

ESTRATEGIAS GALÉNICAS EN SÍNDROMES DE MALABSORCIÓN ORAL.

TUBERCULOSIS INTESTINAL

AUTORA: SARA KHARAT KIWAN ; TUTOR: DAMIÁN CÓRDOBA
JULIO 2016



1. INTRODUCCIÓN

| AGENTE CAUSAL | PATOGÉNESIS | MANIFESTACIONES CLÍNICAS |
|--|--|---|
| <p><i>Mycobacterium tuberculosis</i></p> <p>Familia <i>Mycobacteriaceae</i>. Forma parte del complejo de bacterias causantes de la tuberculosis (TB).</p> <p>Bacilo Gram positivo, ácido-alcohol resistentes, con tamaño entre 0.2-0.7 x 1-10µm, ligeramente curvados, aerobios estrictos, inmóviles, no formadores de esporas ni cápsulas y de crecimiento lento.</p> <p>Dosis infectiva mínima (DIM): Menos de 10 bacilos por inhalación.</p> <p>Supervivencia ambiental: meses en el esputo mantenido en un lugar fresco y oscuro, y durante semanas en algunos materiales. Es muy sensible al calor, a la luz solar y a la luz ultravioleta, pero es resistente al frío, a la congelación y a la desecación.</p> <p>Formas de resistencia: En condiciones adversas puede entrar en estado de latencia.</p> <p>Distribución geográfica: Mundial.</p> | <p>Tuberculosis pulmonar: Inicialmente inadvertida, apareciendo los primeros síntomas a las pocas semanas: fatiga, fiebre, sudoración (sobre todo nocturna), expectoraciones (a veces sanguinolentas) y dolor torácico.</p> <p>La infección puede progresar y propagarse a otros órganos: al SNC, al sistema linfático, circulatorio, al sistema genitourinario, al sistema gastrointestinal, a los huesos, a las articulaciones y a la piel → Tuberculosis extra-pulmonar</p> <p>Tuberculosis Intestinal atribuida a 4 mecanismos: ↑ Deglución de esputo infectado ↑ Diseminación hematogena desde tuberculosis pulmonar activa (TB) ↑ Diseminación contagiosa desde órganos adyacentes ↑ Ingestión de leche o comida contaminada</p> | <p>La afinidad de <i>M. Tuberculosis</i> por la región ileocecal del tracto gastrointestinal se debe a su relativa estática y a su abundancia de tejido linfático.</p> <p>Penetra la mucosa y se localiza en la submucosa del tejido linfático, donde inicia una reacción inflamatoria → linfagitis, formación de granuloma, necrosis, ulceración de la mucosa y formación de cicatrices en la zona.</p> <p>Lesiones intestinales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ulcerativa (60%): múltiples úlceras superficiales normalmente con orientación transversal/circunferencial respecto al eje del intestino delgado. • Hipertrófica (10%): cicatrices y fibrosis. • Ulcero-hipertrófica (30%): masa inflamatoria alrededor de la válvula ileocecal con las paredes del intestino ulceradas. <p>Dolor abdominal no específico, anorexia, fatiga, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso corporal, diarrea, estreñimiento, y sangre en heces. La presencia de ascitis ayuda para distinguir tuberculosis ileocecal de la enfermedad de Crohn. Puede producirse una fistula y una constricción intestinal, que puede progresar a una obstrucción.</p> |

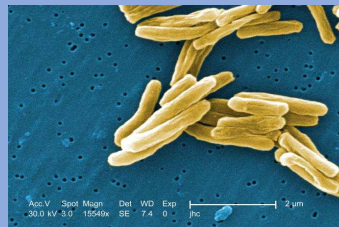
2. OBJETIVO Y METODOLOGIA

Realizar una revisión bibliográfica de las estrategias actuales en el tratamiento de la tuberculosis intestinal, así como de las nuevas metodologías que se están desarrollando para disminuir los efectos adversos, la citotoxicidad, y la resistencia que desarrolla *M. tuberculosis* ante los agentes antituberculosos.

3. RESULTADOS Y DISCUSION

→ ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO:

| | |
|---------------------|--|
| ISONIACIDA | Actúa específicamente sobre <i>M. tuberculosis</i> (cepas con crecimiento acelerado) y algunas micobacterias atípicas. Inhibe la biosíntesis de los ácidos micólicos. Penetra con facilidad en la célula y es eficaz frente a los bacilos que están creciendo en el interior celular. Gran potencia terapéutica por su bajo peso molecular, que le confiere una elevada capacidad de difusión. Su acción farmacoterapéutica no se modifica por las variaciones de pH del medio y, gracias a esta propiedad, licúa las caseificaciones. |
| RIFAMPICINA | Bactericida sobre <i>M. tuberculosis</i> y presenta actividad variable frente a otras especies atípicas. Inhibe la ARN-polimerasa dependiente de ADN de las cepas bacterianas sensibles, sin afectar los sistemas enzimáticos del huésped. |
| PIRAZINAMIDA | Mecanismo de acción desconocido. Es activa solamente a un pH ligeramente ácido. |
| ETAMBUTOL | Al difundir en el interior de la micobacteria, suprime la multiplicación interfiriendo en la síntesis de ARN. Es efectivo únicamente contra micobacterias en proceso de división activa. |



❖ PAUTA DE ADMINISTRACIÓN (OMS)

RIPE: Rifampicina, Isoniacida, Pirazinamida y Etambutol durante 2 meses.

IR: Rifampicina e Isoniacida durante 4 ó 7 meses más.

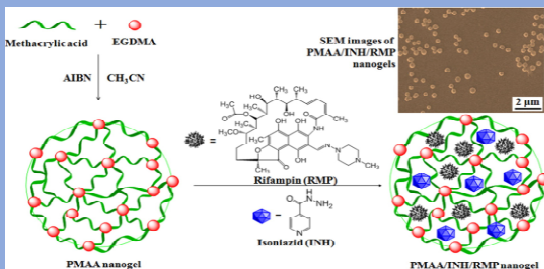
→ NUEVAS ESTRATEGIAS:

a) NANOGEL APMA/INH/RMP:

Nanogel formado por ácido polimetacrílico (APMA) como transportador de la Isoniacida (INH) y Rifampicina (RMP).

→ Ventajas:

- Extensa actividad antibacteriana gracias al largo periodo de liberación de los fármacos.
- Menor citotoxicidad que RMP e INH administradas de forma separada.
- Efecto antibacteriano aditivo contra las resistencias a RMP e INH.

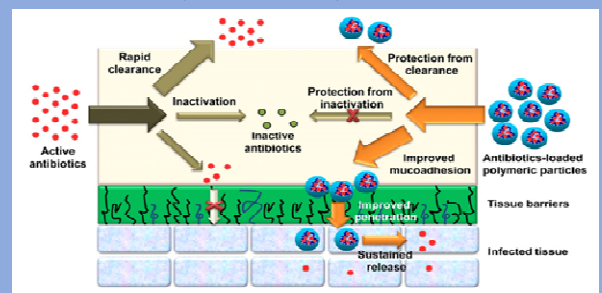


b) MICROESFERAS DE PLGA (poliláctico-co-glicólido):

Contienen Rifampicina (RMP) y liberan el fármaco prácticamente a una velocidad constante durante 20 días tras un retraso durante los 7 días iniciales a pH 7,4.

→ Ventajas:

- Acumulación selectiva de los antibióticos en el lugar de la infección.
- Liberación del fármaco lenta y sostenida.
- Aumenta la acumulación y actividad de los antibióticos intracelulares.
- Administración en periodos de tiempo más reducidos.



4. CONCLUSION

El aumento de las resistencias de las cepas de *M. tuberculosis* ha estado acompañado a la escasez de nuevos antibióticos. Por ello, es urgente desarrollar estrategias para preservar la actividad de los fármacos antimicrobianos existentes. A pesar de la muy eficiente actividad *in vitro*, algunos antibióticos no pueden aportar el valor terapéutico suficiente a través de las vías tradicionales de administración, principalmente a causa de las limitadas vidas medias *in vivo*, toxicidad, o débil biodistribución y farmacocinética. Estas dificultades pueden salvarse mediante sistemas de liberación sofisticados capaces de controlar la liberación de sus contenidos de manera coordinada, lo que podría ser una estrategia galénica más útil de tratamiento, tales como los nanogeles o las microesferas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Louis-Michel, Wong Kee Song, Norman E. Marcon; Tuberculous enteritis. Mar 2016.
2. Tao Chen, Qiang Li, Lina Guo, Li Yu, Zhenyan Li, Huixin Guo, Haicheng Li et Al; Lower cytotoxicity, high stability, and long-term antibacterial activity of a poly(methacrylic acid)/isoniazid/rifampin nanogel against multidrug-resistant intestinal *Mycobacterium tuberculosis*. September, 2015.
3. Meng-Hua Xiong, Yan Bao, Xian-Zhu Yang, Yan-Hua Zhu, Jun Wang; Delivery of antibiotics with polymeric particles. February 2014.