

Pediatrics 2003; 112: 389-93. **22.** Stevenson DD, Simon RA. Sulfites and asthma. JACI 1984; 74: 469-72. **23.** Da Cunha SS, Cruz AA, Dourado I, Barreto ML, Ferreira LDA, Rodrigues LC. Lower prevalence of reported asthma in adolescents with symptoms of rhinitis that received neonatal BCG. Allergy 2004; 59: 857-62.

### 3ª MESA REDONDA: Infecciones Pulmonares

#### ¿NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS?

J. F. Medina Gallardo

*Médico Adjunto de la Unidad Médico Quirúrgica de Aparato Respiratorio del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Ambulatorio Dr. Fleming.*

**Introducción:** La historia de la tuberculosis (TB) es la del fracaso científico, médico y político. Aunque los tratamientos cortos actuales para la TB son baratos y efectivos esta enfermedad infecciosa sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo<sup>1</sup>. De hecho, su erradicación está lejos de ser una realidad a pesar de los progresos en la medicina. Es más, problemas como el VIH, la inmigración, la aparición de las multiresistencias (MDR-TB) e incluso recientemente de la resistencia extrema (XDR-TB) proyectan un horizonte de erradicación aún más lejano.

La investigación de nuevos fármacos tampoco ha sido un factor que haya modificado su abordaje terapéutico ya que los regímenes recomendados actualmente son los mismos que aparecían en las guías de hace más de 10 años<sup>2</sup>.

**Objetivos de la OMS. El sueño de erradicar la enfermedad en el año 2050.** Al ser la TB una enfermedad de distribución mundial y que afecta especialmente al tercer mundo, de donde provienen la mayoría de los inmigrantes, su control será también fundamental para los países más desarrollados. La meta de la OMS es reducir a la mitad los casos de TB en el año 2015 respecto a los de 1990 y su erradicación (< 1 caso por millón) en el 2050<sup>3</sup>.

Para ello la pieza fundamental para la OMS (STOP-TB) es la terapia supervisada (DOTs) que ya se aplica desde 1995 y cuyo objetivo es extenderla a todos los países con alta prevalencia de la enfermedad. Los otros cinco objetivos añadidos son el manejo y control del binomio VIH-TB y MDR-TB, el fortalecimiento de los sistemas de salud en los países más afectados, involucrar a los proveedores de los medicamentos, apoyar a las comunidades afectadas y promover la investigación.

La terapia supervisada ha demostrado en diferentes países tener un impacto importante. Así, donde está implantada se supera el 85% de curaciones frente a tasas menores al 50% en no-DOTs, aunque en otras revisiones no se encuentran tales diferencias<sup>4,5</sup>. En nuestro medio (Andalucía y Extremadura) las terapias supervisadas no están implantadas de forma amplia sino más bien solo en grupos reducidos.

**Nuevos regímenes de tratamiento:** Un objetivo fundamental siempre ha sido acortar y simplificar el tratamiento de la TB. Los consensos actuales dan un mínimo de 4 meses de tratamiento (para situaciones muy concretas de baciloscopias negativas), ofertándose también regímenes intermitentes<sup>6</sup>.

En esta última dirección se han investigado diversos fármacos como los que pertenecen al grupo de las **RIFAMICINAS**, de entre las que podemos destacar la **RIFAPENTINA**, que gra-

cias a una vida media larga (6 veces la de la rifampicina) permite su uso 1-2 veces por semana<sup>7</sup>. También el **RIFALAZIL** tiene una vida media de 60 horas y ha demostrado in vitro y en modelos animales máxima actividad. La **RIFABUTINA** tendría especial ubicación en los pacientes VIH, incluyendo el tratamiento de las micobacterias no tuberculosas, por las menores interacciones con los antirretrovirales<sup>8</sup>.

Las **QUINOLONAS** merecen una mención especial, ya que varias moléculas están en ensayos actualmente. Gatifloxacino, moxifloxacino y sparfloxacino, por este orden, poseen gran actividad bactericida. Así, en modelo de ratón se ha encontrado mayor actividad bactericida, sustituyendo los 2 primeros meses isoniacida por moxifloxacino<sup>9,10</sup>. Actualmente se investiga su inclusión para realizar regímenes más cortos (3-4 meses), aunque sus resultados no los tendremos hasta el 2010. Su elevado precio es otra desventaja para su uso extendido, que sin embargo ya es usual en el manejo de MDR-TB.

Otros antibióticos que se han ensayado con menos éxito son la **CLARITROMICINA**, los **BETALACTAMICOS** y los **KETÓLIDOS**.

**La incorporación de nuevos fármacos:** El ensayo de nuevos antibióticos en la TB nos ha proporcionado datos interesantes. Así, el **LINEZOLID**, una oxazolidinona, tiene una buena actividad frente al micobacterium tuberculosis (MT), incluso el PNU 100 480 (otro fármaco del mismo grupo) presenta efectos similares a la rifampicina e isoniacida<sup>11</sup>. Sin embargo su elevadísimo coste y los importantes efectos secundarios (básicamente hematológicos) desaconsejan su uso sistemático<sup>12</sup>.

Los **Nitroimidazopiranos** son otra familia en la que se ha investigado con el **PA824** en modelo de ratón, mostrando gran especificidad y eficacia similar a la isoniacida. Actualmente su investigación está en fase I. Su espectro de acción incluiría a las cepas MRT y a la fase de latencia<sup>13</sup>.

**Diarylquinolines (R207910)** también ha demostrado eficacia bactericida, superior a rifampicina e isoniacida en modelos murinos<sup>14</sup>.

**Pyrrrole (LL3858)** es capaz de esterilizar los tejidos en ratones antes que el tratamiento estándar<sup>15</sup>.

**Diamine SQ109**, aunque es una diamina como el etambutol, tiene una acción intracelular importante, capaz de inhibir el 99% de los bacilos en el interior de los macrófagos, aumentando además el espectro sobre cepas resistentes. En estudios recientes se ha encontrado además una acción sinérgica con la isoniacida y la rifampicina<sup>16</sup>.

**Dihydroimidazo-oxazoles.** Tienen muy buena actividad in vitro y en modelos animales y poseen más actividad que el resto de las drogas antituberculosas. El **OPC-67683** es el que actualmente está en investigación y se ha comprobado que no tiene resistencias cruzadas con otros antibióticos<sup>17</sup>.

En general, ninguno de los fármacos anteriores podrá utilizarse antes del 2010, ya que aún están en las fases iniciales de la investigación.

**Otras vías de abordaje terapéutico: INTERFERON GAMMA (IFÁ)** vía inhalada está siendo ensayado como activador de los macrófagos<sup>18</sup> y utilizado en la tuberculosis multiresistente con buenos resultados. Del mismo modo otra citocina implicada en la respuesta de los linfocitos T, la **INTERLEUKINA-2**, se ha ensayado por vía subcutánea, si bien los resultados no han sido favorables<sup>19</sup>.

Otra vía de actuación es a través de la inhibición del TNF $\alpha$ , que presenta la ventaja de actuar tanto frente al VIH como a la TB. En este sentido se ha ensayado con la thalidomida<sup>20</sup> que ha demostrado efectividad en la ganancia en el peso de los pacientes tratados (tanto VIH positivos como negativos) y la pentoxifilina, que ha conseguido disminuir la carga viral de VIH en

pacientes con TB<sup>21</sup>, aunque posiblemente los efectos secundarios de ambos medicamentos les resten valor.

**Conclusión:** Tras un prolongado periodo de escasa investigación de nuevos tratamientos para la tuberculosis, en la actualidad se ha reactivado la búsqueda de mejores alternativas al tratamiento estándar, aunque lamentablemente sólo la incorporación de las quinolonas aparece en un horizonte cercano (2010). Mientras tanto los esfuerzos tendrán que dirigirse a la cumplimentación de un tratamiento que, aunque prolongado, ha demostrado alta eficacia, siendo la aplicación de las terapias supervisadas las que aportan mejores resultados.

**Bibliografía:** 1. Zumla A, Mullan Z. Turning the tide against tuberculosis. *Lancet* 2006; 367 (9514):877-8. 2. Vidal R, Rey R, Espinar A, de March P, Melero C, Pina JM et al. Tratamiento y retratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 1996; 32(9):463-74. 3. Stop TB partnership and WHO. Global Plan to Stop TB 2006-2015 (WHO/HTM/STB/2006.35). Geneva: World Health Organization, 2006. 4. Kawamura LM, Osmond DH, Daley CL. Tuberculosis treatment outcomes: directly observed therapy compared with self-administered therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170 (5): 561-6. 5. Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19; (2):CD003343. 6. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(4):603-6. 7. Weiner M, Bock N, Peloquin CA, Burman WJ, Khan A, Vernon A et al. Pharmacokinetics of rifapentine at 600, 900, and 1200 mg during once-weekly tuberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1191-1197. 8. Dautzenberg B, Olliaro P, Ruf B, Esposito R, Opravil M, Hoy JF et al. Rifabutin versus placebo in combination with three drugs in the treatment of nontuberculous mycobacterial infection in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22:705-708. 9. Nuermberger EL, Yoshimatsu T, Tyagi S, O'Brien RJ, Vernon AA, Chaisson RE, et al. Moxifloxacin-containing regimen greatly reduces time to culture conversion in murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:421-6. 10. Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, Muzanye G, Engle M, Mosher AW et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(3): 331-8.

11. Cynamon MH, Klemens SP, Sharpe CA, Chase S. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1189-1191. 12. Park IN, Hong SB, Oh YM, Kim MN, Lim CM, Lee SD et al. Efficacy and tolerability of daily-half dose linezolid in patients with intractable multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2006;58(3):701-4. 13. Stover CK, Warrener P, VanDevanter DR, Sherman DR, Arain TM, Langhome MH et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature* 2000; 405: 962-66. 14. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, Gohlmann HW, Neefs JM, Winckler H et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 2005; 307:223-227. 15. Deidda D, Lampis G, Fioravanti R, Biava M, Porretta GC, Zanetti S et al. Bactericidal activities of the pyrrole derivative BM212 against multidrug-resistant and intramacrophagic *Mycobacterium tuberculosis* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(11):3035-7. 16. Protopopova M, Hanrahan C, Nikonenko B, Samala R, Chen P, Gearhart J et al. Identification of a new antitubercular drug candidate, SQ109, from a combinatorial library of 1,2-ethylenediamines. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(5):968-74. Epub 2005 Sep 19. 17. Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, Kawasaki M, Tsubouchi H, Sasaki H et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazoaxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. *PLoS Med.* 2006;3(11):466. 18. Condos R, Rom WN, Schluger NW. Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon-gamma via aerosol. *Lancet* 1997;349: 1513-15. 19. Johnson JL, Ssekasanvu E, Okwera A, Mayanja H, Hirsch CS, Nakibali JG et al. Uganda-Case Western Reserve Randomized trial of adjunctive interleukin-2 in adults with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(2):185-91. 20. Tramontana JM, Utaipat U, Molloy A, Akarasewi P, Burroughs M, Makonkawkeyoon S et al. Thalidomide treatment reduces tumor necrosis factor production, and enhances weight gain in patients with pulmonary tuberculosis. *Mol Med* 1995;1:384-97. 21. Wallis RS, Nsubuga P, Whalen C, Mugerwa RD, Okwera A, Oette D et al. Pentoxifylline therapy in human immunodeficiency virus-seropositive persons with tuberculosis: a randomized, controlled trial. *J Infect Dis* 1996;174:727-33.