82% siendo menor la notificada en África y Europa, lo que se atribuye en parte a la coinfección con VIH y a la fármaco resistencia⁵.

La tendencia de la tasa de incidencia de tuberculosis es descendente o estable en cinco de las 6 regiones de la OMS, pero aumentó en todo el mundo a razón de 1% año. Este incremento se debió a África por la alta infección VIH. De no ser por las tendencias adversas que se observan en África, las tasas de prevalencia y mortalidad estarían disminuyendo en el mundo⁵.

En América, durante el año 2003, se notificaron 227.551 casos de tuberculosis, de los cuales 130.877 correspondieron a formas pulmonares con baciloscopia positiva. Para el mismo año, se estimó que murieron por tuberculosis 53.800 personas correspondiendo a un promedio de 6 por 100.000 habitantes en la región⁵. En Estados Unidos así como en otros países desarrollados, no están exentos de desarrollar una epidemia de tuberculosis como ha venido ocurriendo en los países pobres del mundo. Actualmente en los Estados Unidos, acerca del 50% de nuevos casos están ocurriendo en personas extranjeras⁷. La tuberculosis en la población nueva extranjera ha sido atribuida a la importación de la infección latente, con la subsiguiente reactivación de la enfermedad⁸. Desde hace varios años, con la aparición simultánea del virus de inmunodeficiencia humana, la epidemia de tuberculosis ha aumentado en los países desarrollados, a pesar de toda la terapéutica implementada^{9,10}.

En Venezuela, el riesgo anual de infección por bacilos de la tuberculosis se estima entre 0,2% y 0,4% y la tasa de notificación de casos nuevos de tuberculosis pulmonar presento un incremento de 14% desde 1993. En 1995 se registraron 3.056 casos y en 1996 hubo 3.195 casos pulmonares nuevos y 726 extra pulmonares con 212 recaídas. En el estado Zulia para el año 1992, la tasa de incidencia de tuberculosis fue de 27,7 por 100.000 habitantes en la población no indígena y de 167,9 en la población indígena. En el grupo de 1 a 4 años la tasa fue de 11,5 por 100.000 habitantes en la población no indígena y de 116 en la población indígena. Las cifras ponen en relieve la elevada transmisión de la enfermedad entre los grupos indígenas, situación que se agrava por el elevado porcentaje de abandono del tratamiento¹¹.

Los factores más relacionados con la falta de control de la tuberculosis se debe a las incorrecciones en la práctica médica en cuanto al manejo de la enfermedad, a la identificación del paciente enfermo¹², pero la más importante de todas, es el incumplimiento del tratamiento por parte del enfermo, que ha mostrado ser el problema más grave para el control de la tuberculosis y el máximo obstáculo para la total erradicación de la enfermedad, ocasionando multirresistencia ante los fármacos utilizados contra la tuberculosis^{12,13}.

Desde una perspectiva de la salud pública, un tratamiento incompleto y mal supervisado, es peor que la ausencia de

tratamiento, ya que todo esto puede ocasionar la presencia de multirresistencia a los distintos medicamentos; y es esta resistencia lo que proyecta el mal uso en la terapéutica de esta enfermedad¹⁴.

Principios generales del tratamiento

El tratamiento de pacientes tuberculosos plantea diversas dificultades ya que existen poblaciones de bacilos de *Mycobacterium tuberculosis* diferentes en función de su ubicación y actividad metabólica¹². Los bacilos que se alojan en las cavidades pulmonares tienen la capacidad de multiplicarse de forma activa en un ambiente aerobio. Aquellos bacilos que se encuentran en el interior de los macrófagos, lo hacen en un ambiente microaerofílico que inducen la latencia, y existen otros bacilos que se encuentran en el interior del *caseum* que tienen sólo ocasionalmente un ciclo replicativo (crecimiento intermitente). Por otra parte estos bacilos pueden multiplicarse en los tejidos, donde los antibióticos penetran fácilmente o encontrarse en cavidades pulmonares, pus entre otros donde la penetración es más difícil¹⁵. Así mismo esta Micobacteria por poseer una compleja pared celular constituida por lípidos, proteína y polisacáridos le confieren a esta una resistencia natural a numerosos antibacterianos por ser hidrófoba con escasa permeabilidad^{16,17}. Por todo esto es necesaria la combinación medicamentosa, pues la monoterapia engendra poblaciones bacterianas resistentes que llevan al fracaso de tratamiento¹⁸.

El tratamiento de la tuberculosis está basado en un esquema terapéutico que esta constituido por cuatros antibióticos de primera línea que siguen los lineamientos de la organización mundial de la salud^{5,19}. El éxito de este tratamiento se basa en la asociación de estos fármacos y en su larga duración, para que actúen en las dos poblaciones bacilares diferentes que se presentan en esta enfermedad¹⁸.

Los fármacos de primera línea son isoniazida, rifampicina, pirazinamida y estreptomycin siendo drogas con actividad bactericida de diferente intensidad^{14,20}, son considerados de primera línea de acuerdo a su eficacia y tolerabilidad. También se usa el etambutol el cual es bacteriostático⁶. Fármacos de segunda línea como las quinolonas, capreomicina, protionamida, etionamida, kanamicina y rifabutina tienen actividad bactericida, y los ácido paraaminosalicílico (PAS), cicloserina, clofasimina y macrólidos tienen actividad bacteriostática¹².

Los fármacos antituberculosos varían de acuerdo a su actividad bactericida (capacidad para matar grandes cantidades de bacilos que se metabolizan activamente), su acción esterilizante (capacidad para matar poblaciones especiales de bacilos que se metabolizan lenta o intermitentemente) y su capacidad para evitar la aparición de la resistencia adquirida²¹.

El esquema terapéutico ampliamente utilizado consta de dos fases: una inicial, intensa, diaria pero corta y otra menos intensa y mas prolongada²¹. La terapia DOTS (Directly Observed Therapy Short) recomendada por la organización mundial de la salud en pacientes con cepas sensibles consta de una combinación de Isoniazida, rifampicina, pirazinamida y estreptomycin o etambutol durante 2 meses, y luego una combinación de isoniazida y rifampicina por 4 meses⁵.

Fármacos antituberculosos de primera línea isoniazida (INH)

La Isoniazida o hidrazida de ácido isonicotínico, es una droga antituberculosa sintética derivada del ácido nicotínico, constituye la piedra angular del tratamiento por tener la mayor actividad bactericida, lo que la hace efectiva frente a los bacilos extracelulares y los que se encuentra dentro de las cavernas^{20,22}.

Es una droga sintética derivada del ácido nicotínico a partir del año 1952, el material original de la síntesis fue el éster metílico del ácido isonicotínico y, el producto intermediario fue la hidrazida del ácido mencionado²³.

El mecanismo de acción es desconocido pero se ha planteado algunas hipótesis. Se ha sugerido como acción primaria de esta droga inhibir la síntesis del ácido micólico, constituyente importante de la pared celular micobacteriana^{24,25}, la exposición llevaría a la pérdida de la ácido resistencia y al descenso de la cantidad de lípidos. Otros mecanismos que se han propuesto son la activación del sistema catalasa- peroxidasa⁶ y la generación de radicales de oxígeno reactivo²⁵.

La isoniazida se absorbe con facilidad cuando se administra por vía oral. Su absorción se modifica si se ingiere con alimentos, en particular carbohidratos, o antiácidos que contienen aluminio. Se difunde por todos los lípidos y células corporales, alcanzando el líquido pleural, ascítico y LCR. Alcanza niveles picos plasmáticos al cabo de 1 a 2 horas manteniendo niveles efectivos hasta por 24 horas²⁵. Se excreta por orina alrededor de 24 horas en forma de metabolitos inactivos proveniente de la acetilación enzimática (acetilisoniazida) y la hidrólisis por el mismo mecanismo^{20,23,26}. La acetilación se regula de manera genética; el rasgo acetilador rápido es dominante de manera autonómica. Existe una distribución bimodal de los individuos acetiladores rápidos y lentos, los acetiladores rápidos modifican rápidamente las concentraciones del fármaco en el plasma. La dosis diaria de la isoniazida es de 300mg (tabla 1)²⁰.

Tabla 1 Dosificación de fármacos de primera línea utilizados en la tuberculosis

Fármaco	Dosis	Niños	Adulto
Isoniazida	Diaria 3 veces semanal	5mg/kg	300mg 600mg
Rifampicina	Diaria/3 veces semanal	10mg/kg	600mg
Pirazinamida	Diaria	25 mg/kg	1500mg
Estreptomicona	Diaria	15mg/kg	1000mg
Etambutol	Diaria	15mg/kg	1200mg

La resistencia a este fármaco está relacionada a mutaciones en el gen *KatG*, codificante de la enzima catalasa. Las cepas de *M. tuberculosis* con mutaciones de este gen exhiben poca o ninguna actividad catalasa y son altamente resistentes a la INH. Estas mutaciones explican aproximadamente el 50% de los casos de aislados clínicos resistentes a INH^{6,27}.

La principal aplicación terapéutica de esta droga es para tratar todos los tipos de tuberculosis²³.

La incidencia de efectos adversos es bastante baja. Salvo a lo que respecta a la hipersensibilidad, se relaciona con la dosis y la duración de la administración. Estos efectos adversos son:

1. Neurológicas: Las neuropatías periféricas constituyen ser las alteraciones más frecuentes^{20,25}, estimadas en el 2% de los pacientes que reciben 5mg/kg de peso y que no reciben conjuntamente piridoxina.

La isoniazida también puede desencadenar convulsiones, neuritis óptica y atrofia, como también contracciones musculares, mareos, parestesias, estupor. Durante el consumo del medicamento se ha observado anomalías psíquicas, disminución transitoria de la memoria, pérdida del autocontrol²³.

La neurotoxicidad de la isoniazida se cree que es debida a deficiencia de piridoxina, ya que esta es un cofactor importante en la producción de transmisores que actúan a nivel de la sinapsis, como la adrenalina, la noradrenalina, dopamina entre otros²⁰. Por tal razón se recomienda como profilaxis 10mg de piridoxina con cada dosis de isoniazida, y en caso de manifestaciones neurológicas se recomiendan aumentar las dosis sin interrumpir la administración de isoniazida²⁸.

2. Hepatitis: en pacientes que reciben isoniazida se ha observado aumento transitorio de las transaminasas séricas y de bilirrubina. El aumento de las transaminasas se observa en las primeras semanas de tratamiento²⁹.

La lesión hepática se relaciona con el metabolismo de la isoniazida, por la formación de hidracina, que es un metabolito de la acetilación del fármaco, que puede transformarse en un agente acetilante tóxico^{20,23}. Esto es más frecuente en personas mayores de 55 años aproximadamente y en personas con daño hepático previo, y con ingesta regular de alcohol, con un riesgo mayor en personas que toman rifampicina²⁵.

Al interrumpirse la administración de esta droga al iniciarse los síntomas, generalmente se produce regresión del proceso^{20,30}.

3. Cutáneas: son raras pero por lo general suele ser una erupción cutánea eritematosa, pruriginosa, macular o papulosa²³

4. Otras manifestaciones: puede ocurrir reacciones hematólogicas como agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia y anemia³¹.

La isoniazida puede potenciar los efectos del diazepam, de la difenilhidantoina por inhibición de su metabolismo hepático²⁵. Los corticosteroides aumentan el metabolismo de la isoniazida²⁰.

Rifampicina

La rifampicina es un grupo de antibiótico macrocíclico complejo, producido por el *Streptomyces mediterranei*²³. Es un antibiótico de amplio espectro clave en la estrategia DOTS propuesta por la OMS⁶, y se ha encontrado aplicación en el tratamiento de otras infecciones bacterianas²⁵.

El mecanismo de acción de este fármaco es inhibiendo a la ARN polimerasa dependiente de ADN de la micobacteria, específicamente la fracción beta de la enzima, bloqueando así la síntesis de ARN, inhibiendo la expresión de genes y causando posteriormente la muerte celular^{25,32}. Posee actividad bactericida.

Presenta buena absorción por vía oral y no es interferida por los alimentos, alcanzando cifras máximas en el plasma en dos a cuatro horas después de la ingesta. Se une a las pro-

teínas en un 90% y penetra en todos los tejidos y líquidos del organismo dándole un color naranja a la orina, heces, lágrimas entre otros. No atraviesa la barrera hematoencefálica de personas normales^{20,33}.

La rifampicina es metabolizada en el hígado por desacetilación. El derivado desacetilado conserva casi toda la actividad antibacteriana. La vida media de la rifampicina varía de 1.5 a 5 horas y aumenta en caso de disfunción hepática. Su excreción es renal en un 30%, y por las heces en un 60 a 65%. La dosis diaria de la rifampicina es de 600mg (Tabla 1)^{23,32}.

La resistencia a la rifampicina se debe a mutaciones en el gen *rpoB*, el cual codifica la subunidad beta de la ARN polimerasa, y las alteraciones en esta subunidad impiden que la rifampicina interactúe adecuadamente con la ARN polimerasa e inhiba la transcripción^{6,34}.

Su principal acción terapéutica es contra el *Mycobacterium tuberculosis*, debiéndose administrar en conjunto con la isoniazida por la rapidez con la que se crea resistencia. Además se utiliza contra bacterias gram negativa y positiva, y en la profilaxis de la enfermedad meningocócica y de la meningitis por *H. influenzae* y además contra micobacterias atípicas y *M. leprae*^{23,25}.

Sus principales efectos adversos son:

1. Gastrointestinales: los síntomas más frecuentes ocasionados son molestias epigástricas, náuseas, vómitos, cólicos abdominales y diarrea. A veces todo esto ha obligado a interrumpir el tratamiento con este fármaco^{25,32}.

2. Cutáneas: son raras, por lo general cuando se manifiestan producen eritema, prurito, erupción, conjuntivitis e hipersensibilidad generalizada²³.

3. Hepáticas: inicialmente puede producir elevación transitoria de transaminasas, bilirrubinas y fosfatasa alcalina. Puede observarse ictericia transitoria, sin otros síntomas y sin signos de daño hepático, generalmente desaparece esta ictericia al suspender el fármaco³⁵.

Puede producir hepatitis tóxica, siendo más frecuente en pacientes con hepatitis previa, alcohólicos, desnutridos y edad avanzada³², y este cuadro es caracterizado por ictericia franca y elevación de las transaminasas varias veces por encima del valor normal, asociado a lesión difusa de la célula hepática²⁰.

4. Hematológicas: puede producir púrpura trombocitopénica, leucopenia transitoria y anemia²⁰.

5. Otros: en tratamiento de forma intermitente puede aparecer un cuadro gripal caracterizado por fiebre, escalofríos, a veces cefalea, mialgias y artralgias, que aparecen el tercero y quinto mes del tratamiento con este fármaco. Los síntomas se inician una o dos horas después de la administración de cada dosis y dura máximo ocho horas. Esta es la reacción adversa mas frecuente asociado a la administración intermitente de la rifampicina^{20,31}.

Poco frecuente se puede presentar insuficiencia renal aguda²³, disnea y shock²⁰.

Se desconoce la posible teratogenicidad de este fármaco, y se sabe que ella cruza la placenta, por lo que es mejor no usarla durante el embarazo²³.

La rifampicina es un inductor de enzimas microsomales hepáticas, por lo tanto acelera el metabolismo de anticonceptivos orales, hipoglicemiantes, anticoagulantes tipo warfarina, esteroides, digoxina, propranolol, metoprolol, entre otros³².

Pirazinamida

La pirazinamida es un análogo sintético de la nicotinamida, bactericida, que ha facilitado el tratamiento antituberculoso de corta duración³⁶.

Su mecanismo de acción es aún desconocido, aunque se ha señalado la importancia de la acción de la enzima pirazinamidasa. Las cepas de micobacterias susceptible a este fármaco sintetizan pirazinamidasa, que es una enzima que transforma la pirazinamida en su metabolito activo, el ácido pirazinoico^{6,37}.

La pirazinamida se absorbe satisfactoriamente por vía oral, y se distribuye a todo el cuerpo, unido a proteínas plasmáticas. Se metaboliza en el hígado, donde es hidrolizada a ácido pirazinoico, que es su forma activa. Se excreta por vía renal en un 70% al cabo de 24 horas. La dosis diaria es de 1500mg (Tabla 1)²⁰.

El mecanismo de resistencia a la pirazinamida hasta el presente es la deficiencia de la pirazinamidasa, con la subsecuente pérdida de la capacidad de activar el antibiótico⁶.

Sus efectos adversos más frecuentes son²⁰:

1. Hepatitis: Este es el efecto adverso más frecuente y grave de la pirazinamida. Tempranamente se evidencia elevación de las transaminasas, y aún más cuando se administran dosis altas y asociadas con otras drogas hepatotóxicas. Está probado que el riesgo de hepatitis medicamentosa depende de las dosis.

2. Artralgias: Afecta tanto las grandes como a las pequeñas articulaciones, apareciendo durante el primero y segundo mes del tratamiento. Su aparición esta en relación con la dosis. Las artralgias habitualmente se resuelve por si solas, con tratamiento sintomático a base de aspirina

3. Hiperuricemia: por inhibición de la excreción del ácido úrico.

Estreptomina

La estreptomina es un antibiótico derivado del *Streptomyces griseus*⁽²⁰⁾, fue el primer fármaco clínicamente eficaz que se dispuso para combatir la tuberculosis. Inicialmente se administraba a grande dosis, pero por problemas de toxicidad y la aparición de resistencia limitó gravemente su uso. El uso como monoterapia no constituyó el medicamento ideal para tratar todas las formas de la enfermedad. Sin embargo la administración con otras drogas, hizo que disminuyera la cifra de resistencia medicamentosa²³.

Es un aminoglicósido, cuya acción es bactericida, ejerciendo su acción contra bacilos tuberculosos extracelulares de crecimiento rápido y en medio alcalino. Su mecanismo de acción es inhibiendo la síntesis de proteica al unirse a las subunidades 30s y 50s del ribosoma²⁵.

Su administración es por vía intramuscular, ya que no se absorbe por vía oral. Se distribuye ampliamente a los tejidos corporales, atraviesa poco la barrera hematoencefálica y aún en paciente con meninges inflamadas. Atraviesa la placenta por lo no se puede administrar durante el embarazo. Su excreción casi de inmediato es por la orina, sobre todo por filtración glomerular. En pacientes con insuficiencia renal se observa acumulación. La dosis diaria es de 1g (Tabla 1)^{23,25,32}.

La resistencia a la estreptomina se ha relacionado a mutaciones en el gen *rpsL* que codifica la proteína ribosomal S12. Otra mutación identificada, pero de menor frecuencia se localiza en el gen *rrs* que codifica el ARN ribosomal 16S en una región que interactúa con la proteína S12^{6,38}.

Los efectos adversos mas frecuentes son^{20,23,25}:

1. Ototoxicidad: este fármaco tiene una acción tóxica selectiva sobre el VIII par craneal. Se ha documentado acumulación progresiva de este fármaco en la perilinfa y endolinfa del oído interno cuando hay concentraciones elevadas de este fármaco.

La cefalea moderada puede preceder el comienzo de la disfunción laberíntica. Inmediatamente después presenta náuseas, vómitos y trastornos del equilibrio. Son manifestaciones importantes el vértigo en la posición de pie y dificultad para pararse. Así mismo nistagmus espontáneo, movimiento pendular del tronco y Romberg positivo. La fase aguda termina y es seguida de manifestaciones de laberintitis crónica. La interrupción temprana del medicamento puede permitir la recuperación antes de que haya un daño irreversible.

2. Renales: La disfunción tubular clínicamente se manifiesta por cilindruria, proteinuria y elevación de la creatinina en sangre.

3. Neurológicas: disfunción del nervio óptico, neuritis periférica, parestesias peribucuales, faciales y de manos.

4. Reacciones de hipersensibilidad: Son bastantes frecuentes y se caracterizan por erupciones cutáneas, dermatitis atópica, estomatitis, dermatitis exfoliativa, discrasias sanguíneas, angioedema y shock anafiláctico.

Puede presentarse interacción medicamentosa con la dramamina ya que esta puede enmascarar los síntomas de ototoxicidad. El ácido etacrínico, furosemida, cisplatino, bumetanida, AINES, vancomicina y tioacetazona aumenta su ototoxicidad. La cefalotinas, cisplatino, vancomicina, cicloserina y anfotericina B aumenta la nefrotoxicidad²⁰.

Etambutol

Es una droga antituberculosa sintética y bacteriostática, específica de la mayor parte de las cepas de *M. tuberculosis* y *M. Kansasi*²³.

Su mecanismo de acción es inhibir la síntesis de componentes de la pared micobacteriana⁶, inhibe la incorporación del ácido micólico a la pared celular de la micobacteria²⁴.

Se absorbe por vía oral y se distribuye por todos los tejidos y líquidos orgánicos, penetrando pobremente a las meninges, sin evidencias de penetración en la placenta. Se une a las

proteínas plasmáticas, es parcialmente inactivado en el hígado por oxidación. El 80% de lo absorbido es eliminado por la orina sin sufrir cambios y el 20% como metabolito inactivo. Pequeña cantidad se excreta por las heces. La dosis diaria es de 1200mg. (Tabla 1)²⁰.

La resistencia a este fármaco esta relacionada a mutaciones en la región *emb*, que incluye genes codificantes para arabinosiltransferasas, enzimas que participan en la síntesis de componentes únicos de la pared celular de micobacterias⁶.

El efecto adverso más frecuente es la neuritis óptica, que tiene como resultado atenuación de la agudeza visual, y pérdida de la capacidad para distinguir entre los colores rojo y verde. Este trastorno puede estar en relación con la dosis, siendo proporcional a la misma²⁵.

Otros efectos adversos pocos frecuentes, ya que el etambutol es un fármaco bien tolerado son erupción cutánea, fiebre, prurito, artralgias, hiperuricemia. Además puede presentar dolor abdominal, cefalea, mareos entre otros.

Referencias

1. Kasper D, Fauci A, Longo D, Braunwald E, Hauser S y Jameson J. HARRISON. Principios de medicina Interna. 16ª edición. México, DF- México. Editorial interamericana Mc Graw -Hill. 2005. p 1054 - 1076.
2. Lado F, García R, Pérez M, Ferrero M, Maceda S, V Túñez. Tuberculosis resistente a fármacos. An Med Interna (Madrid) 2004;21: 190- 196.
3. Khatri G, Frieden T. Controlling tuberculosis in india. N Engl J Med, Vol. 347, No. 18. October 31, 2002. p 1420- 1425.
4. Menzies D, Fanning A, Yuan L and Fitzgerald M. Tuberculosis Among Health care Workers. N Engl J Med. Vol 332, No 2. Jan 1995. p 92- 98.
5. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2005. Geneva, World Health Organization.
6. Arráiz N, Bermúdez V, Urdaneta B. Resistencia a drogas en M. Tuberculosis: Bases moleculares. AVFT v.24 n.1 Caracas 2005.
7. Jasmer R, Hahid P, Hopewell P. Latent tuberculosis infection. N Engl J Med, Vol. 347, No. 23. December, 2002. p 1860- 1866.
8. Khan K, Muenning P, Behta M and Graff J. Global drug- resistance patterns and the management of latent tuberculosis infection in immigrants to the united states. N Engl J Med, Vol. 347, No. 23. December, 2002. p 1850- 1859.
9. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. Tubercle 1991; 72; 1-6.
10. Dye C, Williams BG, Espinal MA, Raviglione MC. Erasing the world's slow stain: strategies to beat multidrug-resistant tuberculosis. Science 2002; 15: 295: 2042-6.
11. Venezuela. La salud en las américas, edición de 1998, volumen II, Pág. 571- 586.
12. García R, Lado F, Túñez V, Pérez M, Cabarcos A. tratamiento actual de la tuberculosis. An Med Interna (Madrid) 2003; 20:91- 100.
13. Programa Nacional de Control de Enfermedades transmisibles- Control de la tuberculosis. Lima. Ministerio de Salud del Perú. 2000.
14. Montoso Cardoso E. La resistencia a múltiples fármacos: una amenaza para el control de la tuberculosis. Rev Panam Salud Pública/ Pan An/Public Health. 16 (1). 2004:68- 73.
15. Coll P. Fármacos con actividad frente a Mycobacterium tuberculosis. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21(6):299- 308.

16. Halter V, Nikaido H. Mycobacterial cell wall: Structure and role in natural resistance to antibiotics. *FEMS Microbiol Lett* 1994; 123:11-8.
17. Jawetz E, Melnick J, Adelberg E. *Microbiología Médica*. Doceava edición. Editorial El manual moderno. México. 1987. p 291- 296.
18. Roa Buitrago J, Bermúdez M, Acero R. *Neumonología*. Edición única. Bogotá, Colombia. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2000. p 200- 210.
19. Dye C, Williams BG, Espinal MA, Raviglione MC. Erasing the world's slow stain: strategies to beat multidrug-resistant tuberculosis. *Science* 2002; 15: 295: 2042-6.
20. González A, García J, Lobo O. *Tuberculosis*. Segunda edición. Caracas, Venezuela. Editorial DISINLIMED. 2002. p 149- 172.
21. UICTER: Regímenes de quimioterapia antituberculosa: recomendaciones de la comisión de tratamiento. *Bol UICTER*. 1988;63:64.
22. Hass DM, Des Prez RM. *Tratamiento y asistencia actuales*. 1ra ed. *Tuberculosis*. México...Toronto. Rossman MD, Mac Gregor MR. 1996:205- 228.
23. Hardman J, Limbird L, Molinoff P, Ruddon R, Goodman Gilman A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Novena edición. México, DF- México. Editorial interamericana Mc Graw –Hill. 1996. p 1225- 1245.
24. Takayama K, Schonoes HK, Armstrong EL, et al. Site of inhibitory action of isoniazid in the synthesis of micolic acids in *Mycobacterium Tuberculosis*. *J Lipid Rev* 1975; 16:308- 317.
25. MyceK M, Harvey R, Champe P. *Farmacología*. Segunda edición. México, DF- México. Editorial interamericana Mc Graw –Hill. 2004. p 393- 399.
26. Ross JD, Horne NW. *Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Streptomycin, Sodium Aminosalicilate (PAS) and thiacetazone*. 5th ed. *Modern drugs treatment in tuberculosis*. London. Ross JD, Horne NW. 1976:15- 41.
27. Zhang YT and Young D. Transformation with KatG restores isoniazid- sensitivity in *Mycobacterium Tuberculosis* isolates resistant to a range of drug concentrations. *Mol Microbiol* 1993; 8: 521- 524.
28. Snider DE. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle* 1980; 61:191.
29. Brausch LM, Bass JB. The treatment of tuberculosis. *Med Clin NA* 1993; 77: 1277- 1288.
30. Maddrey WC. Isoniazid- induced liver disease. *Semin Liver Dis* 1981; 1: 129.
31. Girling DJ. Efectos adversos de los medicamentos antituberculosos. *Bol UICT* 1984; 59:153-164.
32. Mendoza L, Rodríguez H, Rodríguez E, Tarazona C. *Conocimientos básicos sobre antibacterianos*. Única edición. Maracaibo, Venezuela. Editorial Astro Data. 1999. p 73- 75.
33. Furesz S. Chemical and biological properties of rifampin. *Antibiot Chemother* 1970; 16: 316 -351.
34. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D, Cole ST, Colston MJ, Matter L, Schooler K and Bodmer T. Detection of rifampin- resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet* 1993; 341: 647- 650.
35. Girling DJ, Hitze HL. Adverse reactions to rifampicin. *Bull WHO*. 1979; 57: 45- 49.
36. Mandel GL, Petri WA. *Drugs used in the chemotherapy of tuberculosis, Mycobacterium avium complex disease, and leprosy*. 9th ed. Goodman and Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York. Hardman JG. 1996: 1155- 1174.
37. Scorpio A, Zhang Y. Mutations in *pncA*, a gene encoding pyrazinamidase/ nicotinamidase, cause resistance to the antituberculous drug pyrazinamide in *tubercle bacillus*. *Nature medicine*. 1996; 2: 662- 667.
38. Tracevska T, Jansone I, Nodieva A, Marga O, Skenders G, Baumanis V. Characterisation of *rpsl*, *rrs* and *embB* mutations associated with streptomycin and ethambutol resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Rev Microbiol* 2004: 155: 830- 834.