

Nuevos fármacos antituberculosos

New antituberculous drug

Jaime Bayona García¹

RESUMEN

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa que en pleno siglo XXI continúa siendo un flagelo mundial y que amenaza a la humanidad con nuevas formas emergentes de tuberculosis multidrogo resistente (MDR) y la extremadamente resistente a todos los medicamentos conocidos, la tuberculosis XDR.

En este contexto son pocos los nuevos medicamentos antituberculosos desarrollados por la industria farmacéutica, por lo que el esquema terapéutico contra esta antigua enfermedad no ha variado sustancialmente.

Hoy todos los seres humanos estamos expuestos y en peligro de contagiarnos de tuberculosis y por ende tener que iniciar prolongados tratamientos o tal vez enfrentar la muerte por falta de acción efectiva de éstos contra el germen productor de la tuberculosis.

Palabras clave: fármacos, tuberculosis, TB, antituberculosos.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is a communicable disease that is still a very important health problem in the 21st Century, and it is currently threatening mankind with the emergence of new multidrug resistant (MDR) and extremely resistant (XDR) strains of its causative agent, Mycobacterium tuberculosis.

In this scenario, there are very few new antituberculous drugs developed by the pharmaceutical industry, so the therapeutic strategy for this old disease has not undergone substantial changes.

Nowadays, every human being is at risk for exposure and for acquiring tuberculosis, so that people acquiring the disease may be exposed to a prolonged therapy schedule, or they may even face death because of lack of effectiveness of antituberculous drugs in MDR or XDR TB cases.

Key words: drugs, tuberculosis, TB, antituberculous.

La tuberculosis continúa siendo un serio problema de salud pública a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud estima que anualmente hay 9 millones de casos nuevos de tuberculosis. Después del VIH/SIDA es la segunda causa de muerte por enfermedades infecciosas y anualmente un millón y medio de personas mueren por causa de la tuberculosis¹.

Se calcula que la tercera parte de la población mundial se encuentra infectada por el *Mycobacterium tuberculosis*². Esto hace que el control de la enfermedad sea más complicado, pues aproximadamente el 10% de las personas infectadas desarrollan la enfermedad en algún momento de su vida. La mayoría de los infectados no desarrollará la enfermedad, pero sin embargo servirá de reservorio para el agente y con ello hará más complicado el control de la tuberculosis. La situación resulta mucho más compleja si consideramos el número creciente de pacientes coinfectados con tuberculosis y VIH.

El tratamiento actual de la tuberculosis es de 6 a 8 meses e idealmente el acortamiento de la terapia a sólo dos o tres meses posibilitaría mejorar la adherencia de los pacientes, incrementar las tasas de curación, reducir la posibilidad de que los pacientes desarrollen resistencia a los fármacos².

En Febrero del 2000 en Cape Town, Sudáfrica, 120 representantes de agencias no gubernamentales, universidades, industria, grandes agencias de cooperación y donantes se reunieron para discutir los problemas del tratamiento de la tuberculosis, enfatizando la necesidad de

nuevos fármacos antituberculosos. En octubre del mismo año, en la Conferencia Internacional de Investigación en Salud para el Desarrollo en Bangkok, Tailandia, se creó la Alianza Global para el Desarrollo de nuevos medicamentos antituberculosos³.

Los medicamentos antituberculosis han sido clasificados tradicionalmente en dos clases, de primera y de segunda línea, siendo isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomycin considerados de primera línea. La Organización Mundial de la Salud en la publicación Lineamientos Programáticos ha establecido un método alternativo para agrupar a los medicamentos antituberculosis, en base a la eficacia, experiencia de uso y clase de medicamento⁴.

Grupo 1

Incluye los medicamentos antituberculosis de primera línea: isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida.

Deberían ser utilizados todos los medicamentos de este grupo a los cuales el paciente ha demostrado sensibilidad. Son más potentes y mejor tolerados que los medicamentos de segunda línea. Tanto para el etambutol como para la pirazinamida se recomienda que su administración sea a dosis máximas.

El uso de la isoniazida a dosis de 900 mg dos veces por semana en los casos en los que está demostrada sensibilidad in vitro a altas dosis de isoniazida, se recomienda como agente de refuerzo (Grupo 5), más no como agente de primera línea⁵.

Grupo 2

Constituido por los agentes antituberculosis inyectables: estreptomycin, kanamicina, amikacina, capreomicina y viomicina.

1. Médico Cirujano. Director de Socios en Salud, sucursal Lima, Perú.

Se recomienda que los inyectables sean utilizados en una jerarquía basada en su eficacia, efectos secundarios y costo. Si es sensible se recomienda estreptomina como primera opción, siendo kanamicina la segunda opción. De existir resistencia a estreptomina y kanamicina, se recomienda el uso de capreomicina. De encontrarse resistencia a Sm, Km y Cm, entonces debería realizarse prueba de sensibilidad para amikacina y viomicina antes de recomendar su uso^{4,5}.

Grupo 3

Lo constituyen las quinolonas: ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina y gatifloxacina.

Las quinolonas son la única clase de medicamentos de segunda línea orales y bactericidas. En la revisión más reciente (2008) de los Lineamientos para el Manejo Programático de la Tuberculosis Drogo-Resistente de la OMS, la ciprofloxacina es removida como agente anti-tuberculosis debido a su débil eficacia comparada con otras fluoroquinolonas⁶.

Asi mismo, se recomienda extrema precaución para los programas que decidan usar gatifloxacina debido al raro pero peligroso efecto adverso de disglucemia asociado con el uso de este fármaco⁶.

Grupo 4

Pertencen a los agentes antituberculosis bacteriostáticos de segunda línea: etionamida, protionamida, cicloserina, terizidona, ácido para-aminosalicílico. Cada uno de ellos se añade a los regímenes para TB MDR basados en patrón de resistencia, eficacia, tolerancia y costo^{4,6}.

La etionamida y protionamida pertenecen a la misma familia, son los más asequibles y los que primero se incorporan al tratamiento TB MDR dentro de este grupo.

La cicloserina dentro de este grupo es el de mayor potencia comprobada, pero debido a los efectos secundarios neuropsiquiátricos requiere un monitoreo cercano.

El ácido para-aminosalicílico es igualmente un potente agente anti-tuberculosis, pero es muy poco tolerado.

Grupo 5

Están incluidos medicamentos con eficacia no muy clara, por lo que no son recomendados por la OMS para el tratamiento de rutina de los pacientes con TB MDR. Pertencen a este grupo Amoxicilina/Acido Clavulánico, claritromicina, clofazimina, linezolid, tioacetazona⁶.

Debido a las limitaciones de espacio, sólo se describirá con un poco más de detalle los medicamentos incluidos en el grupo 5 y aquellos que están aún en fase de estudio.

Amoxicilina ácido clavulánico

Penicilina, inhibidor de la beta lactamasa. Los resultados sobre su actividad antituberculosis no son concluyentes,

pero se considera que es posible que tengan actividad bactericida temprana.

La dosis recomendada en adultos es 2 000 mg como amoxicilina y 125 mg de clavulanato administrada en dos dosis diarias.

Los efectos secundarios más frecuentes son diarrea, molestias abdominales, náuseas, vómitos y rash^{1,5}.

Claritromicina

Producto genérico comercializado por varias empresas farmacéuticas. Es un antibiótico macrólido similar a la eritromicina y azitromicina, se une a la subunidad ribosomal 50S resultando en una inhibición de la síntesis de proteína. Los datos publicados para su uso en el tratamiento de la tuberculosis en humanos son escasos, aunque en las revisiones de Chan⁷ y Di Pierri⁸ se aboga por su uso.

Las reacciones adversas son generalmente moderadas y el medicamento es bien tolerado especialmente con las tabletas de liberación lenta. En los ensayos clínicos fase 1, la claritromicina parece ser segura y bien tolerada en una dosis única de hasta 1 200 mg diarios. Los efectos adversos más comúnmente vistos son gastrointestinales (diarrea, vómitos, dolor abdominal y náusea), dolor de cabeza y rash³.

Clofazimina

Es actualmente un producto genérico que fue inicialmente sintetizado en 1954 como un compuesto antituberculoso derivado del liquen. Se pensó que el medicamento era ineficaz contra la tuberculosis, pero en 1959 Chang demostró su efectividad contra la lepra. Luego de ensayos clínicos el producto fue lanzado en 1969 como Lamprene siendo comercializado por Novartis. Su presentación es de 50 mg y se recomienda de 1 a dos tabletas diarias^{3,9,10}. Su uso está recomendado en combinación con otros medicamentos antituberculosis, pero su eficacia clínica no está bien establecida. Los efectos secundarios más frecuentes son ictiosis, sequedad de la piel, pigmentación café-negrucza de la piel, córnea, retina y orina. Asi mismo, anorexia y dolor abdominal. Puede disminuir la velocidad de absorción de la rifampicina. La isoniazida incrementa las concentraciones séricas y urinarias de clofazimina y disminuye las concentraciones en la piel. La ingesta de clofazimina con jugo de naranja resulta en una modesta reducción de su biodisponibilidad. Los síntomas de alerta lo constituyen náuseas, vómitos y dolor abdominal (causado por depósitos de cristal y que se puede presentar como un abdomen agudo)^{3,5,1}.

Linezolid

Los derechos de propiedad intelectual le pertenecen a Pfizer; es el primero de una nueva clase de antibióticos a base de oxazolidona, e inhibe la síntesis de proteína mediante un mecanismo no compartido por otros antibióticos.

Son pocos los estudios clínicos publicados que describen su uso para el tratamiento de la tuberculosis en humanos. (3) En un grupo de 5 pacientes crónicos (3 TB MDR y 2 con infección por *M. bovis*) Fortun¹⁰ administran 600 mg o 1 200 mg diariamente junto con otros medicamentos antituberculosis. En todos ellos se obtuvo negativización del cultivo a la sexta semana y tres pacientes mostraron cura clínica y microbiológica al terminar el tratamiento. Park¹¹ 8 pacientes TB MDR VIH negativos fueron tratados con 600 mg diarios combinados con otros medicamentos antituberculosis. El tratamiento mostró cierta eficacia en términos de conversión de cultivo aproximadamente en el día 82 en el total de pacientes. Al momento de la publicación original algunos pacientes habían fallecido debido a insuficiencia respiratoria, otros habían completado o continuaban en tratamiento. Los efectos adversos que se observaron en ambos estudios fueron mielosupresión y neuropatía periférica, pese a la reducción de la dosis. Sin embargo los más comunes son diarrea, dolor de cabeza y náusea³.

Imipenen/cilastatin

(Beta-lactam-carbapenem)

Su administración es intravenosa, se ha demostrado actividad *in vitro* contra *M. tuberculosis*, pero con limitada experiencia clínica. La dosis empleada en adultos es de 1 gr cada doce horas, no resultando práctica su administración IM. Los efectos secundarios reportados son diarrea, náuseas o vómitos. Convulsiones cuando existe infección del sistema nervioso central¹.

LL-3858

Los derechos de propiedad intelectual de este producto pertenecen a Lupin Ltd. Lupin ha identificado 3 componentes que han demostrado actividad significativa *in vivo* e *in vitro* contra cepas sensibles y resistentes de tuberculosis. El LL-3858 es un derivado del pirrol. En los modelos en ratones recibiendo 12 semanas de tratamiento ha mostrado buena eficacia y depuración completa en hígado y en bazo no visto en otros compuestos. Así mismo no se observaron recaídas en los dos meses posteriores a la dosis final³.

La información sobre los ensayos clínicos no está aún disponible.

OPC-67683

Los derechos de propiedad intelectual de este producto pertenecen a Otsuka Pharmaceutical Co.,Ltda. El OPC-67683 está muy relacionado con el PA-824 y podría compartir similar mecanismo de acción. Es un nuevo derivado sintetizado del nitro-dihidroimidazo-oxazol. El mecanismo de acción para su actividad antituberculosis es debida a la actividad inhibitoria sobre la síntesis del ácido micólico en la Mycobacteria. Ha mostrado asimismo actividad contra cepas resistentes a rifampicina, etambutol, pirazinamida, isoniazida y estreptomycin. Los ensayos clínicos para Fase I (dosis única y/o

múltiples se han realizado en el Reino Unido y Japón, los de Fase II (múltiples dosis /actividad bactericida temprana) en Sudáfrica; pero los resultados aún no han sido publicados³.

PA-824

(3S)-8-nitro-3-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metoxi]-5-oxa-1,7-diazabicyclo[4.3.0]nona-6,8-dieno.

Los derechos de propiedad intelectual de este producto pertenecen a TB Alliance y Novartis. Posiblemente actúa vía generación de radicales y tiene efectos tóxicos no específicos. Se ha demostrado que inhibe el ácido micólico y la biosíntesis proteica. Se están llevando a cabo ensayos clínicos para mostrar su eficacia en humanos³.

Rifabutina

Es un producto genérico comercializado por diversas empresas farmacéuticas. Tiene actividad bactericida, con un mecanismo similar al de la rifampicina (inhibe la ARN polimerasa). Menos del 20% de las cepas resistentes a rifampicina son sensibles a rifabutina. La vía de administración es oral. La dosis recomendada en adultos es de 5 mg/kg/dosis con una dosis máxima de 300 mg³.

Los efectos secundarios que se presentan son leucopenia (dosis dependiente), trombocitopenia, rash y bronceado de la piel o pseudoictericia; uveítis anterior y otras toxicidades oculares; hepatotoxicidad similar a las de rifampicina, artralgias. Se recomienda su uso sólo con prueba de sensibilidad que sustente su uso¹.

Rifalazil

Los derechos de propiedad intelectual pertenecen a Kaneka Corp. Su mecanismo de acción es similar al de la rifampicina.

En un ensayo clínico fase II randomizado se utilizó en las dos primeras semanas de tratamiento en pacientes BK positivos. La dosis administrada fue de 10 ó 25 mg semanales junto con isoniazida (5mg/kg) diaria. Debido a problemas con el grupo control, no fue posible llegar a conclusiones del estudio.

Los efectos secundarios reportados son síntomas parecidos a una gripe (relacionados a la dosis), similar a lo observado con rifampicina. Asimismo, se observa disminución transitoria del recuento sanguíneo incluyendo las plaquetas, leucocitos y números absolutos de neutrófilos³.

Rifapentina

Es un producto genérico que recibe aprobación para uso en humanos en 1998. Es una rifamicina de larga actividad con uso restringido a pacientes VIH negativos que son BK negativos después de dos meses de tratamiento. El trabajo de Weiner et al reportó que no había efectos secundarios relacionados a la dosis cuando se administraba una vez a la semana 1200 mg de rifapentina. Así mismo

la administración semanal de rifapentina ha sido documentada de manera exitosa para el tratamiento de TB latente en situaciones de alto riesgo (Rifap/INH cada uno 900 mg durante 12 semanas), siendo mejor tolerada que el grupo control que recibió rifampicina (450 – 600mg) y pirazinamida (750 – 1 500 mg) durante 8 semanas.

Los síntomas parecidos a la gripe son observados con menos frecuencia en comparación al uso de rifampicina. La frecuencia de hepatitis es similar a la vista con rifampicina y probablemente no esté asociada a las rifamicinas sino más bien a la combinación con otros medicamentos³.

SQ109

Diclorhidrato de N-[(2E)-3,7-dimetil-2,6-octadienil]-N'-tricyclo[3.3.1.1.3,7]dec-2-yl-1,2-etanodiamina

Los derechos de propiedad intelectual pertenecen a Sequella. En notas de prensa de Sequella, en Mayo del 2007, se manifiesta que en el estudio de Fase I, doble ciego, controlado con placebo, el uso de dosis orales de hasta 300 mg, eran seguras y bien toleradas no habiéndose reportado efectos adversos severos a dosis alguna. No se reportaron mayores cambios en la bioquímica sanguínea, hematología o ECG. La vida media es de 61 horas. Sequella tiene planificado continuar de manera adicional con un estudio clínico Fase Ib para demostrar la seguridad de la administración diaria y luego en combinación con otros fármacos antituberculosis para evaluar su seguridad y eficacia en pacientes con tuberculosis pulmonar³.

Tioridazina

La tioridazina es un producto genérico comercializado por diversas empresas farmacéuticas. Con la finalidad de probar el mecanismo de acción de las fenotiazinas como agentes antituberculosis, se ha usado tanto la tioridazina, como la clorpromazina y la trifluoperazina.

No se dispone de datos publicados, pero se presume que la tioridazina este siendo utilizada para el tratamiento de casos MDR y XDR³.

TMC-207 (6 R207910)

Johnson & Johnson ha obtenido la patente para este componente. Su subsidiaria, Tibotec, está actualmente llevando a cabo ensayos clínicos con este compuesto.

TMC tiene el potencial de reducir el tiempo de tratamiento. En estudios con animales, cuando se ha combinado con medicamentos de segunda línea usados para tratar TB MDR se ha encontrado mejoras en la actividad incluyendo esterilización de tejidos.

Dosis orales a repetición en individuos sanos no han mostrado efectos adversos serios, al ser utilizadas tanto en dosis única de 700 mg como en dosis diarias de 50, 150 y 400 mg durante 14 días³.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008: *Drug Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians*, Second Edition
- <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/index.html>. Accesado el 02/12/09
- http://www.sciencedirect.com/science?_ob=PublicationURL&_tokey=%23TOC%237161%232008%23999119997%23689794%23FLP%23&_cdi=7161&_pubType=J&_auth=y&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=4c08817f1d48dd3013fb29059ea2c2df. Tuberculosis 2008, 88(2): 85-170. Accesado 02/12/09
- WHO Guidelines for the programmatic Management of drug-resistant tuberculosis, 2006. http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241546956_eng.pdf.
- Partners In Health, PIH Guide for the treatment and Management of MDR-TB, 2003.
- WHO Guidelines for the programmatic Management of drug-resistant tuberculosis. Executive Summary. Emergency Update 2008.
- Chan E, Iseman M Current Medical treatment for tuberculosis. *Br Med J* 2002;325:1282-1286.
- Di Pierri G, Bonora S Which agents should we use for the treatment of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis? *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 593-602.
- Mukherjee J, et al Programmes and principles in treatment of multidrug resistant tuberculosis. *Lancet* 2004; 362: 474- 481.
- Fortun J, et al Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 180-185.
- Park I, et al. Efficacy and tolerability of daily half dose linezolid in patients with intractable multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 701-704.

CORRESPONDENCIA

Jaime Bayona Gacia

jjbayona_ses@pih.org