

Correspondencia

Domingo Palmero

Correo electrónico: djpalmero@intramed.net

Recibido: 13.02.2012

Aceptado: 12.03.2012

¿UN NUEVO ESQUEMA DE QUIMIOPROFILAXIS EN TUBERCULOSIS?

Autor: Domingo Palmero.

Jefe División Neumotisiología, Hospital Dr. F. J. Muñoz;

Presidente rGLC-Américas-OPS/OMS.

A partir de la década de 1960, la terapia preventiva con isoniacida (TPH) se impuso en el mundo como una herramienta de prevención del desarrollo de la tuberculosis (TB) en personas infectadas o en riesgo de estarlo; se denominó quimioprofilaxis secundaria o primaria, respectivamente, y a partir de 2000 Tratamiento de la Infección Latente por TB (TILT).

Diversos ensayos demostraron su eficacia¹, los más renombrados son el de Ferebee (1962), efectuado en aproximadamente 25.000 contactos familiares de nuevos casos de TB, que mostró que la TPH durante un año otorgaba un 60% de reducción de la incidencia de TB en esa población en riesgo. Comstock (1957) estudió la misma acción de la H en 6.275 miembros de comunidades esquimales de Alaska, la reducción de incidencia de TB en los contactos tratados respecto de los que se administró placebo fue del 59%. Es muy conocido el estudio más reciente (1982) de la Unión Internacional contra la TB en 27.830 personas que presentaban lesiones inactivas atribuibles a TB: la TPH en pacientes adherentes y por un año brindó una protección de 93%, mientras que 6 meses dieron una protección de 69% y 3 meses, solamente 31%.

Con múltiples estudios que demostraron su eficacia, se impuso en el mundo hasta la actualidad como una herramienta de prevención de la TB la TPH con una duración usual de 6 a 9 meses. Fue adoptada especialmente a nivel pediátrico, dado que en adultos la adherencia es más difícil y existe el inconveniente de la hepatotoxicidad de H, que se acentúa en mayores de 35 años.

En realidad, la TPH es más popular en países de mediano y alto grado de desarrollo, dado que en aquellos de bajo desarrollo y alta incidencia de TB (la asociación más usual) el objetivo primario de sus programas de control es la detección y tratamiento de los casos pulmonares bacilíferos.

A propósito de la potenciación de la TB en poblaciones donde la infección por VIH es extendida (típicamente el África subsahariana, donde 80% de los casos de TB son VIH positivos)², la OMS ha difundido su estrategia de las “tres I” (Intensificación de la búsqueda de casos, Terapia preventiva con Isoniacida y reforzamiento del control de Infecciones). Existe cierto temor en la comunidad médica al uso extensivo de la TPH en pacientes VIH/sida, aunque ha sido demostrado solamente un aumento no significativo de la monorresistencia a la H con una disminución importante del número de casos nuevos de TB en los escenarios donde se aplicó la estrategia³.

Existen otros dos regímenes de TP pero con un nivel de evidencia sobre su eficacia menor al de la TPH: rifampicina por 4 meses e isoniacida + rifampicina por 3 meses⁴.

Así como existe escasa actividad en el desarrollo de nuevas drogas antituberculosis, como una consecuencia, no surgieron hasta la fecha alternativas a la TPH excepto el régimen de rifampicina-pirazinamida por 2 meses (2RZ), comenzado a usar en 2000 y abandonado rápidamente por la hepatitis tóxica grave asociada al mismo en personas VIH negativas⁵.

A fines de 2011 Sterling et al⁶ publican los resultados del ensayo multicéntrico auspiciado por el CDC (Brasil, Canadá, España, USA) realizado en aproximadamente 8.000 personas, divididas en dos grupos de igual magnitud y a quienes se les administró en forma supervisada durante 3 meses un régimen de rifapentina (Rp) 900 mg e H 900 mg (para un peso aproximado de 50 kg) una vez por semana vs. 9 meses de H (300 mg/d) autoadministrada.

La rifapentina (Rp) es una rifamicina semisintética, desarrollada en 1965 por la misma compañía italiana que desarrolló la R. Su CIM es ~0.02 µg/mL y alcanza concentraciones séricas francamente por encima de ese nivel luego de su administra-

ción oral. Presenta resistencia cruzada total con la rifampicina al mismo nivel genético (rpoB). Luego de la administración oral de 600 mg es bien absorbida por el tracto gastrointestinal y alcanza la concentración pico sérica en 5-6 horas. La vida media del fármaco en sangre tiene un rango de 13.2 a 14.1 horas⁷.

Fue ensayada en la fase de continuación del tratamiento de la TB por el CDC en 1995, comparando un régimen de Rp-H unisemanal con R-H bisemanal. En pacientes HIV positivos se detuvo el estudio por la aparición de recaídas con TB monorresistente a R, en tanto que en HIV negativos con TB no cavitaria, la proporción de recaídas en ambos grupos fue similar⁸. Frente a tantas restricciones, el régimen de Rp-H unisemanal fue dejado de lado como opción terapéutica.

El estudio de Sterling arroja nueva luz sobre la posibilidad del uso de la Rp, en este caso en el TILT.

El esquema ensayado fue Rp 900 mg + H 20 mg/k (máximo 900 mg) durante 3 meses administrado en forma supervisada una vez por semana (3RpH) vs. H (10 mg/k/d, con dosis máxima 300 mg/d) en un régimen autoadministrado de 9 meses de duración (9H).

Fueron incluidos en el estudio, desarrollado desde 2001 hasta 2008, contactos estrechos de casos de TB pulmonar bacilífera, personas con secuelas presuntamente de TB, pacientes VIH/sida, todos PPD positivos y/o conversores recientes. Desde 2005 se incluyeron niños menores de 12 años. Todos los pacientes fueron seguidos hasta un total de 33 meses desde su inclusión en el estudio. El principal punto final para el estudio fue el desarrollo de TB y su objetivo, demostrar la no inferioridad del nuevo régimen vs. el clásico.

La TB fue detectada en 5 de 3.376 personas (0.1%) del régimen 3RpH y en 6 de 2.792 (0.2%) del régimen 9H. La proporción de desarrollo de TB en los grupos de alto riesgo reclutados se considera del 5% a 2 años. Completaron el tratamiento 82% de las personas incluidas en el grupo 3RpH contra 69% del grupo 9H; el tratamiento fue interrumpido por reacciones adversas graves en 4.9% de las personas del grupo 3RpH vs. 3.7% en el grupo 9H (principalmente hepatitis tóxica). Ambas diferencias fueron estadísticamente significativas. Dentro de los casos que desarrollaron TB, uno de los del grupo RpH lo hizo por una cepa monorresistente a R.

Los autores concluyen que el régimen 3RpH es tan efectivo como el de 9H y que puede resultar costo-eficaz⁶.

El CDC en el MMWR del 9 de diciembre de 2011⁸ recomienda el uso del régimen 3RpH como una alternativa igual al de 9H en personas mayores de 12 años, excluyendo pacientes HIV/sida en TARGA con inhibidores de proteasa (Cit P450), embarazadas y contactos de casos resistentes a H y/o R.

La recomendación es publicada en el MMWR un día después de la del trabajo de Sterling et al y se basa en tres estudios: el analizado en este comentario⁶, el de Schechter et al (2006)⁹ que compara 3RZ (régimen abandonado por su toxicidad) con 3RpH y el de Martinson et al (2011)¹⁰ realizado en contactos HIV positivos y en el que la administración continuada de H o el régimen 3RpH son superiores a 6 H bisemanal. Recomienda también un control estrecho de las reacciones adversas y su inmediata notificación así como extremar los recaudos diagnósticos para evitar administrar TILT a enfermos de TB.

El lector de este comentario se planteará la validez de comparar un régimen autoadministrado con uno supervisado, pero deberá tener en cuenta que la quimioprofilaxis con H no se supervisa y que la adherencia a la misma suele ser baja (en este estudio es superior a la esperada), en tanto que un régimen breve y sencillo de TILT supervisado en la toma unisemanal provee la posibilidad de una buena adherencia.

Otra pregunta que nos surge es: ¿disponemos de Rp y a qué costo? La respuesta es: por ahora no, pero si este régimen abreviado y eficaz de TILT se impone en países desarrollados (la mayoría de los sujetos incluidos en el estudio fueron de USA y Canadá) existe la posibilidad que los organismos internacionales se interesen en su utilización en el resto del mundo y pueda obtenerse Rp de calidad asegurada y a bajo costo. Al presente y en USA, el costo solamente del fármaco para un tratamiento con 9H es de USD 5,40; el de 4R, 55.20 y el 3RpH unisemanal, 28.56¹¹. A esto debe agregarse el costo y la factibilidad de la supervisión del tratamiento.

Por último, el problema de generar casos de TB resistentes a R tiene una magnitud muy superior al de generar casos resistentes a H. La resistencia a R es un potente predictor de multirresistencia cuando se efectúa un tratamiento estándar de la TB a un monorresistente, en tanto que la resistencia a H tiene menos posibilidades de generarla. Justamente, tal vez ésta y el problema de conseguir la Rp a un precio accesible sean las dos grandes limitantes para el uso del nuevo TILT.

Es opinión de quien escribe este comentario que debemos ser cautos frente a este nuevo régimen ya sea por las razones mencionadas en el párrafo anterior y/o por la aparición de toxicidad no detectada hasta ahora, como ocurrió con el régimen 2RZ al generalizarse su uso.

Bibliografía

1. Cohn DL, El-Sadr WM. Treatment of latent tuberculosis infection. En: Reichman LB, Hershfield ES. Tuberculosis. A comprehensive International Approach, 2nd. Edition. New York, Marcel Dekker Inc. 2000, p: 471-502.
2. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis control: WHO report 2011. WHO/HTM/TB/2011.16
3. WHO. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241500708_eng.pdf
4. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology*. 2010; 15: 603-22.
5. Centers for disease control and prevention (CDC). Fatal and severe hepatitis associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection- New York and Georgia, 2000. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2001; 50: 289-91.
6. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 2155-66.
7. Munsiff SS, Kambili C, Ahujal SD. Rifapentine for the Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2006; 43: 1468-75.
8. CDC. Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR* 2011; 60: 1650-3.
9. Schechter M, Zajdenverg R, Falco G, et al. Weekly rifapentine/isoniazid or daily rifampin/pyrazinamide for latent tuberculosis in household contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173: 922-6.
10. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med*. 2011; 365: 11-20.
11. Holland DP, Sanders GD, Hamilton CD et al. Costs and cost-effectiveness of four treatment regimens for latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179:1055-60.