



# ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



## Tuberculosis

Esperanza de la Vía<sup>a</sup>, Rossana Barón<sup>b</sup>, Elena Molins<sup>c</sup> y Juan Manuel Arriero<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neumología, Hospital Dr. Peset, Valencia, España

<sup>b</sup>Servicio de Neumología, Hospital Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>c</sup>Servicio de Neumología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España

<sup>d</sup>Servicio de Neumología, Hospital de Sant Joan, Alicante, España

### RESUMEN

**Palabras clave:**  
Amplificación de ADN  
Diagnóstico microbiológico  
Fármacos antituberculosos  
Micobacterias  
Tuberculosis

La tuberculosis (TB) continúa siendo un importante problema de salud pública. Actualmente, están infectados por *Mycobacterium tuberculosis* unos 2.100 millones de personas, un tercio de la población mundial, estimándose una incidencia anual de 9,4 millones de casos, con 440.000 de TB multirresistente en 2008 y detectándose TB con resistencia extensa en 57 países. Mientras que en los países desarrollados las tasas decrecen, la situación en los países pobres es y seguirá siendo dramática. Aunque en estos países las prioridades son, por el momento, más sencillas, es evidente que un diagnóstico rápido, tanto de la enfermedad como de las resistencias a fármacos, contribuye a un mejor control de la enfermedad. Hoy día se dispone de técnicas de biología molecular para identificar el ADN de micobacterias en muestra directa en unas horas, así como de cultivos en medio líquido en los que las micobacterias crecen mucho antes que en los medios convencionales. Del mismo modo, también en muestra directa, mediante amplificación de los segmentos de las micobacterias en los que asientan las mutaciones causantes de la resistencia a fármacos, es posible detectar éstas en períodos de pocas horas o días, pudiendo planificarse el tratamiento inicial en función de estos resultados. Por fin, uno de los principales obstáculos en la cumplimentación del tratamiento de la infección y la enfermedad tuberculosas, su longitud, podría en el futuro obviarse, cuando las nuevas combinaciones de fármacos antituberculosos que en la actualidad se están ensayando, junto con las nuevas vacunas, confirmen una efectividad similar a la que poseen las combinaciones actuales.

© 2011 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Tuberculosis

#### ABSTRACT

**Keywords:**  
DNA amplification  
Microbiological diagnosis  
Antituberculosis drugs  
Mycobacteria  
Tuberculosis

Tuberculosis (TB) continues to be an important public health problem. Currently, 2,100 million people – one third of the world population – are infected by *Mycobacterium tuberculosis*, with an estimated annual rate of 9.4 million new cases, and 440,000 cases of multidrug-resistant (MDR) TB in 2008; furthermore, cases of extensively-resistant (XDR) TB have been detected in 57 countries. While TB cases are constantly declining in industrialized countries, the rates and mortality due to this infection in developing countries remain alarming and will continue to be so in the future. Although the priorities in these countries are at present simpler, methods allowing rapid diagnosis of TB and of resistant strains will obviously contribute to better control of the disease.

Nucleic acid amplification techniques allow *M. tuberculosis* detection in clinical samples in a few hours, while liquid media cultures may yield positive results in only 2 to 4 weeks, half the time that is usually required for growth in conventional solid media, which also allows more rapid determination of drug susceptibilities. Similarly, based on molecular biology, several approaches may rapidly identify gene mutations associated with resistance to antituberculosis drugs in clinical samples. Finally, the main obstacle to treatment adherence among patients – its length – could be minimized in the future if the new combinations of drugs currently under investigation, and some promising new vaccines, confirm similar rates of efficacy to those used at present.

© 2011 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanmarriero@hotmail.com (J.M. Arriero).

## ¿Podemos vencer la tuberculosis en las próximas décadas?

La tuberculosis (TB) sigue siendo en las puertas del nuevo milenio la enfermedad infecciosa humana más importante que existe en el mundo, a pesar de los esfuerzos que se han invertido para su control. Las pésimas cifras actuales de infectados, enfermos y fallecidos por esta vieja endemia obligan a una profunda reflexión de qué está fallando en el control de una enfermedad curable desde hace más de 50 años y prevenible desde hace ya varias décadas. No en vano, los fundamentos científicos para el control de la TB fueron razonados y están siendo aplicados en algunos países desde hace más de 40 años. También es necesario conocer cómo esta enfermedad necesita de unos condicionantes para su transmisión aerógena y perpetuación en la comunidad, que invariablemente van asociados a dos situaciones, hacinamiento y pobreza<sup>1</sup>. Cuando éstos mejoran, como ocurre en los países industrializados desde hace más de 150 años, un enfermo con TB no llega a ocasionar el número mínimo de infectados (se calcula en 20) que garantice la perpetuación de la endemia. Es por ello que el declive espontáneo de la TB se inició 100 años antes de organizarse una lucha antituberculosa e, incluso, previo a conocerse su agente causal. La quimioterapia aceleró en 3-4 veces este declive, pero el factor desencadenante de éste fue la mejora de las condiciones socioeconómicas de la población. El ritmo de autoeliminación natural causado por estas mejoras sociales, que se estima en un 4-5% anual, puede incrementarse hasta el 10-14% si se emplean medidas acertadas de lucha contra esta enfermedad. Sin embargo, la situación económica y social de la gran mayoría de los países pobres es peor ahora que la que tenían los países ricos hace 150 años, por lo que es muy probable que en extensas zonas del planeta aún no se den las condiciones para que se haya iniciado el citado ritmo de autoeliminación natural. Además, es en estos países donde peor se están aplicando las medidas de control, hecho que, sumado al impacto de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el incremento demográfico, hace estimar que la TB, lejos de estar controlada, está aumentando considerablemente en extensas zonas del mundo<sup>2</sup>.

En el año 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que la tercera parte de la población mundial podía estar infectada por *Mycobacterium tuberculosis* (MT), esto es, cerca de 2.100 millones de personas conviviendo con el bacilo en su interior. De ellos, cada año enferman alrededor de 9,1 millones que, sumados a los que no se curan o recaen de años previos, hacen estimar que en el mundo existen más de 15 millones de enfermos y, lo que es más preocupante, aún mueren al año alrededor de 1,7 millones de personas por TB, una enfermedad que se cura con un tratamiento que no cuesta ni siquiera 10 euros. Al mirar a lo largo de la historia de la humanidad, se podría concluir que MT es, probablemente, el agente infeccioso que ha causado mayor número de muertes, y sigue siendo uno de los mayores asesinos si se le considera como patógeno único. Sin embargo, es triste observar que el 98% de estas muertes se producen en las zonas más pobres del planeta, donde también viven el 95% de los enfermos. Debido a que la TB se localiza sobre todo en las áreas con mayor hacinamiento y pobreza, se ha estimado que el 80% de los casos mundiales se localiza sólo en 22 países, todos ellos muy poblados, de Asia y África, y Brasil, en América Latina<sup>3</sup>.

En el reverso de la moneda se encuentran los países industrializados, en los que la TB decrece desde hace más de 50 años. Esto hace que sus tasas de TB sean hasta 10-20 veces menores que las de los países pobres. España, que se encuentra desde hace décadas en el grupo de países desarrollados, sigue manteniendo sin embargo tasas de TB muy superiores a las que le corresponden por su nivel socioeconómico. En la actualidad, si se creen los datos oficiales de incidencia (16), ocuparíamos el octavo lugar en Europa. Pero todos los profesionales que trabajan en TB reconocen que las cifras oficiales, basadas en lo que declaran los médicos que la tratan, son bastante inferiores a la realidad. Los expertos de la SEPAR opinan que esta tasa debe estar

cercana a 25 en el global del Estado español. Por lo tanto, existe una serie de factores o intervenciones que pueden influir decisivamente en la evolución de la TB en una comunidad. De ellos, hay 5 claramente reconocidos que pueden condicionar un aumento de la TB en un país o región:

1. Pobreza y aumento de las desigualdades económicas.
2. Impacto de la infección por el VIH.
3. Inmigración masiva de países con alta endemia.
4. Influencia de la TB con resistencia múltiple a fármacos.
5. No aplicar buenos programas de control.

La infección por el VIH fue el factor que influyó más negativamente en la epidemia de TB en España en la década de 1985 a 1995; y desde entonces lo es la inmigración, que ya está aportando hasta el 30% de los casos nuevos anuales. Por el contrario, existen 4 factores reconocidos que pueden hacer decrecer las cifras de TB en una comunidad:

1. Mejora de las condiciones socioeconómicas.
2. Aplicación masiva de quimioterapia con tasas elevadas de curación de enfermos.
3. Quimioprofilaxis de los infectados de riesgo alto de presentar TB, entre los que destacan los infectados por VIH y los contactos íntimos de los casos de TB.
4. Vacunación masiva de la población, aunque la vacuna actualmente disponible, al no aportar una eficacia superior al 50%, sólo estaría indicada en los países de alta endemia.

La mayoría de países que más inmigración aportan a España tienen tasas muy por encima de 25. Así, la tasa estimada para Ecuador, Perú y República Dominicana es mayor de 85, la de Colombia y Marruecos de 50 a 85, y la de todos los países del África subsahariana y del subcontinente indio es superior a 100. Estas incidencias tan elevadas van a influir claramente en la cantidad de TB que los inmigrantes aportan<sup>2</sup>. La incidencia de TB en España en los últimos 10 años ha disminuido de forma constante debido a la mejora de las condiciones socio-económicas, al marcado descenso del impacto de la infección por VIH y del sida, y a la aplicación de buenos programas de control en muchas comunidades autónomas (CC. AA.). Estas condiciones favorables han sido más importantes que las desfavorables: la ausencia de un buen programa de control en el ámbito nacional<sup>4</sup> y el impacto de la inmigración. Este impacto de la inmigración es seguro que va a seguir aumentando en el futuro y llegará a producirse, tarde o temprano, el cruce de curvas que ya ha ocurrido en la mayoría de los países ricos, la descendente de personas nacidas en el país y la ascendente de los inmigrantes. Sin embargo, un razonamiento lógico sobre el impacto de la inmigración en la TB, debería llevar a la conclusión de que los inmigrantes de países con tasas elevadas de TB presentan una prevalencia de infección muy superior a la del país de destino, al haber tenido que soportar mayores riesgos de infectarse a lo largo de su vida, pero también es necesario admitir que las leyes de inmigración hacen que la población que emigra sea la más fuerte y sana, o sea, la que, con buenas condiciones de vida, apenas si padecería TB. Por este mismo razonamiento, debería formularse la pregunta: ¿llegan muchos casos de TB con estos inmigrantes o son las situaciones de debilitamiento a que se les somete (explotación en trabajos penosos de muchas horas, mala alimentación, hacinamiento) las que les hacen presentar la enfermedad? Parece más lógico pensar que la segunda causa sea la responsable. Por lo tanto, con respecto al impacto de la inmigración sobre el problema de la TB, se podría concluir que:

1. Es el factor que más ha afectado a la endemia TB en los países ricos.
2. España, por diferentes razones, se ha visto poco influida hasta el año 2000.

3. Por término medio, puede llegar un caso de TB por cada 500-1.000 inmigrantes.

4. Las estrategias que han aplicado los países desarrollados no han demostrado utilidad.

5. La mejor solución pasa por integrar a los inmigrantes o ayudarles a superar la TB en sus países de origen<sup>5</sup>.

Con respecto al posible futuro de la TB en España y el mundo, se podría concluir:

1. La TB seguirá en aumento en los países pobres, donde vive el 80% de la población mundial, ligada a las pésimas condiciones socioeconómicas y al impacto del VIH.

2. Sólo interviniendo con buenos programas, que aseguren tasas de curación superiores al 85%, se podrá invertir el pésimo futuro.

3. Por el contrario, la TB seguirá en descenso en los países ricos, tan sólo condicionados por la inmigración y la integración que se haga de ésta.

4. En España seguirá la tendencia descendente, motivada por las mejoras sociales, la eficacia de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad y los programas adoptados por algunas CC. AA.

### Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis. Pruebas de diagnóstico rápido de enfermedad tuberculosa y de resistencias

Entre las medidas que resultan más eficaces para el control de la endemia tuberculosa, el diagnóstico precoz y la prescripción y cumplimiento de un tratamiento adecuado son dos pilares básicos. Para cumplir con este último objetivo, es importante que se puedan detectar lo antes posible las resistencias a fármacos antituberculosos, en especial tras el impacto que ha supuesto la inmigración sobre las tasas de resistencia a fármacos de primera línea.

Ante una sospecha clínica de TB pulmonar, como podría ser la presencia de tos de más de 14 días de evolución no justificada, se debe realizar una radiografía simple de tórax y completar el estudio con el análisis microbiológico del esputo. Recientemente, se están desarrollando técnicas de biología molecular que permiten detectar la enfermedad y analizar las resistencias a fármacos antituberculosos de forma más rápida que con los métodos tradicionales.

#### Diagnóstico microbiológico

El aislamiento de MT en el cultivo se considera el método de referencia para el diagnóstico de TB. Hasta ahora, la técnica más rápida, económica y sencilla para la detección de MT es la baciloscopia, ya sea mediante la tinción de Ziehl-Neelsen o mediante la tinción fluorescente de auramina-rodamina. Sin embargo, debe haber entre 5.000 y 10.000 bacilos/ml de muestra para que puedan ser detectados, por lo que una baciloscopia negativa nunca excluye el diagnóstico de TB. Ambas tinciones tienen una especificidad similar, aunque la tinción de Ziehl-Neelsen está algo limitada por los resultados falsos positivos por micobacterias ambientales. La principal ventaja de la tinción de auramina es la rapidez de la técnica (3-4 h), aunque siempre debe confirmarse el resultado con la tinción de Ziehl-Neelsen. La obtención de resultados positivos dependerá de la calidad de la muestra, que suele ser alta en biopsias y exéresis de tejidos (> 70-80%) y baja en líquidos biológicos (5-20%). El cultivo permite detectar MT en muestras que contengan 10-100 bacterias/ml, aislar la micobacteria, identificar la especie y estudiar la sensibilidad a antibióticos. El cultivo en medios sólidos, como el Löwenstein-Jensen, tarda entre 2-4 semanas en obtener resultados positivos y hasta 6-8 semanas en concluir un resultado negativo. En cambio, el cultivo en medios líquidos permite detectar el crecimiento de micobacterias en 7-10 días, lo que supone una gran ventaja para el diagnóstico de enfermedad tuberculosa.

#### Diagnóstico rápido de enfermedad tuberculosa

Una técnica conocida en el diagnóstico de infección tuberculosa que también se aplica en el diagnóstico rápido de enfermedad, es la detección de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) liberado por células T sensibilizadas por antígenos específicos de MT. Para estimular las células T se utilizan los antígenos ESAT-6 (*early secretory antigen target-6*), el CFP-10 (*culture filtrate protein 10*) y el TB7.7. Existen 2 métodos *in vitro* estandarizados: el QTF (*QuantIFERON TB gold* o *QuantIFERON TB gold in-tube*) que determina, mediante ELISA, la cantidad de IFN- $\gamma$  producido por las células T sensibilizadas por los 3 antígenos (ESAT-6, CFP-10 y TB7.7), y el T-SPOT.TB en el que se separan las células mononucleares y posteriormente se estimulan con los antígenos, mediante la técnica ELISPOT, donde cada punto representa una célula T secretora de IFN- $\gamma$ . Hay estudios que demuestran la utilidad de la detección de IFN- $\gamma$  en muestras clínicas, especialmente en líquidos, pleural<sup>6</sup>, ascítico, pericárdico y cefalorraquídeo, cuando la baciloscopia es negativa. La sensibilidad de esta técnica para el diagnóstico de TB activa es del 80 y el 48% en sangre y fluidos extrasanguíneos con el QTF-G-IT, y del 81 y el 88% con el ELISPOT.TB. La especificidad es del 79 y el 82% con el QTF-G-IT, y del 59 y el 82% para el ELISPOT.TB<sup>7</sup>, respectivamente.

En los últimos años se han desarrollado técnicas moleculares de detección directa de micobacterias en muestras clínicas, basadas en la identificación de secuencias específicas de ADN y su amplificación mediante diferentes métodos. Existen técnicas de amplificación no comerciales que consisten en la amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o *nested-PCR* de diferentes secuencias diana, como la *IS6110*, *hsp65*, *MBP64* o *rpoB*. También existen técnicas de amplificación estandarizadas, como las técnicas de amplificación y revelado semiautomatizado o automatizado. Estas técnicas tienen una especificidad entre el 90-100%, tanto en muestras respiratorias como extrarrespiratorias; sin embargo, la sensibilidad es variable, y se encuentran sensibilidades bajas en muestras con baciloscopia negativa<sup>8</sup>. Otras técnicas comercializadas son las técnicas de amplificación y revelado por hibridación en fase sólida, que se basan en la detección del producto amplificado mediante sondas de ADN específicas fijadas en tiras de nitrocelulosa, que tienen la ventaja de detectar otras especies de micobacterias. Otra técnica estandarizada es la PCR en tiempo real, basada en la amplificación y detección del amplificado simultáneamente, utilizando sondas complementarias marcadas con fluorocromos. Al utilizarla directamente sobre muestra clínica, permite detectar e identificar MT en unas 3 h, es más simple que las técnicas anteriores y disminuye la contaminación de la muestra al evitar la manipulación del producto amplificado.

También se han desarrollado técnicas de biología molecular para identificar las micobacterias basadas en sondas de ácidos nucleicos marcadas con quimioluminiscencia a partir de cultivos en medio sólido y líquido, proporcionando resultados con una alta sensibilidad y especificidad, aunque limitado por el número de especies identificadas, y técnicas de amplificación genómica como la hibridación en fase sólida, la PRA (*polymorphism restriction amplification*), la PCR en tiempo real y la secuenciación.

#### Diagnóstico rápido de resistencias

Hasta el momento, la técnica de elección para evaluar la sensibilidad a fármacos antituberculosos se realizaba mediante el antibiograma, con la detección de un porcentaje superior al 1% de bacterias resistentes en el cultivo, comparado con un control de crecimiento sin antibiótico. El principal inconveniente es que se necesitan entre 4 y 8 semanas desde la obtención de la muestra para obtener un resultado. Últimamente se están desarrollando métodos de detección molecular de resistencias basados en la amplificación de las regiones genéticas en las que se han detectado mutaciones que se relacionan con la resistencia a fármacos antituberculosos, especialmente a la rifampicina, que es un marcador de multiresistencia. Así, se conocen las principa-

les mutaciones que confieren resistencia a los fármacos antituberculosos, aunque en ocasiones se detectan mutaciones silentes que no siempre se relacionan con resistencia<sup>9</sup>, mientras que la falta de detección de mutaciones puede responder a que no todas las mutaciones existentes son identificadas por este método<sup>10</sup>. La mayoría de las mutaciones que confieren resistencia a la rifampicina se localizan en un fragmento del gen *rpoB*, lo que ocurre hasta en el 95% de los casos. En cambio, la resistencia a isoniazida se asocia a mutaciones en diferentes genes, como el *katG*, *inhA* y *kasA*, así como en la región intergénica del complejo *oxyR-ahpC*. En el 50% de las resistencias a etambutol las mutaciones se localizan en el gen *embB*, en el 55% de las resistencias a estreptomycin en los genes *rrs* y *rpsL* y en el 94% de las resistencias a piracinamida en el gen *pncA*.

Existen diferentes categorías de métodos moleculares, dependiendo del sistema de revelado que utilicen: electroforesis, hibridación, PCR en tiempo real y secuenciación. Una prueba para detectar MT y la resistencia a rifampicina que utiliza la PCR en tiempo real y que ha demostrado resultados prometedores es Xpert MTB/RIF, que obtiene resultados en 2 h y con una mínima manipulación de la muestra, con una sensibilidad en pacientes con cultivo positivo del 98,2% con baciloscopia positiva y del 72,5% con baciloscopia negativa. La especificidad de la técnica fue del 99,2%. En cuanto a la detección de resistencia a la rifampicina, la sensibilidad fue del 99,1% y la especificidad del 100%<sup>11</sup>. Últimamente se están desarrollando técnicas basadas en *microarrays* que tienen la capacidad de detectar múltiples mutaciones de todos los fármacos de manera simultánea<sup>12</sup>. Las ventajas principales de los métodos moleculares son su rapidez (se obtienen resultados a partir de 2-4 días del cultivo) y su elevada especificidad (ya que suele realizarse un análisis simultáneo de la mutación y de su secuencia silvestre correspondiente). Cuando estas técnicas se aplican sobre aislamientos de cultivo y la mutación está incluida en el diseño de la técnica, la sensibilidad se acerca al 100%. En cambio, ésta disminuye cuando la técnica se aplica directamente sobre muestras clínicas, especialmente cuando la baciloscopia es negativa. El principal inconveniente es la falta de detección de todas las mutaciones existentes, por lo que pueden utilizarse para obtener una información rápida y preliminar de la presencia de multirresistencia, especialmente en inmigrantes de zona endémicas o en retratamiento, pero siempre realizando de forma simultánea métodos estandarizados de cultivo.

### Nuevos fármacos para el tratamiento y prevención de la tuberculosis

Los tratamientos actuales de la infección y enfermedad tuberculosas duran un mínimo de 6 a 9 meses. Estos períodos tan prolongados dificultan una adecuada adhesión a ellos. Por otra parte, el más moderno de los fármacos resolutivos en el tratamiento, la rifampicina, va a cumplir 50 años de existencia, sin que lo haya superado ningún otro, y la única vacuna frente a la TB, que existe desde hace 100 años, la BCG (bacilo de Calmette-Guérin), resulta poco fiable para prevenir la enfermedad. Un tratamiento que pudiera acortar y simplificar el actual, que fuera efectivo frente a la TB multirresistente (MDR-TB) y la TB con resistencia extensa (XDR-TB) y compatible con la terapia anti-retroviral, tendría una gran importancia en la prevención, tratamiento y control de esta devastadora enfermedad.

#### Vacunas contra la tuberculosis

Las vacunas constituyen el método de elección para erradicar las enfermedades infecciosas. La vacuna BCG se utiliza para combatir la TB desde el año 1921; sin embargo, aunque se administran más de 120.000.000 de dosis anuales (se ha vacunado a más del 90% de los niños del mundo), la incidencia de TB se mantiene en cifras casi similares en los países donde se ha utilizado de forma masiva. El desarrollo de nuevas vacunas se basa en la incorporación de antígenos pro-

prios de MT, fundamentalmente ESAT-6 y CFP-10. La mayoría de nuevas vacunas se encuentran en ensayos clínicos en fase 1 y se pueden clasificar en:

1. Vacunas con micobacterias vivas, realizadas mejorando la BCG (rBCG30) o empleando MT atenuado y no virulento (MTBVAC01).

2. Vacunas basadas en proteínas recombinantes con antígenos mayores de BCG o MT, diseñadas para potenciar la respuesta a la BCG administrada previamente (Ag85B-ESAT-6 [H1], Ag85B-TB-10.4 [H4, AERAS-404], M72, AERAS-402 Ad35, HBHA)<sup>13</sup>.

3. Vacunas terapéuticas que aceleran o complementan el efecto del tratamiento farmacológico de la TB (*M. vaccae* y RUTI). La vacuna RUTI se obtiene a partir de fragmentos celulares de MT biotransformados y liposomados que permiten generar una respuesta equilibrada de tipo Th ante un amplio abanico de antígenos, además de una intensa producción de anticuerpos. Es la primera vacuna terapéutica que puede acortar el tratamiento de la infección tuberculosa latente. Administrada después de 1 mes de tratamiento con isoniazida, ha demostrado su eficacia en modelos experimentales en ratones y cobayas, sin producir toxicidad<sup>14</sup>.

#### Nuevos fármacos frente a la tuberculosis

El objetivo actual es crear nuevas pautas de tratamiento que sean tan efectivas o más que las actuales, que acorten su duración favoreciendo el cumplimiento, que sean compatibles con el tratamiento anti-retroviral y activas en casos de MDR-TB y XDR-TB.

En la actualidad, hay 15 compuestos en ensayos clínicos y 28 proyectos en cartera. De los 15 compuestos en estudio, 6 se encuentran en fase preclínica y 9 en diferentes estadios de su desarrollo clínico, de los que 6 están en ensayos en fase 2 o fase 3<sup>15</sup> (tabla 1).

#### Fármacos en fase 2-3 de investigación clínica

- Fluoroquinolonas: moxifloxacino y gatifloxacino. Los fármacos de este grupo se han usado como segunda línea de tratamiento en la MDR-TB. Existen varios ensayos clínicos con fluoroquinolonas que permitan acortar la duración del tratamiento. Hay 2 estudios en fase 3 para estudiar su eficacia y seguridad, ambos con pautas de 4 meses. En uno de ellos, se sustituye en el tratamiento estándar (2HRZE/4HR) el etambutol por gatifloxacino en los 2 meses iniciales. En el otro, que tiene dos ramas, se sustituye el etambutol o la isoniazida por moxifloxacino también durante los 2 primeros meses.
- Rifamicinas: rifapentina. La rifapentina, a diferencia de la rifampicina, tiene una vida media larga cuyo nivel sanguíneo tras una dosis de 600 mg, supera la CMI durante 72 h, por lo que se utiliza en terapia intermitente<sup>16</sup>. En la actualidad, se está realizando el estudio 29 de los Centers for Disease Control, en el que se valora la actividad antimicrobiana y seguridad de un régimen experimental a las 8 semanas de tratamiento en el que la rifampicina es sustituida por la rifapentina (asociada a HZE) a la dosis de 10 mg/kg<sup>16</sup>.
- La diarilquinolina (TMC-207) posee un novedoso mecanismo de acción; se encuentra en fase 2. La diana de TMC-207 es la adenosina trifosfato sintasa, el motor del bacilo tuberculoso. Tiene potente actividad bactericida sobre MT y otras micobacterias ambientales patógenas; el tratamiento durante 6 semanas demostró su superioridad frente a la triple asociación RHZ. La sustitución de rifampicina, isoniazida o piracinamida por TMC-207 acelera la actividad bactericida y muestra la completa conversión del cultivo después de 2 meses de tratamiento en algunas combinaciones<sup>17</sup>. La seguridad y la eficacia de la TMC-270 están siendo evaluadas actualmente en un ensayo clínico en fase 2b controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, en pacientes recién diagnosticados de MDR-TB, en los cuales el fármaco se administra junto al tratamiento individualizado en función de las resistencias. Los resultados preliminares de la

**Tabla 1**  
Fármacos contra la tuberculosis y los regímenes actualmente en desarrollo clínico<sup>19</sup>

Clase de fármaco	Diana/modo de acción	Compuesto	Régimen	Indicación	Fase de estudio
Fluoroquinolonas	ADN girasa RHZG/RHG	Gatifloxacino (G)			
		Fármaco sensible	3		
		Moxifloxacino (M)	RMZE/RM	Fármaco sensible	3
			RHZM/RHM	Fármaco sensible	3
Rifamicina	ARN polimerasa	Rifapentina (P)	PHZE/PH	Fármaco sensible	2b
Diarylquinolina	ATP sintasa	TMC-207 (J)	BR + J	MDR-TB	2b
Nitroimidazoles	Biorreducción	OPC-67683 (O)	BR + O	MDR-TB	2b
		PA-824 (Pa)			2a
Etilendiamina	Síntesis de pared celular	SQ 109			1
Oxazolidinona	Ribosoma	Linezolid			1
		PNU-100480			

BR: *background regime* de MDR-TB; E: etambutol; H: isoniazida; R: rifampicina; Z: piracinamida.

fase de tratamiento de los 2 meses muestran que la combinación del tratamiento para la MDR-TB junto con la TMC-207, obtiene el 48% de negativización del esputo frente al 9% sin ella.

- Los nitroimidazoles (PA-824 y OPC-67683) son otra nueva clase de fármacos en desarrollo clínico que son activos frente a organismos sensibles y resistentes. Son 2 compuestos: PA-824, una nitroimidazo-oxazina desarrollada por la TB Alliance, y OPC-67683, un nitroimidazo-oxazol desarrollado por Otsuka, que están en la actualidad en ensayo clínico en fase 2. Estos compuestos demuestran su actividad incluso sobre los bacilos latentes, a las 2 semanas de su administración. Además PA-824 también es activo frente a cepas de MDR-TB<sup>18</sup>.

#### Fármacos en fase 1 de investigación clínica

- Las oxazolidinonas (linezolid y PNU-100480) son agentes antimicrobianos que ejercen su acción mediante la inhibición de la síntesis de proteínas. El linezolid, el único compuesto aprobado de este grupo, tiene moderada actividad *in vitro* frente a MT y ha sido utilizado en regímenes combinados para tratar la MDR-TB. El problema es la toxicidad acumulativa que provoca neuropatía óptica y periférica, por lo que el uso de linezolid a largo plazo es peligroso. El PNU-100480, análogo del linezolid, ha demostrado una mayor actividad *in vitro* frente a MT que linezolid y tiene un mayor poder bactericida en modelos experimentales. Actualmente, se encuentra en ensayo clínico en fase 1.
- La etilendiamina (SQ 109) es un derivado del etambutol, con diferente mecanismo de acción, que parece tener sinergismo con la isoniazida y la rifampicina. En un modelo de ratón con infección establecida, como sustituto del etambutol en régimen estándar, demostró una mayor eficacia.

#### Fármacos en fase preclínica

- TBK-613, CPZEN-45, SQ641, SQ73, SQ609, DC-159a.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

- Raviglione M, Snider D, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA*. 1995;273:220-6.
- García-García JM, Blanquer R, Rodrigo T, Cayla JA, Caminero JA, Vidal R, et al; Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain. Social, clinical and microbiological differential characteristics of tuberculosis among immigrants in Spain. *PLoS One*. 2011;6:e162-72.
- WHO Report 2009: Global Tuberculosis Control. WHO/HTM/TB/2009. 411.
- Caminero JA. Proyecto de un programa nacional de control de la tuberculosis para España. *Med Clin (Barc)*. 1998;110:25-31.
- Sanz-Peláez Ó, Caminero-Luna JA, Pérez-Arellano JL. Tuberculosis e inmigración en España. Evidencias y controversias. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:259-69.
- Jafari C, Thijsen S, Sotgiu G, Goletti D, Dominguez Benítez JA, Losi M, et al. Bronchoalveolar lavage enzyme-linked immunospot for a rapid diagnosis of tuberculosis: a Tuberculosis Network European Trialsgroup study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:666-73.
- Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon-γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;37:100-11.
- Dominguez J, Blanco S, Lacoma A, García-Sierra N, Prat C, Ausina V. Utilidad de la biología molecular en el diagnóstico microbiológico de las infecciones por micobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26 Supl 9:33-41.
- Lacoma A, García-Sierra N, Prat C, Ruiz-Manzano J, Haba L, Rosés S, et al. GenoType MTBDRplus assay for molecular detection of rifampin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical samples. *J Clin Microbiol*. 2008;46:3660-7.
- González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:255-74.
- Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*. 2010;363:1005-15.
- Aragón LM, Navarro F, Heiser V, Garrigó M, Español M, Coll P. Rapid detection of specific gene mutations associated with isoniazid or rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates using non-fluorescent low-density DNA microarrays. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:825-31.
- Lambert PH, Hawkrigde T, Hanekom WA. New vaccines against tuberculosis. *Clin Chest Med*. 2009;30:811-26.
- Cardona PJ, Amat I. Origen y desarrollo de RUTI, una nueva vacuna terapéutica contra la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:25-32.
- Blanquer R. És possible un futur sense tuberculosi? *Viure en Salut*. 2011;87:4-6.
- Cardona PJ, Moreno A, Millet JP, Kaminski D. Ensayos clínicos en tuberculosis. *Enf Emerg*. 2010;12:200-3.
- O'Brien RJ, Spigelman M. New drugs for tuberculosis: current status and future prospects. *Clin Chest Med*. 2005;26:327-40.
- Olmo E, López-Pérez J, San Feliciano A, García A. Desarrollo de nuevos agentes antituberculosos. *Enf Emerg*. 2005;7:22-33.
- Ma Z, Lienhardt C. Toward an optimized therapy for tuberculosis? Drugs in clinical trials and in preclinical development. *Clin Chest Med* 2009;30:755-68.