

## Expertos invitados

### Artículo original (abreviado)

Por limitaciones de espacio, incluimos en esta página sólo los resúmenes y primeros párrafos de artículos originales escritos por especialistas expresamente convocados por SIIC. Para continuar con la lectura de sus versiones completas diríjase a las páginas de [siicsalud](http://www.siicsalud.com) que se mencionan debajo de cada uno. Los socios de SAMEFA pueden consultarlos en forma gratuita.

### 1 - Nuevas Estrategias para la Investigación y Desarrollo de Drogas Antituberculosas



Haruaki Tomioka  
Columnista Experto  
Sociedad Iberoamericana de Información Científica  
**Función que desempeña:** Department of Microbiology and Immunology, Shimane University School of Medicine, Izumo, Japón  
**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/dat046/06109007a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/06109007a.htm)

#### Abstract

*Because of the global health problems of tuberculosis (TB), the increasing rate of multidrug-resistant TB and the high rate of a co-infection with HIV, the development of potent new antitubercular drugs without cross-resistance with known antimycobacterial agents is urgently needed. This article deals with the following areas. First, the future development of new antitubercular drugs is discussed according to the potential pharmacological targets. Using new critical information on the whole genome of Mycobacterium tuberculosis, drug development using quantitative structure-activity relationship may be possible in the near future. Second, the usefulness of liposome and microsphere technologies that enable efficacious drug delivery to their target in TB patients is discussed. Third, I describe adjunctive immunotherapy for the management of TB patients by giving certain immunomodulators, such as immunopotentiating cytokines (IFN- $\gamma$ , IL-2 etc.), TNF- $\alpha$  inhibitors, ATP, and heat-killed Mycobacterium vaccae, in combination with antitubercular drugs. Immunotherapy using these adjunctive agents is promising for development of new types of anti-TB regimens in combination with antimicrobial chemotherapy.*

Artículo completo en inglés: [www.siicsalud.com/des/des046/06109007i.htm](http://www.siicsalud.com/des/des046/06109007i.htm)

#### Resumen

Debido a que la tuberculosis constituye un problema sanitario mundial, al aumento del tipo resistente a múltiples drogas y a la elevada tasa de coinfección por el HIV, urge la necesidad de crear nuevas y más potentes drogas antituberculosas sin resistencia cruzada con los antimicobacterianos conocidos. En este artículo se tratan los siguientes tópicos. En primer lugar, se discute la obtención de los nuevos fármacos antituberculosos en función de los blancos farmacológicos potenciales. A través de la información estratégica proveniente del estudio del genoma completo de *Mycobacterium tuberculosis* en un futuro cercano será posible la creación de un fármaco que relacione cuantitativamente su estructura y actividad. En segundo lugar, se debate la utilidad de las nuevas tecnologías relacionadas con los liposomas y las microesferas, que permiten una provisión adecuada del fármaco a su sitio de acción en los pacientes tuberculosos. Tercero, describo la inmunoterapia complementaria para el tratamiento de la tuberculosis, a través de la administración de inmunomoduladores como las citoquinas potenciadoras del sistema inmunológico (IFN- $\gamma$ , IL-2, etc.), los inhibidores del FNT- $\alpha$ , ATP y *Mycobacterium vaccae* inactivado por calor en combinación con fármacos tuberculostáticos. La inmunoterapia es promisorio para el desarrollo de nuevos tipos de regímenes antituberculosos asociados a quimioterapias antimicrobianas.

#### Introducción

La tuberculosis (TBC) persiste mundialmente como la enfermedad infecciosa más frecuente e importante causante de morbilidad y muerte.<sup>1,2</sup> La tercera parte de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB); aproximadamente se producen entre 8 y 10 millones de nuevos casos anuales en todo el mundo, casi dos millones de muertes son atribuidas a la TBC por año y su incidencia está en aumento. Además, la incidencia de la tuberculosis resistente a múltiples drogas (MDR-TBC), especialmente en las poblaciones infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), también está en aumento en muchas regiones del mundo.<sup>3</sup>

Estos hechos, particularmente el resurgimiento global de la TBC y la rápida emergencia de la MDR-TBC, subrayan la importancia del desarrollo de drogas antituberculosas nuevas.<sup>4,5</sup>

Desafortunadamente, y a excepción de rifabutin y rifapentina, no se aprobó ningún fármaco nuevo para el tratamiento de la TBC, ni en EE.UU. ni en otros países, durante los 35 años posteriores al lanzamiento de la rifampicina. Aunque algunos nuevos agentes antimicrobianos activos contra MTB (rifalazil, linezolid, nitroimidazopirán PA-824, etc.) están en etapa de desarrollo, muy pocos fueron evaluados en estudios clínicos quimioterapéuticos en pacientes con TBC.<sup>5,6</sup>

Los puntos fundamentales de un régimen antituberculoso son: 1) la obtención de drogas de acción prolongada con intervalos de dosis amplios que permitan aumentar la adhesión del paciente; 2) evitar el surgimiento de cepas de MTB resistentes a drogas a través de la utilización de fármacos que tengan actividad microbicida temprana; y 3) la erradicación de las poblaciones latentes de MTB que causan recaídas con nuevas clases de fármacos antituberculosos. Para lograr estos objetivos, urge crear nuevos fármacos a través del estudio de nuevos blancos en MTB. Por otra parte, parece que la utilización de los protocolos de administración anti-MTB o anti-MAC (*Mycobacterium avium complex*) con las drogas comunes es más práctico que esperar la creación de nuevos fármacos antimicobacterianos. Por lo tanto, es aconsejable desarrollar nuevos protocolos para el control clínico eficaz de los pacientes con TBC con los fármacos ya existentes. Para este propósito es promisorio el perfeccionamiento de la farmacocinética de estas drogas respecto de su estabilidad *in vivo*, de su biodisponibilidad y de la ampliación de la respuesta inmune del huésped a la infección por MTB a través de la inmunoterapia adyuvante. En esta revisión describo las últimas estrategias para identificar y establecer los nuevos y potenciales blancos terapéuticos en MTB y la mejoría de la eficacia terapéutica de las drogas antituberculosas ya existentes a través de la utilización de sistemas de administración más adecuados o de las inmunoterapias adyuvantes.

#### Investigación y desarrollo de nuevas drogas antituberculosas

Según lo descrito, el desarrollo de nuevas drogas antituberculosas ha sido muy lento. Por lo tanto, es necesario impulsar los estudios destinados al descubrimiento de nuevos medicamentos que actúen sobre nuevos blancos farmacológicos. Además, también es necesario crear agentes muy activos que sean bactericidas contra cepas latentes de MTB, para eliminar de este modo los reservorios de MTB, especialmente en los países no industrializados. Con este objetivo, es racional diseñar compuestos capaces de interferir con blancos bacterianos específicos que participen de los mecanismos celulares de transporte y permeabilidad de membranas, los cuales están muy relacionados con el grado de virulencia micobacteriana sobre el huésped. Al respecto, la nueva información sobre el genoma completo del MTB, recientemente conocida,<sup>7,8</sup> y la mayor comprensión acerca de los genes de virulencia de varias micobacterias promueven actualmente el avance en la identificación de genes que codifiquen para los nuevos y potenciales blancos farmacológicos.<sup>9-12</sup> Con los hallazgos del genoma bacteriano y los factores de virulencia, quizá sea posible en un futuro cercano la creación de fármacos a través de la relación cuantitativa estructura-actividad. Además, esta información de la secuencia genética, junto con la tecnología del *chip* de ADN –la cual permite el control simultáneo de la expresión de numerosos marcos de lectura– provee un enfoque muy poderoso respecto de los análisis transcripcionales,...

Recepción: 27/4/2005 - Aprobación: 10/5/2005



El artículo completo se publica en  
[www.siicsalud.com/dato/dat046/06109007i.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/06109007i.htm)