

Monitorización de fármacos antituberculosos. ¿Tiene utilidad en la clínica?

M.L. de Souza y R. Vidal

Servicio de Neumología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

La monitorización de fármacos pretende adecuar la pauta posológica a las necesidades del paciente, a través de las concentraciones séricas (CS) del medicamento, con el objeto de obtener la máxima eficacia terapéutica con el mínimo riesgo de toxicidad. En neumología, la determinación de las CS de teofilina, aminoglucósidos o ciclosporina en la práctica clínica está ampliamente aceptada¹ y en los últimos años existe un interés creciente en conocer la utilidad de la monitorización de los fármacos antituberculosos (MFA).

Para interpretar correctamente las CS hay que conocer el momento exacto de la extracción de las muestras respecto a la toma de la última dosis del fármaco, así como controlar los factores que pueden modificar su absorción o metabolización (alimentos, comedición, etc.)². Dada la inestabilidad de los fármacos antituberculosos (anti-TB), fundamentalmente la rifampicina (R), las muestras deben centrifugarse rápidamente y mantener el suero a -70°C hasta la determinación³.

La determinación de las CS a distintos tiempos tras la administración permite conocer los parámetros farmacocinéticos representativos de la absorción del medicamento, la concentración sérica máxima ($C_{\text{máx}}$) y el tiempo en que se tarda en alcanzar la $C_{\text{máx}}$ ($T_{\text{máx}}$), así como su aclaramiento, la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) o tiempo que tarda la concentración sérica en reducirse a la mitad. El área bajo la curva (AUC) expresa la cantidad total del fármaco existente en el organismo entre dos períodos de tiempo definidos. La interacción entre el fármaco y el microorganismo se representa mejor por la MIC (concentración mínima inhibitoria) y sus relaciones con la $C_{\text{máx}}$ y el AUC.

Los fármacos anti-TB que actúan de manera intracelular (rifampicinas, quinolonas y aminoglucósidos) presentan una mayor efectividad cuando las relaciones $C_{\text{máx}}/\text{MIC}$ son elevadas, mientras que en aquellos como la cicloserina, cuya acción se da principalmente sobre la pared celular, el tiempo en que la concentración del fármaco es superior al MIC ($t > \text{MIC}$) podría tener mayor

importancia. En el caso de la isoniacida (H), la etionamida y el etambutol, que actúan sobre la formación de los elementos que componen la pared de la micobacteria, permanece incierto cuál de estas relaciones tiene mayor relevancia⁴.

Nuestros conocimientos sobre estos fármacos son aún incompletos y se ven dificultados por las características del lento crecimiento de las micobacterias y la existencia de las distintas poblaciones bacilares descritas por Mitchison⁵. Nuevas investigaciones sobre la farmacocinética de estos antimicobacterianos podrían conllevar un nuevo régimen de dosificaciones, en función del mecanismo de actuación predominante de cada medicamento. Los pacientes sin alteraciones en la absorción intestinal alcanzan, en general, CS adecuadas y presentan una buena respuesta al tratamiento con dosis estándar. Probablemente esto sea debido a las grandes diferencias existentes entre la $C_{\text{máx}}$ y la MIC para los antimicobacterianos de primera línea. Para la H, por ejemplo, los acetiladores rápidos presentan unos valores de CS y $t_{1/2}$ inferiores a los de los acetiladores lentos, sin que se haya podido demostrar una menor eficacia terapéutica en estos pacientes cuando se utilizan pautas diarias. En el tratamiento de la TB multirresistente, las diferencias entre la $C_{\text{máx}}$ y la MIC para los antimicobacterianos de segunda línea son mucho menores. Por lo tanto, pequeñas disminuciones en las CS de estos fármacos podrían tener mayor impacto en el resultado del tratamiento⁶. El déficit en la absorción de cualquiera de estas sustancias podría originar CS infraterapéuticas, que conducirían al fracaso y a la aparición de resistencias secundarias al tratamiento. Este nuevo mecanismo de aparición de resistencia adquirida a partir de la malabsorción intestinal fue descrito inicialmente en pacientes con sida afectados de TB y, posteriormente, también fue comprobado en individuos inmunocompetentes.

Fueron Berning et al⁷ quienes, en 1992, publicaron por primera vez el caso de un paciente con sida afectado de diarreas crónicas y TB recidivante, en el cual diagnosticaron una malabsorción intestinal como causa del fracaso de un tratamiento anti-TB correcto. La MFA demostró unas CS inferiores a las esperadas. Tras aumentar las dosis de los fármacos, hasta alcanzar CS dentro del intervalo terapéutico, la evolución clínica del paciente fue favorable.

Correspondencia: Dr. R. Vidal Pla.
Servicio de Neumología. Hospital General Vall d'Hebron.
P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

(Arch Bronconeumol 2000; 36: 61-63)

Posteriormente, el grupo de Patel⁸ describió dos nuevos casos de enfermos con sida y TB que, durante un tratamiento directamente observado, padecieron una recidiva tuberculosa con una nueva localización, acompañada por la aparición de una resistencia secundaria. Aunque no se realizó un estudio genético, no hubo evidencia epidemiológica de reinfección exógena. El primer paciente presentó una resistencia adquirida a la rifampicina (R), siendo la CS de este fármaco indetectable a las 2 h de la toma. El segundo paciente presentó resistencia a la R y a la H, con determinaciones seriadas para ambos fármacos repetidamente disminuidas y con un estudio de absorción intestinal patológico.

La hipótesis de que el aumento en la incidencia de casos de TB con resistencia a la R, detectado en los EE.UU. en 1996, fue debido a la diseminación de una única cepa resistente, fue descartada con la utilización de técnicas de biología molecular⁹. En dicho trabajo se apuntó el incumplimiento como un factor en el desarrollo de la monoresistencia y se sugirió que la malabsorción selectiva de R, asociada a una enteropatía secundaria al sida, podría ser la causa de CS infraterapéuticas, cosa que motivó la selección de mutantes resistentes. Pero la malabsorción selectiva de R en un paciente que cumple un régimen con R y H debería comportar, primeramente, la aparición de monoresistencia a la H, ya que éste es el fármaco al que la población bacilar estaría expuesta en régimen de monoterapia encubierta. La persistencia de la exposición a ambos fármacos podría explicar la aparición de una multiresistencia en una segunda fase.

En un estudio realizado por nuestro grupo sobre 7 pacientes inmunocompetentes que presentaban multiresistencia se encontraron CS repetidamente indetectables de H en 2 de estos enfermos tras la toma supervisada del medicamento y en extracciones seriadas¹⁰. No pudimos comprobar malabsorción intestinal en ellos.

Un estudio farmacocinético demostró que los pacientes con sida, especialmente aquellos con enfermedad más avanzada, tenían CS de uno o más fármacos anti-TB inferiores a las encontradas en los voluntarios sanos. Esta disminución fue especialmente importante para la R debido a que las alteraciones gastrointestinales también incrementan el aclaramiento de este fármaco, al reducir su reabsorción en la circulación enterohepática¹¹.

Otros autores compararon 2 grupos de pacientes tuberculosos, con y sin infección por el VIH, y no encontraron asociación significativa entre la infección por VIH, la presencia de diarrea y el recuento de leucocitos CD4 con los valores del AUC, la $C_{\text{máx}}$ y el $t_{1/2}$ para R, H o pirazinamida. Sin embargo, la biodisponibilidad de la H y la R estuvo disminuida en ambos grupos y coincidió con la alteración en el test de la D-xilosa. Estos resultados sugirieron un déficit de absorción debido a edema del intestino, atrofia de vellosidades o, quizá, sobrecrecimiento bacteriano, al haber sido realizado sobre una población de Nairobi afectada de desnutrición grave y caquexia¹².

Kimerling et al¹³ describieron enfermos tuberculosos no afectados de sida con mala respuesta al tratamiento, en los cuales las CS de antituberculosos fueron inferior-

res a las terapéuticas y que curaron al incrementar las dosis de los medicamentos. Uno de los enfermos, sin embargo, falleció por multiresistencia adquirida, con CS repetidamente bajas pese al incremento de dosis. En su historia figuraba el uso abusivo de laxantes.

El grupo de Taylor¹⁴ realizó 19 determinaciones séricas a cada uno de los pacientes de 2 grupos de enfermos tuberculosos con y sin sida y no encontró diferencias significativas en cuanto a los CS en ambos grupos. Planteó la hipótesis de que una única extracción sanguínea a las 2 h podría no ser un indicador fiable de la $C_{\text{máx}}$, ya que algunos de los pacientes, cuyos valores eran bajos o indetectables a las 2 h, alcanzaban valores dentro del rango normal en determinaciones posteriores, lo que indicaba que en estos enfermos la absorción del fármaco podría ser correcta, aunque más retardada.

Mediante la utilización de 4 determinaciones seriadas en enfermos tuberculosos sin otras enfermedades asociadas hemos encontrado unos valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC para la R y la H similares a los descritos por otros autores¹⁵.

Todavía existen lagunas importantes en nuestros conocimientos sobre la farmacocinética de muchos de los agentes antimicrobianos. Los recientes trabajos, aunque a veces con resultados discordantes, ponen de manifiesto el importante papel de la absorción intestinal de estos fármacos en el fracaso terapéutico y la aparición de resistencias. La capacidad de absorción se ve disminuida con la progresión del sida, quizás en relación con la destrucción de la pared intestinal por la colonización por otros microorganismos oportunistas. La absorción puede verse alterada en los sujetos inmunocompetentes cuando coexisten enfermedades intestinales previamente conocidas o a veces, incluso, de formas subclínicas. Los inmigrantes de países poco desarrollados son otro grupo de riesgo, dada la elevada prevalencia de parasitosis intestinal, que muchas veces es asintomática. En los enfermos en retratamiento con fármacos de segunda línea, las CS adecuadas son aún más importantes, dada la menor actividad de estos medicamentos. La MFA está indicada en el manejo de la TB en estos grupos, siempre y cuando la evolución clínica no sea la esperada. Una vez descartados el incumplimiento y la resistencia primaria, cuando no se logra la negativización de las muestras bacteriológicas al cuarto mes de tratamiento, se debe sospechar la malabsorción de fármacos y realizar una MFA. Según nuestra experiencia, la determinación de las CS de la R y la H en dos extracciones sanguíneas es suficiente para descartar una disminución en la absorción de estos medicamentos. Se deberían reservar los estudios más completos para los casos en los que la $C_{\text{máx}}$ sea inferior a la esperada. Cuando se evidencian CS inferiores a las esperadas, el siguiente paso es el estudio de la función absorbente intestinal, ya que algunos enfermos presentan procesos intestinales subclínicos u oligosintomáticos, que una vez tratados conducen a la normalización de la absorción de estos medicamentos. En otros pacientes es preciso el incremento de dosis para lograr alcanzar $C_{\text{máx}}$ terapéuticas. Entonces es necesario repetir la monitorización de las CS para evitar toxicidad.

Así, la MFA tiene su utilidad clínica, en pacientes seleccionados, como una herramienta más para evitar el fracaso y la aparición de resistencias al tratamiento. Dada la complejidad en la estandarización de los métodos cromatográficos, así como del establecimiento de unos valores de referencia, la MFA debería realizarse únicamente en centros con amplia experiencia en la monitorización de fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pou L, Campos F. A clinical chemistry therapeutic drug monitoring service. En: Decker, editor. Recent developments in therapeutic drug monitoring and clinical toxicology. I Sunshine (ed.) Palo Alto, California, 1992; 9-13.
2. Peloquin CA, Namdar R, Singleton MD, Nix DE. Pharmacokinetics of rifampin under fasting conditions, with food, and with antacids. *Chest Med* 1999; 115: 12-18.
3. Peloquin CA. Rifampin stability. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 450-451.
4. Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in antituberculosis chemotherapy. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 426-427.
5. Mitchison DA. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest* 1979; 76 (Supl): 771-781.
6. Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring: principles and application in mycobacterial infections. *Drug Ther* 1992; 22: 31-36.
7. Berning SE, Huitt GA, Iseman MD, Peloquin CA. Malabsorption of antituberculosis medications by a patient with AIDS. *N Engl J Med* 1992; 327: 1817-1818.
8. Patel KB, Belmonte R, Crowe HM. Drug malabsorption and resistant tuberculosis in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 1995; 332: 336-337.
9. Lutfey M, Della-Lata P, Kapur V. Independent origin of mono-rifampin-resistant. *Mycobacterium tuberculosis* in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 837-840.
10. De Souza ML, Miravittles M, Andrés I, Nicolau F, Pou L, Vidal R. Monitorización de las concentraciones plasmáticas de fármacos antituberculosos. Estudio piloto. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 12.
11. Sahai J, Gallicano K, Swick L, Tailor S, Garber G, Seguin I et al. Reduced plasma concentrations of antituberculosis drugs in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1997; 127: 289-293.
12. Choudhri S, Hawken M, Gathua S, Minyri G, Watkins W, Sahai J et al. Pharmacokinetics of antimycobacterial drugs in patients with tuberculosis, AIDS, and diarrhea. *CID* 1997; 25: 104-111.
13. Kimerling M, Phillips P, Patterson P, Hall M, Robinson A, Dunlap N. Low serum antimycobacterial drug levels in non-HIV-infected tuberculosis patients. *Chest* 1998; 113: 1178-1183.
14. Taylor B, Smith P. Does AIDS impair the absorption of antituberculosis agents? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 670-675.
15. De Souza ML, Miravittles M, Rodríguez E, Andrés I, Pou L, Vidal R. Determinación del perfil farmacocinético de rifampicina, isoniacida y pirazinamida en un grupo de enfermos tuberculosos con terapia triple. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 45.