Optimización farmacoterapéutica en Tuberculosis Multirresistente

Manuel Bonete Sánchez

www.svfh.es @SVFH_

- ✓ Caso clínico 1
- ✓ Caso clínico 2
- ✓ Tratamiento farmacológico
- ✓ Monitorización y seguimiento
- ✓ Toxicidad e interacciones
- ✓ Optimización
- ✓ Conclusiones

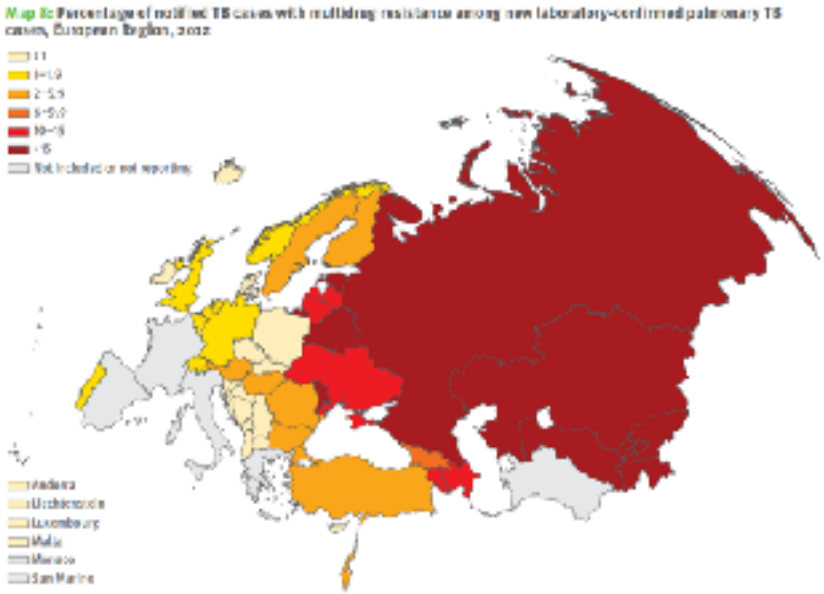
Caso 1

Presentación

M.G.P.

Antecedentes:

♀, 33 ã. No alergias.
No HTA, DM ni DLP.
Fumadora 20 cig/día desde los 18ã
No tto habitual.
Natural de Rumanía. 15ã en España.
Neumonía aspirativa en 2013… **Amoxi-clav**



A.P.

- Jun/16 → Acude por TOS y FLEMAS. Roncus, disminuc MV, afebril, 108lpm, 98%satO2. Se prescribe **Cefditoreno**
- 7·Jul·16 → Rx Tórax: 3 cavernas en LSD. **Sugiere TBC activa.**
  Se remite a UEI, se comunica a Pediatría y S. Pública.
  Viaje a Rumanía (verano/15): hermano ingresado por problemas respiratorios

U.E.I.

- 7/7: BEG, 62kg. Se solicita: ZN y cultivo esputo
  AS, VIH, VHC
- 8/7: Esputo + en ZN
  Se inicia **tto empírico** con…

Caso 1

Hospitalización

M.G.P.

62 kg

8/7: Se inicia tto con **RIMSTAR®** *(R 150+H 75+Z 400+E 275)* ***4 comp /24h***

Dosificación orientativa de los fármacos de primera línea

Fármaco	*Diaria (según peso)*		
	< 40 kg	*40–90 kg*	*> 90 kg*
Isoniacida (H)	5–7 mg/kg	300 mg	450 mg
Rifampicina (R)	10 mg/kg	600 mg (máximo 600 mg)	600 mg
Pirazinamida (Z)		25–30 mg/kg (máximo 2.500 mg)	
Etambutol (E)		25 mg/kg* (máximo 2.000 mg)	
Estreptomicina (S)	15 mg/kg	750 mg**	

4x2 + 2x4

Primera línea:

H R Z E/s x 2 m

H R x 4 m

15/7:

MTBDR plus → RESISTENTE a Isoniazida (H) y Rifampicina (R)

SE DECIDE INGRESO HOSPITAL

A la espera del resto de resultados

La paciente refiere febrícula (37,5ºC)

J. González-Martín et al / Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(5):297.e1–297.e20

ATS/CDC/IDSA Clinical Practice Guidelines for Drug-Susceptible TB • CID 2016:63 (1 October) • e149

Definiciones

MONO-R

Isoniazida
Rifampicina
Pirazinamida
Etambutol
Estreptomicina

1

POLI-R

Isoniazida
Rifampicina
Pirazinamida
Etambutol
Estreptomicina

>1

Excluyendo cicloserina, clofazimina, linezolid o carbapenems

MDR-TB

al menos

Isoniazida + Rifampicina

XDR-TB

H + R

+ FQ
+ 1 inyectable 2ªlínea
(Amika, Kanami,Capreo)

PreXDR

TDR-TB

TODOS

Factores de riesgo MDR-TB

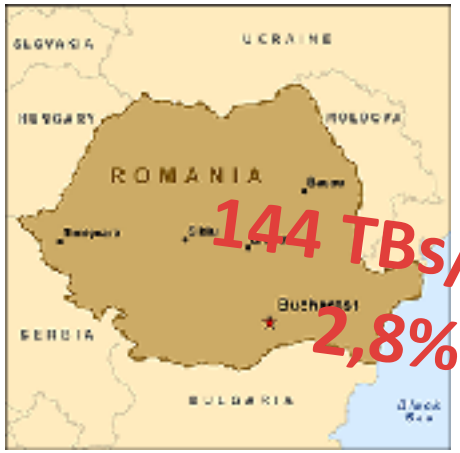
Episodio previo TBC

Clínica/radiología persistente/progresiva en contexto de tto.

Residencia o viaje a región de alta prevalencia

- **Europa del Este, América Latina, Oeste de Asia y Sudáfrica**

Exposición a infectado o sospechoso de TBC resistente



144 TBs/100.000 hab
2,8% MDR-TB

Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2016: Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, Third Edition.

Caso 1

Hospitalización

M.G.P.

15/7

- Se cambia tto a Z E S + **Moxifloxacino 400 mg/12h**
- Se inicia AISLAMIENTO AÉREO (FFP2)

20/7

- Previo ALTA a domicilio, se informa de R a Pirazinamida (Z)
- Se cambia tto a E S + **Mfx** + **Cicloserina 250 mg/12h**

22/7

- Se comunica R a Etambutol (E) y se contacta con la paciente
- Se decide reingreso y nuevamente AISLAMIENTO AÉREO (FFP2)
- Se modifica tto…

Moxifloxacino 400mg vo/12h
Cicloserina 250mg vo/12h
Amikacina 1g iv/24h
Linezolid 600mg vo/24h
P.A.S. 4g vo/8h

SEGUIMIENTO EN CEXT U.E.I.

Caso 2

Presentación

A.G.M.

11/07/2016
Niña de 2 años
Acude a pediatría derivada por M. Preventiva

No signos de enfermedad, **ASINTOMÁTICA**
Mantoux + (10mm)

Antecedentes:
Madre 33 ã con TBC pulmonar activa **BACILÍFERA** (Dx semana anterior – Caso 1)
Padre con Mantoux + y Rx Tórax normal.
Contacto con tío materno en Rumanía con probable TBC el año pasado
La paciente duerme con su madre

RX tórax +
Aumento de densidad hiliar izda más ***infiltrado hiliar*** izdo.
Hallazgos en relación con probables ***adenopatías hiliares*** y con ***proceso infeccioso-inflamatorio (TBC)***.

INGRESO HOSPITALARIO

Tratamiento dirigido según aparición de R en muestras de su madre

Seguimiento

M.G.P.

Caso 1

CEXT U.E.I.

Moxifloxacino 400mg vo/12h

~~Cicloserina 250mg vo/12h~~

~~Linezolid 600mg vo/24h~~

~~P.A.S. 4g vo/8h~~

Etionamida 750mg vo/24h

+Piridoxina 300mg vo/24h

(desde ingreso H)

Levotiroxina 50µg/24h x 15d → 75µg/24h

Metoclopramida 10mg vo/8h x5d

Bedaquilina 200mg vo/12h

R-Amika

PreXDR

Discinesias
Alteración
marcha

Hipotiroid
clínico

Hipotiroid
subclínico
Persisten
discinesias
y dolor pies

Neuropatía
periférica
con
alteración
marcha

Peor

Vómitos

En tto

Los padres asocian a B6 → susp

STOP Cicloserina
STOP Etionamida
Linezolid ÷2
P.A.S. =
Levofloxacino x 1,5

Se suspende Levofloxacino

Se suspende todo el tto

Lfx + Lzd + P.A.S.

A.G.M.

Caso 2

CEXT Y H. DÍA PEDIATRÍA

Levofloxacino 10 mg/kg/día
Cicloserina 5 mg/kg/día
Linezolid 20 mg/kg/día
P.A.S. 166 mg/kg/día
Etionamida 20 mg/kg/día

Piridoxina 30mg/día

Seguridad

Moxifloxacino 400mg vo/12h
Cicloserina 250mg vo/12h
Linezolid 600mg vo/24h
P.A.S. 4g vo/8h
Etionamida 750mg vo/24h

MOXIFLOXAC	CICLOSERINA	LINEZOLID	P.A.S.	ETIONAMIDA
• G.I. • Hepática • Rash • Tendinitis • QTc (>Levo) • *No Cit.P-450*	• G.I. • SNC • Neuropatía • Hepática • S. metálico	•G.I. •SNC •Neuropatía •Mielosupr •*ISRS, ATC*	• G.I. • Hipotiroid • Hepática	• G.I. • SNC • Neuropatía • Hepática • Hipotiroid

Monitorización mensual

✓ Perfil hepático (si mala fx previa, embarazo, RAM o sospecha, Z en continuación…)
✓ Control tiroideo (Etionamida y P.A.S.)
✓ Hemograma (Linezolid)

Optimización

Farmacoterapéutica

Validación farmacéutica. Recomendaciones.

Estreptomicina

Aprobado para administración IM

Off-label: IV diluido en 100mL SF a pasar en 30-60min. No bolus.

Optimización

Farmacoterapéutica

Solicitud de medicamentos

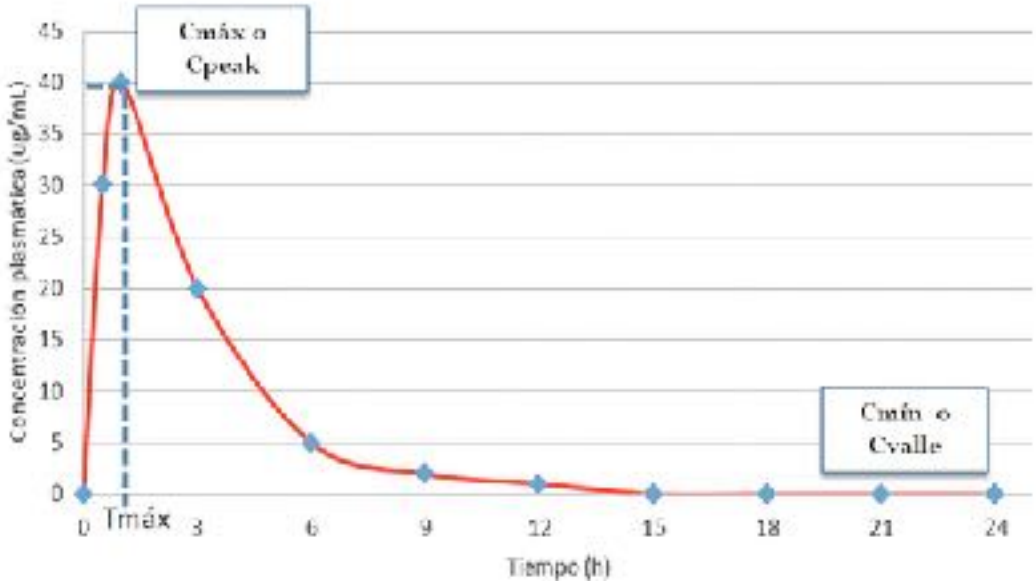
Solicitud
Reclamación
Recepción
Almacenamiento
Dispensación
Devolución

Medicamentos Extranjeros: *ETIONAMIDA, CICLOSERINA y BEDAQUILINA*

Optimización

Farmacoterapéutica

Monitorización farmacocinética



Estimación inicial y niveles plasmáticos en madre e hija

AMIKACINA

Estrecho margen terapéutico: Oto y Nefrotóxica

Concentración dependiente → *«a mayor pico, mayor efecto»*

Efecto post-antibiótico → Dosis única diaria

No distribución en tejido adiposo

Pico alto (45-60 µg/ml)
Valle indetectable (<1 µg/ml)

15-20mg/kg **peso ideal** iv en 30-60min
Ajuste intervalo posológico según fx renal

Pesar y tallar

Optimización

Farmacoterapéutica

Elaboración de Fórmulas Magistrales

✓ Para facilitar la dosificación y mejorar la adherencia

Levofloxacino suspensión 50mg/ml

3.000 mg Levofloxacino
50% Ora-sweet + 50% Ora-plus. csp 60mL

P.A.S. papelillos de 1g y 4g

A partir de P.A.S. materia prima (más económico)
Dispensación en U.F.P.E. Coste 0 para las pacientes

¿ Etionamida ?

Validación de Fórmula Magistral

Optimización

Farmacoterapéutica

ETIONAMIDA:

- ✓ Medicamento Extranjero
- ✓ Vital importancia para la niña y de interés público
- ✓ Comprimidos difíciles de triturar
- ✓ Muy mal sabor: METÁLICO
- ✓ **Única referencia** tras búsqueda bibliográfica exhaustiva (Nationwide Children's H)
- ✓ Según fuente 2 semanas de estabilidad → **14 DÍAS REFRIGERADA**

Etionamida suspensión 50mg/ml
5.000 mg Etionamida 50% Ora-sweet + 50% Ora-plus. csp 100mL

Se propone estudio de validación de **estabilidad fisicoquímica**
Se contacta con UMH para medición de **concentraciones en HPLC**
Se prepara suspensión y se conserva a 4ºC
Se extraen alícuotas a distintos tiempos y se mide Etionamida

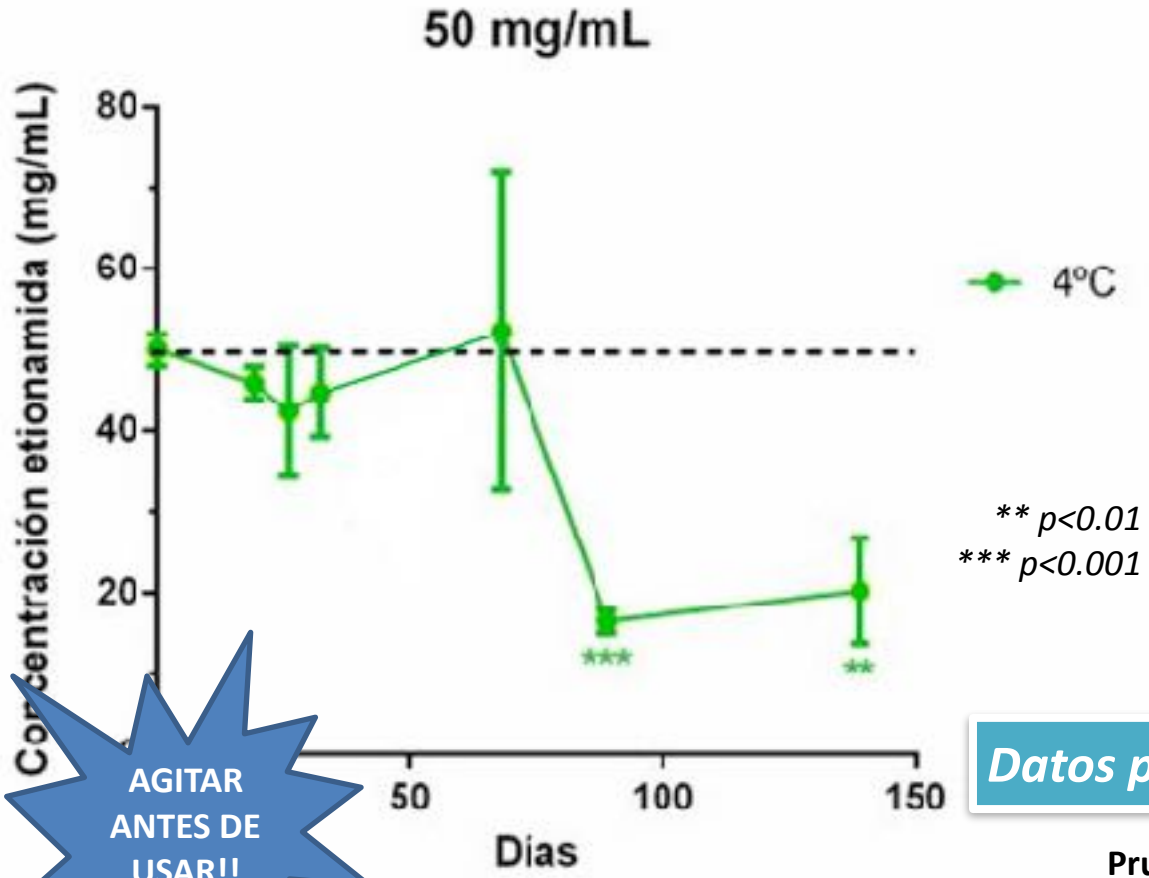
HUSJA FARMACIA HOSPITALARIA

UNIVERSITAS Miguel Hernández

Validación de Fórmula Magistral

Optimización

Farmacoterapéutica



** p<0.01
*** p<0.001

AGITAR ANTES DE USAR!!

Datos preliminares

Prudentemente, 30 días refrigerada
RAM
Puesta a punto de la técnica para la validación FQ

HUSJA
FARMACIA HOSPITALARIA

UNIVERSITAS Miguel Hernández

Optimización

Farmacoterapéutica

Atención farmacéutica al paciente externo

INFORMACIÓN

Acogida y entrevista
Apoyo oral y escrito sobre el tratamiento (muchos fármacos)x2
Manejo de efectos adversos
Comprobación de interacciones

GESTIÓN SOCIAL

Dispensación de medicamentos de uso hospitalario, extranjeros e incluso financiado desde UFPE, salvando así el paso intermedio por Farmacia Comunitaria y pagos
Objetivo: asegurar disponibilidad y cumplimiento por motivos de salud pública.

Autorización Conselleria

SEGUIMIENTO

Control de adherencia mediante método indirecto de recuento de nº de dosis
Monitorización de posibles reacciones adversas y comunicación con su médico

Moxifloxacino/Levofloxacino
Cicloserina
Linezolid
P.A.S.
Etionamida
Bedaquilina

Conclusiones

- Primera línea TBC: **H R Z E 4x2 + 2x4**
- Se debe sospechar TBC resistente en pacientes con s/sx de TBC + **factores de riesgo**
- **Dx definitivo** en laboratorio microbiología (ZN, Cx y pruebas moleculares)
- El tratamiento para MDR-TB consiste en una fase inicial + fase de continuación: **5x8m + 4x24m**
- Variabilidad de fármacos, a escoger según perfil de **resistencias**, que puede ir cambiando.
- Se requiere de monitorización y manejo de **toxicidades aditivas (GI, SNCyP…)**, llegando a suspender medicamentos por algún tiempo, según tolerancia.
- Control de **interacciones** medicamentosas relevantes.
- Importancia de un **equipo multidisciplinar** entrenado y con buena comunicación que garantice la adecuación del tratamiento, la disponibilidad, buena adherencia y control de los efectos adversos.

"Yo hago lo que usted no puede,
y usted hace lo que yo no puedo.
Juntos podemos hacer grandes cosas"

Madre Teresa de Calcuta

«Adáptate a tu oponente»

敵に因って轉化せよ

Tekki ni yotte tenka seyo

¡¡ G R A C I A S !!

Docencia y Experiencias

HUSJA
FARMACIA HOSPITALARIA