

# La Farmacología de la Tuberculosis y Nuevas Perspectivas

## Introducción

### La Magnitud del Problema

La tuberculosis es la enfermedad que por un solo agente infeccioso ocasiona más muertes en el mundo (1). Con ese abrebocas puede preverse que la magnitud del problema es inmensa y que aún está lejos de ser solucionado. Se calcula que una tercera parte de la población mundial está infectada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, pero obviamente la prevalencia de la infección es mucho mayor en los países pobres (2). El 95% de los casos y el 98% de las muertes por tuberculosis ocurren en países en desarrollo, y el 75% de los casos afecta a población económicamente activa (3). Cada año aparecen entre 6,5 y 10 millones de casos nuevos de la enfermedad produciéndose de 2,5 a 4 millones de muertos en el mismo período (4, 5); la mortalidad puede llegar hasta el 50% en países con una fuerte asociación entre tuberculosis y SIDA. La mortalidad en Colombia varía entre 3,4 y 3,8%, siendo significativamente menor que la estimada a nivel mundial (3).

Latinoamérica aporta unos 300.000 casos y unas 75.000 muertes al año por tuberculosis (3). Países como Rusia han empeorado sus condiciones de salud hasta el punto que las tasas de incidencia de tuberculosis se han duplicado en los últimos 10 años pasando de 34 por 100.000 en 1991 a 76 por 100.000 habitantes en 1998 (6). La incidencia de tuberculosis para el año 1997 en Francia es de 11 por 100.000 habitantes, pero en París se eleva a 50 por 100.000 habitantes (7). La incidencia de tuberculosis en Colombia fue de 22,5 por 100.000 habitantes en 1998 (3), y en Pereira para el año 2002 fue de 51,8 por 100.000 habitantes,

• **JORGE ENRIQUE MACHADO ALBA.**

Médico Epidemiólogo, Jefe División Promoción y Prevención IMSP. Profesor Asociado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira.

Recibido para publicación: 01-11-2003

Aceptado para publicación: 28-11-2003

considerándose que esta diferencia obedece a una mayor búsqueda de pacientes por las autoridades sanitarias y no a una situación peor que la del resto del país (Fuente Oficina de Epidemiología del Instituto Municipal de Salud de Pereira).

La situación se agrava si sumamos el hecho de las altas tasas de resistencia a los antimicrobianos, que se vienen presentando en el mundo entero (8), la aparición de cepas resistentes y multirresistentes (4, 5, 9, 10-12), la escasez de antibióticos eficaces y la relación tuberculosis-VIH/SIDA que puede alcanzar hasta el 50% en algunos países de África (13). En Austin (Texas) se encontró que la incidencia de tuberculosis resistente es de 12.5 casos por 100.000 habitantes (14) y en Italia es del 15% de los casos de la enfermedad (15).

La resistencia del bacilo a múltiples fármacos (MDR-TB Multidrug Resistant Tuberculosis de sus siglas en inglés) es el más importante elemento de la pandemia de resistencia a los antibióticos, debido a que los pacientes con tuberculosis que fallan en su tratamiento tienen un alto riesgo de morir debido a la carencia de nuevos y más antimicrobianos efectivos contra el bacilo (9).

### **El Bacilo de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*)**

En la revista "Nature" de junio de 1998 se publicó por Stewart T. Cole y Bart G. Barrell el descubrimiento del código completo del ADN del *M. tuberculosis* y ya se vislumbra cómo algunos de sus 4.000 genes pueden ayudar a la bacteria en su hábil ciclo de vida y también permiten determinar nuevos blancos de ataque de futuros medicamentos.

El *Mycobacterium tuberculosis* es un bacilo que tiene unas características singulares (16) como ser:

- Estrictamente aerobia.
- De crecimiento lento.
- Hipermutagénica con una alta capacidad de generar resistencias.
- Contar con diferentes poblaciones bacilares.

Esta última característica le permite vivir en diferentes ambientes como son las poblaciones (16):

- De crecimiento rápido, responsables de la clínica, contagiosidad y resistencias.
- Crecimiento intracelular: relacionadas con las recaídas.
- Crecimiento en focos caseosos: también responsables de las recaídas.

Todas estas características confieren en él y en su terapéutica algunas consideraciones especiales como son la necesidad de asociar 3 o 4 medicamentos al principio de la terapia con el fin de reducir rápidamente la bacilaridad, su capacidad de contagio y disminuir la propiedad de seleccionar resistencias para evitar fracasos en el tratamiento (16). La segunda fase busca principalmente eliminar las poblaciones que se encuentran en el interior de los macrófagos mediante el uso de medicamentos de acción intracelular (isoniazida, pirazinamida, rifampicina) y en los focos caseosos; para este último caso solo con rifampicina, único antibiótico eficaz en ese medio.

Las razones antes expuestas indican la importancia que tiene llevar a cabo una terapia adecuada, regular, sin interrupciones que permitan que el bacilo se haga resistente; además que logre disminuir el riesgo de transmisión para que el paciente mantenga su vida diaria sin mayores sobresaltos.

### **El Esquema de Tratamiento Acortado Supervisado (DOTS: Directly Observed Treatment Short-course)**

En 1992 menos de 20 países tenían una estrategia adecuada de control de la TBC; en 1993 la OMS declaró la TBC como una emergencia global e hizo un llamado a utilizar la estrategia DOTS. En el año 2000 la utilizaban 148 países, incluyendo los 22 que aportan el 80% de casos del mundo (5).

**Los 5 Elementos de Dots: (8, 17, 18)**

- El compromiso gubernamental
- La detección de los casos por baciloscopia de esputo
- Una pauta terapéutica normalizada de 6 a 8 meses de duración
- El suministro regular e ininterrumpido de todos los medicamentos antituberculosos esenciales
- Un sistema normalizado de registro y Notificación que permita evaluar los resultados

La estrategia sigue ganando terreno gracias a los beneficios que tiene, como la posibilidad de lograr la curación del 95% de los casos, prevenir la aparición de tuberculosis resistente y de tuberculosis multirresistente (MDR-Tb), si el paciente se adhiere adecuadamente al tratamiento y además es mucho más económico que otras terapias (17).

La estrategia DOTS involucra la utilización de Isoniazida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (PZ), Estreptomina (S) y Ethambutol (E) mediante un esquema normado (3, 17) como puede observarse en la tabla 1.

En caso de que se trate de un adulto mayor de 50 años o un menor de 50 kilogramos de peso se ajustan las dosis principalmente de la estreptomina, reduciendo ésta a 750 o 500mg

**Tabla 1.** Esquema de tratamiento acortado supervisado para las formas pulmonares y extrapulmonares de tuberculosis.

FASE	DURACIÓN	No. DOSIS	MEDICAMENTO	DOSIS
Primera	8 semanas, de Lunes a Sábado	48 dosis	Estreptomina	1 gr. IM
			Pirazinamida	3 comprimidos x 500 mg.
			Asociación Rifampicina + Isoniazida	2 comprimidos x 300 mg. de R y 150 mg. de H
Segunda	18 semanas, Martes y Viernes (dos veces por semana)	36 dosis	Isoniazida	5 comprimidos x 100 mg.
			Asociación Rifampicina + Isoniazida	2 comprimidos x 300 mg. de R y 150 mg. de H

IM. La tuberculosis meníngea en niños y el Mal de Pott (tuberculosis ósea vertebral) pueden tratarse según criterio médico con una segunda fase extendida de 7 a 10 meses (3).

Existen otras condiciones especiales de uso del tratamiento acortado supervisado para pacientes embarazadas, en el cual se reemplaza la estreptomycin por el ethambutol debido a la toxicidad fetal de la primera. En los diabéticos se prolonga la segunda fase hasta 63 dosis (7 meses) y se controla estrictamente la función renal; si ésta se encuentra alterada se reemplaza la estreptomycin por el ethambutol (3).

En menores de 15 años se retira la estreptomycin de la terapia y se ajustan las dosis de los medicamentos así: Isoniazida 5mg/kg día, Rifampicina 10mg/kg día y Pirazinamida 30mg/kg día, pero el resto del esquema se conserva.

La infección por VIH es el más poderoso factor conocido que aumenta el riesgo de progresión a enfermedad en los infectados con M. tuberculosis (13). El riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa en una persona con ambas infecciones es del 50%. La utilización concomitante de Rifampicina y los antivirales de los grupos inhibidores de la proteasa (IP) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITRNN) está contraindicada debido a su interacción medicamentosa. La Rifampicina es considerada un medicamento fundamental en los esquemas de tratamiento antituberculoso al igual que los IP e ITRNN para el tratamiento de pacientes con infección por VIH de tal forma que se debe tener en cuenta que (3):

- La tuberculosis tiene un curso clínico más rápido que la infección por VIH.
- La tuberculosis tiene implicaciones importantes desde el punto de vista de salud pública.
- El tratamiento simultáneo de ambas patologías

requiere de múltiples medicamentos (por lo menos 7) lo que conlleva mayor riesgo de toxicidad, interacciones medicamentosas, efectos adversos y fallas en el cumplimiento de la terapia.

- De ser posible, las decisiones de inicio de tratamiento antirretroviral en pacientes con tuberculosis deben ser concertadas con el paciente.

Para los pacientes con VIH y tuberculosis concomitante se puede resumir en dos consideraciones básicas su manejo:

1- Paciente VIH positivo con inmunodeficiencia leve o moderada ( $CD4 > 200mm^3$ ). Si no estaba usando antirretrovirales se inicia el mismo Esquema Acortado Supervisado, pero se reemplaza la estreptomycin por ethambutol (3 tabletas de 400mg/día) por razones de bioseguridad y protección al personal de salud. La terapia antiviral se posterga hasta que el paciente haya terminado el tratamiento antituberculoso. Si venía tomando antirretrovirales del grupo Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa, se pueden continuar administrando y se inicia la terapia antituberculosa específica. Solamente después de terminar el tratamiento contra la tuberculosis se debe iniciar el esquema antirretroviral con IP o ITRNN si está indicado.

2- Paciente VIH positivo con inmunodeficiencia grave ( $CD4 < 200mm^3$ ) o con otras enfermedades defensoras del SIDA. Si no estaba usando antirretrovirales del grupo IP o ITRNN debe iniciarlos y además comenzar la terapia antituberculosa con esquema alternativo de pacientes con intolerancia o contraindicación a la Rifampicina: Isoniazida + Ethambutol + Estreptomycin + Pirazinamida en la primera fase por 48 dosis, seguido por 10 meses de Isoniazida + Ethambutol. Si ya recibía los IP o ITRNN los deberá continuar y usar la misma terapia

antituberculosa descrita. Se recomienda que estos pacientes sean cuidadosamente monitoreados debido al riesgo de fracaso del tratamiento (3).

### **Nuevas perspectivas terapéuticas**

Por qué es importante pensar en nuevas perspectivas terapéuticas para tratar a los pacientes con tuberculosis?. La respuesta a este interrogante obedece al creciente número de resistencias a los antibióticos conocidos para la terapia antituberculosa.

Se define resistencia cuando el bacilo no es inhibido por uno o dos de los medicamentos, principalmente la isoniazida y la rifampicina. Sin embargo cada vez se describe más la Multirresistencia (MDR-Tb por sus siglas en inglés Multi Drug Resistant Tuberculosis) cuando el bacilo no responde a dos o más antimicrobianos (4, 5, 9-12).

La resistencia puede ser Primaria en pacientes que no han sido tratados con anterioridad, se encuentra que tienen bacilos resistentes presumiblemente debido a que fueron infectados de una fuente externa de bacilos resistentes, o puede ser Adquirida en pacientes que inicialmente tenían tuberculosis susceptible, que luego se hacen resistentes debido a inadecuados o irregulares tratamientos, o más importante, debido a la no adherencia al tratamiento (19).

La Organización Mundial de la Salud ha planteado como alternativa de solución a esta creciente problemática la aplicación de una estrategia complementaria conocida como DOTS-Plus la cual tiene dos principios básicos:

- La debida aplicación de la estrategia DOTS debe ser el primer paso para combatir la MDR-Tb porque ayudaría a prevenir la aparición de la resistencia a los medicamentos.

- La estrategia DOTS-Plus debe aplicarse solo en áreas que ya tienen programas eficaces de control de la TBC basados en DOTS (20, 21).

En la estrategia DOTS-Plus se usan medicamentos antituberculosos de segunda línea (más tóxicos y costosos y menos efectivos que los de primera línea). El régimen incluye dos o más medicamentos a los cuales el bacilo es susceptible, incluyendo un medicamento parenteral por 6 meses o más. Además la duración total del tratamiento debe ser de 18 a 24 meses, directamente observado. También debe considerarse que deben ser realizados cultivos de la Micobacteria y test de susceptibilidad, y saber que el tratamiento es individualizado de acuerdo a la sensibilidad del bacilo aislado (20-22).

Es fundamental comprender que los costos de la estrategia DOTS-Plus son 100 a 1000 veces mayores que DOTS, que al utilizar los medicamentos de la nueva estrategia se tendrán mayores RAM y que se han hecho estimaciones tan poco alentadoras como que en un área con 10% de casos de MDR-Tb aplicando la estrategia DOTS-Plus durante 10 años adecuadamente se puede reducir la mortalidad tan solo en un 10% (19).

Las alternativas farmacológicas que están disponibles en el momento incluyen algunos medicamentos que ya se conocen como:

- THACETAZONA (3, 10, 23).
- ETHIONAMIDA (500-750 mg/kg día V.O) (10).
- CICLOSERINA (15-20 mg/kg día V.O) (3).
- Ácido Para-Aminosalicílico (PAS) 150mg/kg día (3, 19).

Pero también existe un creciente número de reportes de investigaciones y desarrollo de nuevos medicamentos quimioterápicos para combatir el *M. tuberculosis* como son:

**1. NUEVAS RIFAMICINAS:** todos pueden ser alternativos de la Rifampicina

- Rifampicina en microesferas (24)
- Rifapentine (4)
- Rifalazil (25 a 50mg una vez a la semana con superior actividad antimicrobiana y altos niveles intracelulares) (25)
- Rifabutine (4)

**2. AMINOGLICOSIDOS:**

- Kanamicina X y Amikacina (15mg/kg día) (3).
- TOBI: Solución de Tobramicina para inhalaciones
- PAROMOMYCINA (Aminosidine) a dosis de 7,5 a 15mg/kg. No se ha encontrado resistencia cruzada con Estreptomina y su toxicidad no es mayor (26).

**3. FLUOROQUINOLONAS:**

- Ofloxacina (600 a 800mg día), Ciprofloxacina (1 a 1,5gr día), Moxifloxacina, Levofloxacina (300mg/Kg), Gatifloxacina, Sparfloxacina (100mg/Kg), Sitafloxacina, (4, 12, 27-30).

**4. OTROS:**

- NITROIMIDAZOPIRANOS (PA-824) (4, 31).
- Inhibición de la Glutamina Sintetasa del M. tuberculosis (32)
- OXAZOLIDINONAS (4)
- ABT 255 (2-pyridonas) (33)
- KETOLIDOS (ABT-773, Telitromicina)
- DEFENSINAS (péptido I de neutrófilos humanos) (12)

Un ejemplo de un posible esquema a utilizar puede ser: una primera fase de 3 meses con Aminoglicosido + Ethionamida + Pirazinamida + Ofloxacina + Ethambutol seguido de una segunda fase de 18 meses con Ethionamida + Ofloxacina + Ethambutol (19).

Para todos aquellos interesados en la

implementación en su región de una Estrategia DOTS-Plus existe la posibilidad de contactar "El Comité de Luz Verde" (the Green Light Committee) de la OMS en Suiza quien examina solicitudes de proyectos DOTS-Plus a través de la dirección electrónica [www.who.int/gtb/policyrd/DOTSpplus.htm](http://www.who.int/gtb/policyrd/DOTSpplus.htm). (17).

**Conclusiones**

La mejor estrategia para el tratamiento de la tuberculosis sigue siendo la aplicación del programa de control con el esquema Acortado Supervisado DOTS, por las altas probabilidades de conseguir la curación si es bien utilizado.

La mejor forma de prevenir hoy en día la tuberculosis en los países en vías de desarrollo sigue siendo la detección oportuna y el tratamiento a los pacientes con la enfermedad para cortar la cadena de transmisión lo antes posible.

Falta mucho desarrollo de nuevos antimicrobianos eficaces contra el M. tuberculosis, sin embargo están en perspectivas a mediano plazo la aparición de algunas alternativas.

A futuro seguirá siendo la mejor perspectiva el desarrollo de una nueva vacuna que confiera protección efectiva contra la enfermedad.

**Referencias Bibliográficas**

- 1- Farmer P. Editorial: The major infectious diseases in the world--to treat or not to treat? *The New England Journal of Medicine*; Boston 2001; 345: 208-210.
- 2- Scientists Identify Molecular Target for Tuberculosis Drug Treatment, NIAID News Release June Wyman (301): 402-1663.
- 3- Guía de Atención de la tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar. Resolución No. 412 de 2000 del Ministerio de Salud Nacional de Colombia. Guía No. 27, 5-42.
- 4- Search for New Drugs for Treatment of Tuberculosis, Tuberculosis Drug Screening Program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2001; 45(7): p. 1943-1946.
- 5- Raviglione MC. "The TB epidemic from 1992 to 2002" *Tuberculosis (Edinb)*. 2003; 83(1-3):4-14.
- 6- Mawer C, Ignatenko NV, Wares DF, Strelis AK. Comparison of the effectiveness of WHO short-course chemotherapy and standard Russian antituberculous regimens in Tomsk, western Siberia. *The Lancet*; London; 2001; 358: 445-449.
- 7- Decludt B. Epidemiology of tuberculosis. *Rev Prat*. 2002; 52(19):2106-10.
- 8- Murali MS, Sajjan BS. "DOTS strategy for control of tuberculosis epidemic". *Indian J Med Sci* 2002; 56(1): 8-16.
- 9- Christopher Dye and Brian G. Williams, Criteria for the control of drug-resistant tuberculosis, *Proc. Natl. Acad. Sci* 2000; 97(14): 8180-8185.
- 10- DeBarber, Mdluli M, Bosman M, et al. "Ethionamide activation and sensitivity in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*" *Proc. Natl. Acad. Sci* 2000; 97(17): 9677-9682.
- 11- S J Cavalieri, J R Biehle, W E Sanders, Jr. "Synergistic activities of clarithromycin and antituberculous drugs against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*" *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(7): 1542-1545.
- 12- Nakajima Y. "Treatment for multidrug-resistant tuberculosis in Japan". *Kekkaku*. 2002; 77(12):805-13.
- 13- American Lung Association, Fact Sheet: Tuberculosis and HIV. August, 2003.
- 14- Taylor J, Bergmire S. Epidemiology of drug resistant tuberculosis in Texas. *Am J Epidem* 1999; 15, 149, (4): 359-365.
- 15- La Raja M, Screm C. Antituberculous drug resistance surveillance as a tool for tuberculosis control programmers: a retrospective study. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52(5): 450-454.
- 16- Isaza C, Isaza G, Fuentes J, Marulanda T. *Fundamentos de Farmacología para la Terapéutica*, Colombia. 2002.
- 17- Organización Mundial de la Salud. "What is DOTS?: A guide to understanding the WHO-recommended TBC control strategy known as DOTS". Documento Núm. WHO/CDS/CPC/TB/99.270. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1999.
- 18- Sterling T, Lehmann H, Frieden T, Impact of DOTS compared with DOTS-plus on multidrug resistant tuberculosis and tuberculosis deaths: decision analysis, *BMJ* 2003; 326 (7389): 574.
- 19- Long R, Drug-resistant tuberculosis. *CMAJ* 2000; 163 (4).
- 20- Organización Mundial de la Salud. "DOTS-Plus and the Green Light Committee" Documento Núm. WHO/CDS/TB/2000.283. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2000.
- 21- Organización Mundial de la Salud. "Normas para establecer proyectos piloto DOTS-Plus para el tratamiento de la tuberculosis con farmacorresistencia múltiple (MDR-TB)". Documento Núm. WHO/CDS/TB/2000.279. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2000.
- 22- Fluit A, Maarten R. Visser, Schmitz F, "Molecular Detection of Antimicrobial Resistance" *Clin Microbiol Rev*. 2001; 14 (4): 836-871.
- 23- Luna-Herrera J, Reddy V, Daneluzzi D, Gangadharam P. "Antituberculosis activity of clarithromycin." *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39 (12): 2692-2695.
- 24- Quenelle D, Winchester G, Staas J, Barrow E, Barrow W. Treatment of Tuberculosis using a combination of sustained-release Rifampin-loaded microspheres and

- oral dosing with Isoniazid. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(6): 1637-1644.
- 25- Dietze R, Teixeira L, Canedo Rocha L, Palaci M, Johnson J, Wells C, Rose L, Eisenach K, Ellner J. "Safety and Bactericidal Activity of Rifalazil in Patients with Pulmonary Tuberculosis" *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(7): 1972-1976.
- 26- Donald P, Sirgel F, Kanyok T, Danziger L, Venter A, Botha F, Parkin D, Seifart H, Van de Wal B, Maritz J, Mitchison D. "Early bactericidal activity of Paromomycin (Aminosidine) in patients with Smear-Positive pulmonary Tuberculosis" *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(12): 3285-3287.
- 27- Ginsburg AS, Grosset JH, Bishai WR. "Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance": *Lancet Infect Dis* 2003; 3(7):432-42. Tuberculosis (Edinb). 2003; 83(1-3): 201-207.
- 28- B JI, N Lounis, C Truffot-Pernot, J Grosset. In vitro and in vivo activities of levofloxacin against Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(6): 1341-1344.
- 29-Fattorini L, Tan D, Iona E, et al. Activities of Moxifloxacin alone and in combination with other antimicrobial agents against multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis infection in BALB/c mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(1): 360-362.
- 30- Alvarez-Freites E, Carter J, Cynamon M. In vitro and in vivo activities of Gatifloxacin against Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(4): 1022-1025.
- 31- Duncan K. Progress in TB drug development and what is still needed, Tuberculosis (Edinb). 2003; 83(1-3):201-207.
- 32- Harth G, Horwitz M. "Inhibition of Mycobacterium tuberculosis glutamine synthetase as a novel antibiotic strategy against Tuberculosis: Demonstration of efficacy in vivo". *Infect Immun* 2003; 71(1): 456-464.
- 33- Oleksijew A, Meulbroek J, Ewing P, et al. In vivo efficacy of ABT-255 against drug-sensitive and -resistant Mycobacterium tuberculosis strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42(10): 2674-2677.

