



EL ARTÍCULO DEL MES

Eficacia del delamanid en la tuberculosis pulmonar multirresistente

Gler MT, Skripconoka V, Sánchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vásquez DE, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012;366:2151-60.

Introducción: El delamanid (OPC-67683) es un nuevo fármaco tuberculostático que inhibe la síntesis del ácido micólico y ha mostrado una potente actividad frente a cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*).

Métodos: Ensayo clínico multinacional, aleatorizado y controlado, en el que se asignó a 481 pacientes de entre 18 y 64 años de edad con tuberculosis pulmonar multirresistente a recibir delamanid a dosis de 100 mg 2 veces al día (161 pacientes) (DM100), 200 mg 2 veces al día (160 pacientes) (DM200) o placebo (160 pacientes) durante 2 meses, acompañando a un régimen tuberculostático estándar. Semanalmente se cultivaron muestras de esputo tanto en medio líquido como sólido; la conversión del cultivo de esputo se definió como la presencia de 5 o más cultivos consecutivos sin crecimiento de *M. tuberculosis*. La medición principal fue conversión de cultivos de esputo en medio líquido a los 2 meses.

Resultados: El porcentaje de pacientes con conversión del cultivo de esputo en medio líquido a los 2 meses fue del 29,6% en el grupo que tan solo recibió un régimen tuberculostático estándar, del 45,4% en el grupo DM100 ($p = 0,008$) y del 41,9% del grupo DM200 ($p = 0,04$). Los resultados fueron parecidos en la evaluación de la conversión de esputo en medio sólido. La mayoría de los efectos adversos registrados fueron leves o moderados y se distribuyeron de manera uniforme entre los grupos. Aunque no se observaron episodios clínicos debidos a un alargamiento del QT en el electrocardiograma, la presencia de QT prolongado se informó significativamente de forma más frecuente en los grupos que recibieron delamanid.

Conclusiones: En pacientes con tuberculosis pulmonar multirresistente la administración de delamanid se asoció a incrementos en la negativización del cultivo de esputo a los

dos meses. El delamanid podría aumentar las opciones de tratamiento en la tuberculosis multirresistente.

Comentario

En las últimas 2 décadas la tuberculosis multirresistente y con resistencia extendida se ha convertido en un problema de salud mundial. Carecemos de buenos regímenes de tratamiento, siendo preciso usar combinaciones de fármacos tuberculostáticos de segunda línea de menor eficacia y mayor toxicidad durante períodos de tiempo prolongados, de hasta 2 años. A pesar de ello, las tasas de curación y supervivencia son sensiblemente menores que en los pacientes con tuberculosis sin resistencia a fármacos (Orenstein EW, et al. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:15361).

En el estudio comentado el delamanid consiguió aumentar y acelerar la tasa de negativización del cultivo de esputo en pacientes con tuberculosis pulmonar multirresistente con un incremento del 53% en la tasa de conversión a negativo del cultivo en medio líquido. Estos resultados favorables a delamanid se obtuvieron usando una variable principal de eficacia de relevancia clínica, ya que la negativización del cultivo de esputo a los 2 meses ha demostrado ser un potente factor predictor de evolución favorable en pacientes con tuberculosis pulmonar multirresistente (Wallis RS, et al. *Lancet.* 2010;375:1920-1937). Se incluyó a pacientes de diferentes continentes y razas lo que hace que sus resultados se puedan extrapolar con cierta confianza a diferentes entornos. Un porcentaje importante procedía de Europa del Este y América del Sur, 2 grupos de inmigración representados en nuestro medio y que presentan una mayor tasa de tuberculosis multirresistente (Molina Rueda MJ, et al. *Rev Clin Esp.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2012.03.013>).

Entre las limitaciones del estudio se debe mencionar que hubo una escasa representación de pacientes con infección VIH, escenario clínico que supone una importante proporción de los enfermos con tuberculosis. Por otra parte, los pacientes con enfermedad cardiovascular manifiesta o con QT prolongado basalmente, fueron excluidos del estudio y, por lo tanto, su uso en estas circunstancias, en pacientes que reciban de forma concomitante fármacos que puedan prolongar el QT (moxifloxacino, azitromicina, fenotiazinas, haloperidol, etc.) o que presenten alteraciones metabólicas

que asocien QT largo (hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia), suscita dudas.

En suma, delamanid parece una buena opción para potenciar en un futuro próximo los regímenes de tratamiento de la tuberculosis pulmonar multirresistente.

L.M. Beltrán Romero

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Correo electrónico: luiszanguan@hotmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2012.07.014>

Ensayo clínico para mantener el control glucémico en jóvenes con diabetes tipo 2

TODAY Study Group. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366:2247-56.

Objetivo: A pesar de la creciente prevalencia de diabetes tipo 2 (DM2) en los jóvenes, existen pocas evidencias para guiar su tratamiento. En el presente estudio se compara la eficacia de 3 estrategias terapéuticas para obtener un control glucémico estable en niños y adolescentes con DM2 de reciente comienzo.

Métodos: Se incluyó a pacientes con DM2 de entre 10 y 17 años de edad, tratados con metformina (MTF) (1.000 mg 2 veces al día) hasta alcanzar niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) inferiores al 8%. Posteriormente fueron aleatorizados para continuar tratamiento tan solo con MTF, con MTF combinada con rosiglitazona (RG) (4 mg 2 veces al día), o con MTF más un programa de intervención sobre el estilo de vida (PIEV) (dieta y actividad física). La medición primaria del estudio fue la pérdida de control glucémico, definida como niveles de HbA1c $\geq 8\%$ durante 6 meses o la presencia de descompensaciones metabólicas sostenidas que requiriesen insulina.

Resultados: Se incluyó a 699 participantes (tiempo medio de diagnóstico de la DM2: 7,8 meses); 319 (45,6%) alcanzaron el objetivo primario después de un seguimiento medio de 3,86 años. La tasa de fracasos para el tratamiento con MTF, MTF+RG y MTF+PIEV fue del 51,7% (120/232 participantes), 38,6% (90/233) y 46,6% (109/234), respectivamente. El tratamiento con MTF+RG fue superior a MTF en monoterapia ($p=0,006$). La terapia con MTF+PIEV tuvo resultados intermedios, sin diferir significativamente del tratamiento con MTF o con MTF+RG. La monoterapia con MTF resultó menos efectiva en jóvenes negros no hispanos, y la combinación MTF+RG más eficaz en las chicas.

Conclusiones: La monoterapia con MTF proporciona un control glucémico mantenido en aproximadamente la mitad de los niños y adolescentes con DM2. La adición de RG, pero no la intervención intensiva sobre el estilo de vida, fue superior al tratamiento aislado con MTF.

Comentario

En algunos países desarrollados la DM2 es responsable de cerca del 50% de los casos de DM juvenil. España figura entre

las naciones con mayores tasas de obesidad infanto-juvenil, lo que hace presagiar un futuro incremento de las tasas de DM2 en niños y adolescentes y de complicaciones metabólicas en adultos jóvenes. Dado que dichas complicaciones aumentan con la duración y el grado de control de la DM, es muy importante mejorar las estrategias de prevención y tratamiento de la DM2 en los jóvenes. Los únicos fármacos actualmente aceptados para el tratamiento de la DM2 en niños son la MTF y la insulina.

El estudio TODAY (*Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth*) muestra con claridad las limitaciones existentes para el tratamiento de la DM2 infanto-juvenil: a) Tras casi 4 años de seguimiento medio, menos de la mitad de los participantes en dicho estudio tratados con MTF mantuvieron un aceptable control metabólico (definido por una HbA1c < 8%). Esta tasa de fracasos terapéuticos con MTF parece mayor que la descrita en adultos con DM2 de reciente comienzo, e implicaría que la mayoría de los niños o adolescentes con DM2 requerirán a corto plazo tratamiento con insulina; b) La terapia combinada MTF+RG mejoró algo los resultados, pero casi el 40% presentaron fracaso terapéutico; además, las glitazonas tienen numerosos efectos adversos, motivos por los cuales no constituyen una buena opción terapéutica para la DM2 infanto-juvenil; y c) Es especialmente desalentadora la baja eficacia de la modificación del estilo de vida; solo el 31% de los jóvenes con DM2 que siguieron un programa intensivo de dieta y ejercicio perdieron peso, habitualmente de forma transitaria, y no alcanzaron un mejor control glucémico que la MTF aislada.

Estos datos nos recuerdan la dificultad para implementar estrategias eficaces para prevenir la obesidad, especialmente en jóvenes que han crecido inmersos en un ambiente social «obesogénico», de sobrenutrición y sedentarismo. La pandemia de «diabesidad» constituye un fracaso colectivo para mantener una forma de vida sana. La solución de la DM2 no debiera basarse en desarrollar nuevas terapias más eficaces, sino en prevenir la obesidad. Resolver este problema trasciende a la medicina y requiere medidas políticas que promuevan un cambio sociocultural y unos hábitos más saludables.

R.G. Huelgas^{a,b}

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España

^b CIBER Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CB06/003)

Correo electrónico: ricardogomez@hcm.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2012.07.015>