

Present i futur del tractament de la tuberculosi

Rafel Vidal¹, Omar Sued²

¹Servei de Pneumologia. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

²Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona.

Resum

Actualment es disposa d'un tractament força eficaç contra la tuberculosi (TB), però a causa de la seva complexitat no ha aconseguit disminuir la prevalença de la malaltia en el món. Fa molts anys que no s'han introduït nous medicaments específics i és precís potenciar la col·laboració entre centres clínics, d'investigació, fundacions altruistes i companyies farmacèutiques per assegurar una futura resposta global en el tractament.

Introducció

La TB acompanya l'home des de fa molts segles i la seva incidència i control han patit nombrosos alts i baixos, amb rebrots en relació a guerres, fam, emigracions, condensació de la població, desinterès de les autoritats i els sanitaris o aparició d'altres pandèmies debilitants. No obstant això, s'han anat trobant solucions que han millorat la situació de forma continuada, però amb períodes d'excessiu optimisme que fins i tot van fer pensar en la possibilitat de l'eradicació de la malaltia en alguns països, encara que per desgràcia van resultar ser sempre utopies.

En els últims 100 anys, les èpoques de gran prevalença de la malaltia que van coincidir amb l'emigració massiva cap a les ciutats i els períodes de guerres i postguerres mundials es van veure contrarestades pels tractaments sanatorials, els procediments quirúrgics i, sobretot, amb els tractaments farmacològics que, a partir del descobriment de l'estreptomicina el 1944 i la successiva aparició de medicaments fins la comercialització de la rifampicina a finals dels 60, han generalitzat les pautes terapèutiques combinades actuals que són altament eficaces.

Malgrat això, en els últims 40 anys no s'han produït modificacions substancials de les pautes de tractament: només l'aparició de preparats farmacèutics combinats, que contenen en els mateixos comprimits 2, 3 o 4 fàrmacs, l'ús generalitzat dels quals en el nostre país ha millorat el compliment i ha evitat la creació de resistències, i la incorporació a principis dels 90 d'algunes qui-

nolones (ciprofloxacina i ofloxacina) en els retractaments de les TB resistents o com a recurs per evitar interaccions en malalts politractats per comorbilitats. Però aquestes petites millores no han representat un canvi substancial de les pautes de tractament convencional de la malaltia.

Tractament actual

Encara que les pautes actuals són suficientment actives per curar definitivament una gran majoria dels malalts tuberculosos en el nostre país i, en teoria, el tractament de la TB és senzill, en la pràctica comporten problemes freqüents en la majoria dels casos.

La terapèutica actual de la tuberculosi inicial o mai tractada es regeix per les bases bacteriològiques que es van anar investigant en descobrir-se els primers medicaments amb activitat antituberculosa en els anys 40 i 50. Al principi, els fàrmacs es van començar a utilitzar en monoteràpia però, malgrat una millora inicial, al cap de pocs mesos tornava a aparèixer la malaltia i s'observava que el medicament utilitzat havia perdut l'activitat ja que el germen havia desenvolupat una resistència irreversible.

També es va observar que si donaven 2 o 3 medicaments junts, però només durant un període de temps d'unes poques setmanes, es produïa un gran nombre de recaigudes. Aquestes observacions empíriques van permetre conèixer les íntimes bases bacteriològiques del *Mycobacterium tuberculosis*: el creixement lent i intermitent, la localització intracel·lular i l'existència d'un petit nombre de bacils amb resistència natural a tots els medicaments antituberculosos. Nombrosos assaigs terapèutics controlats realitzats durant més de 20 anys per diverses societats científiques i organitzacions sanitàries internacionals van establir els principis generals de la terapèutica actual d'aquesta malaltia, que es basa en la utilització d'un mínim de 3 fàrmacs simultanis durant períodes d'almenys 6 mesos.

Es considera que un règim terapèutic antituberculós és utilitzable quan aconsegueix curar més del 95 % dels malalts i ocasiona menys del 5 % d'intoleràncies greus que obliguen a la seva modificació. Encara que no existeix un esquema ideal, el millor tractament serà aquell que tingui un alt poder bactericida i esterilitzant que aconsegueixi un baix nombre de recidives, una bona acceptació i tolerància i pocs efectes secundaris, la qual cosa facilitarà el compliment i evitarà els fracassos. A més a més, no hauria de tenir un cost molt elevat per a

Correspondència: Dr. Rafael Vidal
Servei de Pneumologia. Hospital Vall d'Hebron
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 274 60 65
Fax. 93 274 60 65
Adreça electrònica: ravidal@vhebron.net

que pugui ser utilitzat fins i tot en els països amb baix poder adquisitiu.

Les pautes de tractament que reuneixen gairebé tots els requisits favorables i, per tant, han estat recomanades universalment, són les de 6 mesos de durada: 2 mesos amb rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) i etambutol (E), seguits de 4 mesos amb R i H (2 RHZE/4 RH). En els col·lectius o zones geogràfiques amb taxes de resistències primàries als tres fàrmacs majors menor del 5 % es pot eludir la utilització d'E, essent la pauta aconsellada: 2 mesos amb R, H i Z, seguits de 4 mesos amb R i H (2 RHZ/4 RH). Només quan s'identifiqui el germen com *M. Tuberculosis* sensible es podrà retirar l'E i als 2 mesos la Z.

Però aquest tractament de la tuberculosi és massa llarg i complex i nombrosos problemes impedeixen arribar a la guarició de tots els malalts i, així, tallar la cadena epidemiològica que perpetua la malaltia en el món.

Alguns d'aquests problemes a tot el món, però més freqüents als països amb major càrrega de la malaltia són la instauració de pautes incorrectes o amb errors en les prescripcions, l'alta prevalença de resistències primàries o secundàries als fàrmacs habituals, la intolerància, la iatrogènia o les interaccions amb altres medicaments, les irregularitats en la presa o l'abandonament precoç de la medicació per part del malalt, possibles dificultats en l'absorció o la biodisponibilitat dels fàrmacs, les comorbiditats o les immunodeficiències dels malalts o les dificultats per obtenir els medicaments per problemes de preu, desabastament, etc., en els països subdesenvolupats.

Necessitat de nous fàrmacs i pautes terapèutiques

Les característiques dels esquemes actuals –llarga durada, gran quantitat de comprimits, toxicitat significativa, importants interaccions farmacocinètiques o manca d'eficàcia davant tuberculosi multiresistent– representen una limitació important que cal anar superant si volem complir amb la fita proposada per l'Organització Mundial de la Salut (OMS) per a l'any 2015 de curar almenys el 85 % de les TB del planeta.

Des de 1975 a 1999 s'han comercialitzat en el món 1.393 nous fàrmacs dels quals només 16 (1,1 %) eren per a malalties tropicals o d'alta prevalença en països pobres, i d'aquests només 3 per a la TB, malgrat que representen l'11,4 % de les malalties del món.

Aquesta injusta situació de causes exclusivament econòmiques calia que fos pal·liada i les denúncies des de diferents àmbits han començat a donar els seus fruits, que potser podrem veure a mitjà i llarg termini. Els objectius són per a tot el nostre món globalitzat i requereixen també una resposta global. Per això, s'han creat varies aliances i corporacions formades per organitzacions de diferents àmbits (oficials, governamentals, de cooperació, d'investigació) amb la finalitat de generar recursos i unificar

estratègies que faciliten la lluita contra la TB mitjançant la cerca, el desenvolupament i l'avaluació de millors tractaments per a la malaltia.

Bons exemples d'aquestes organitzacions són el *StopTB Partnership* (www.stoptb.org), un grup de treball que té el suport de l'OMS i que involucra diferents actors en la lluita de la tuberculosi; la *TB Alliance*, una associació global de lluita davant la TB (www.tballiance.org), que intenta potenciar el desenvolupament farmacològic mitjançant aliances entre grups científics i companyies farmacèutiques amb el suport d'entitats altruistes com la Fundació Gates, que proporcionen els mitjans econòmics i les infraestructures necessàries per a l'estudi clínic de les noves estratègies o dels nous fàrmacs; i també l'*European and Developing Countries Clinical Trials Partnership* (www.edctp.org) o el *Tuberculosis Trials Consortium* (www.cdc.gov/nchstp/tb/tbtc).

L'esquema de tractament ideal que es persegueix hauria d'estar compost per fàrmacs que compleixin els següents requisits:

- Mitja vida llarga i similar de tots els seus components que permeti una dosificació a períodes perllongats (una vegada per setmana o més), per facilitar i expandir els tractaments directament observats.
- Fàrmacs potents i amb efecte bactericida per evitar el desenvolupament de resistències.
- Activitat davant microorganismes latents o en fase no replicativa que permeti acotar el tractament.
- Activitat davant microorganismes multiresistents.
- Perfil farmacocinètic que permeti la combinació dels fàrmacs antituberculosos amb altres fàrmacs (antiretrovirals, etc.).

Actualment comptem amb diversos compostos en diferents etapes d'investigació, alguns ja en fase de desenvolupament clínic: derivats de les rifamicines, noves quinolones i imidazoles. Malgrat això, són necessaris alguns anys per a que s'incorporin com un estàndard de tractament.

S'especula que cap a 2010-2012 es podrien acceptar en el tractament habitual pautes efectives i comprovades de 4 mesos, que inclourien quinolones com la moxifloxacina i la gatifloxacina. Són fàrmacs bactericides, ben tolerats, que no presenten interaccions importants i tenen un bon perfil de seguretat en adults.

Cap a 2015 es podria disposar de noves combinacions amb diarilquinolones i imidazoles que podrien curar la TB tant sensible com resistent en 1-2 mesos. Només cap a l'any 2050 es disposaria d'una vacuna eficaç i d'un tractament d'1-2 setmanes individualitzat i efectiu.

El 2005 es va iniciar un gran estudi internacional amb més de 2.000 malalts, patrocinat pel *Tuberculosis Trials Consortium* i els *Centers Diseases Control* d'Atlanta, amb la participació de la *Unitat d'Investigació en Tuberculosi* de Barcelona, en el qual es comparà la pauta

habitual amb una combinació de moxifloxacina, rifampicina, pirazinamida i etambutol.

Conclusions

L'èxit en el control de la tuberculosi depèn de la possibilitat de tractar tots els malalts per tal d'eliminar la cadena de transmissió i, per això, és fonamental l'eficàcia i l'adherència a l'esquema indicat. Els tractaments actuals han demostrat ser eficaços, però la seva durada perllongada limita l'aplicació dels tractaments directament observats, la qual cosa s'associa amb una major taxa d'abandonament i l'aparició de resistència. Els nous fàrmacs en desenvolupament podrien escurçar la durada del tractament, el nombre de preses i la despesa de la teràpia directament observada, encara que el cost dels nous fàrmacs podria ser un factor limitant per a molts països pobres amb altes taxes de la malaltia.

Però, apart de la disponibilitat de nous fàrmacs, és transcendental una correcta organització del control de la TB, ja que el diagnòstic, el tractament, l'estudi de contactes, el tractament de la infecció, la prevenció i l'estudi epidemiològic, així com el control del compliment terapèutic

són també imprescindibles per donar una resposta contundent i definitiva als reptes amb els quals periòdicament ens ha atacat i ataca aquesta vella i terrible malaltia.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. American Thoracic Society/Centers for Disease Control/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:603-662.
2. Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Documento de consenso sobre tratamientos directamente observados en tuberculosis. *Med Clin (Barc).* 2000;115:749-757.
3. Onyebujoh P, Zumla A, Ribeiro I, Rustomjee R, Mwaba P, Gomes M, et al. Treatment of tuberculosis: present status and future prospects. *Bull World Health Organ.* 2005;83:857-865.
4. O'Brien RJ, Spigelman M. New drugs for tuberculosis: current status and future prospects. *Clin Chest Med.* 2005;26:327-340.
5. Gardner CA, Acharya T, Pablos-Mendez A. The global alliance for tuberculosis drug development--accomplishments and future directions. *Clin Chest Med.* 2005;26:341-347.
6. Duncan K, Barry CE 3rd. Prospects for new antitubercular drugs. *Curr Opin Microbiol.* 2004;7:460-465.
7. Zhang Y. The magic bullets and tuberculosis drug targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005;45:529-564.
8. Trouiller P, Olliaro P, Torreele E, Orbinski J, Laing R, Ford N. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. *Lancet.* 2002;359:2188-2194.