

# Inyectables de segunda línea para el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente ¿Porque los seguimos utilizando?

**Autores:** Jiménez-Gracia Alejandra Isabel<sup>1</sup>, Félix-Ponce Miroslava<sup>1</sup>, Laniado-Laborín Rafael<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina y Psicología, Universidad Autónoma de Baja California, México

<sup>2</sup>Clínica y Laboratorio de Tuberculosis, Hospital General Tijuana, México

<sup>3</sup>Sistema Nacional de Investigadores, CONACYT

## Resumen

Los inyectables de segunda línea (kanamicina, amikacina y capreomicina) han sido una parte integral del régimen de tratamiento de la tuberculosis multirresistente (MDR-TB) durante décadas, a pesar de su conocida toxicidad auditiva y renal. Desafortunadamente, muchos países no han incluido medicamentos nuevos o reutilizados en sus regímenes de tratamiento para la MDR-TB y aún dependen de los inyectables de segunda línea (ISL) para incluir suficientes medicamentos eficaces en sus regímenes. Nuestro objetivo es presentar la frecuencia y la gravedad de la ototoxicidad asociada con el uso de ISL que solo se detectó inicialmente mediante audiometría. Se realizó un análisis retrospectivo que incluyó a todos los pacientes que recibieron regímenes de tratamiento con ISL durante el período 2010-2017 en una clínica de tuberculosis en México. Se incluyeron 47 pacientes que recibieron ISL (amikacina, kanamicina o capreomicina). Su edad media fue de  $40,3 \pm 16,4$  años. Treinta y un pacientes (63.3%) habían recibido tratamiento para la tuberculosis en el pasado. El ISL más utilizado fue la amikacina en 33 casos (67.3%), seguido de capreomicina en 14 casos (28.6%). Veintisiete pacientes (55.1%) desarrollaron una pérdida auditiva significativa ( $> 40$  dB); 13 pacientes (26.5%) desarrollaron pérdida auditiva grave o profunda ( $> 70$  dB). La pérdida de audición grave es una complicación frecuente, irreversible y ahora innecesaria del tratamiento de MDR/RR-TB, ya que el ISL puede y debe ser sustituido por medicamentos nuevos y reutilizados más efectivos y mucho menos tóxicos.

**Palabras clave:** Tuberculosis Resistente a Múltiples Medicamentos, Inyectables de segunda línea, Ototoxicidad

## Introducción

Los inyectables de segunda línea (kanamicina, amikacina y capreomicina) han sido una parte fundamental del régimen de tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) durante décadas, a pesar de su conocida toxicidad renal y otológica<sup>1</sup>.

Ahora, una declaración reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) cuestiona su efectividad, e incluso elimina la kanamicina y la capreomicina de la lista de medicamentos esenciales y ha dejado a la amikacina como una opción, solo si no es posible evitar su uso debido a la falta de acceso o intolerancia a drogas más efectivas y menos tóxicas<sup>2</sup>.

Desafortunadamente, muchos países no están incluyendo nuevos medicamentos como bedaquilina y delamanid (o medicamentos como linezolid y clofazimina) en sus regímenes de tratamiento para la TB-MDR y aún dependen de los inyectables de segunda línea (ISL) para estructurar sus regímenes para TB-MDR. Aún más grave, el acceso a la audiometría rara vez está disponible durante el tratamiento

Recibido: 18/01/2019 - Aceptado: 19/05/2019

**Correspondencia:** Rafael Laniado-Laborín MD, MPH - Dirección postal: Emiliano Zapata 1423, Zona Centro. Tijuana, Baja California, México - e-mail: rlaniado@uabc.edu.mx

con ISL, a pesar del hecho bien conocido de que la detección clínica de la pérdida auditiva tiene una sensibilidad extremadamente baja<sup>3</sup> y de que existe la recomendación de realizar audiometrías periódicas durante el seguimiento mientras el paciente este recibiendo ISL.

Nuestro objetivo es presentar la frecuencia y la gravedad de la ototoxicidad asociada con el uso de ISL, solo detectada por audiometría en una clínica especializada en el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente.

## Materiales y métodos

Se realizó una revisión retrospectiva de los archivos de la Clínica de Tuberculosis del Hospital General de Tijuana para el período 2010-2017. La ciudad de Tijuana, ubicada en el noroeste de México, tiene la tasa más alta de tuberculosis en el país (60 por 10<sup>5</sup> h) y una tasa alta de TB-MDR (3.9 por 10<sup>5</sup>)<sup>4</sup>; se incluyeron todos los pacientes que recibieron regímenes de tratamiento con un ISL.

Además de las variables demográficas, se obtuvieron datos sobre el número de tratamientos previos para tuberculosis, el perfil de resistencia en los cultivos, el tipo de ISL utilizado, la dosis diaria del ISL (administrado 5 días a la semana), el número total de dosis de ISL recibidas, tiempo de conversión del cultivo, razones para la suspensión de la ISL y los resultados iniciales y finales de creatinina, nitrógeno ureico en sangre (BUN) y audiometría.

La audiometría de tonos puros (AMCO Electronics, Tustin®, CA, EE. UU.) se llevó a cabo al inicio del estudio, cada dos meses y al final de la fase inyectable.

La ototoxicidad se clasificó según el rango de pérdida auditiva en decibelios (dB) como moderada (41-55 dB), moderadamente grave (56-70 dB), grave (71-90 dB) y profunda ( $\geq 91$  dB)<sup>5</sup>.

## Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con un paquete estadístico comercial (SPSS®24, IBM, Armonk, Nueva York). La prueba t pareada (estudios basales y al final de la administración de los ISL) se utilizó para las comparaciones de creatinina y nitrógeno ureico en sangre y las audiometrías.

El estudio fue autorizado por el Comité de Ética del hospital (CONBIOÉTICA-02-CEI-001-20170526). Al ser una revisión anónima de los archivos, el comité consideró que el consentimiento informado por escrito no era necesario.

## Resultados

Se revisaron los registros de 47 pacientes que recibieron ISL. Su edad media fue de  $40,3 \pm 16,4$  años (rango 15-76 años). Veintinueve (61.7%) eran hombres. La comorbilidad más frecuente fue la diabetes mellitus en 16 pacientes (34%), seguida de hipertensión (4 pacientes, 8.5%) y VIH / SIDA (3 pacientes, 6.4%). El ISL se incluyó en el régimen de 37 pacientes con una cepa de MDR o tuberculosis resistente a la rifampicina (RR-TB) (75.5%); el resto recibió un ISL debido a una tuberculosis polirresistente o por la presencia de reacciones adversas a medicamentos de primera línea.

Treinta y un pacientes (66%) habían recibido tratamiento para tuberculosis en el pasado, en promedio un tratamiento ( $1.0 \pm 1.0$ ), con un rango de 1 a 4 tratamientos.

El ISL más utilizado fue la amikacina en 33 casos (70.2%), seguida de capreomicina en 14 casos (29.7%); inicialmente se utilizó kanamicina en 2 casos (4.2%). Los pacientes recibieron  $135.4 \pm 54.2$  dosis de inyectables (rango 32-277); la dosis promedio fue de  $907.1 \pm 143.9$  mg (rango 500-1,000 mg). El tiempo para la conversión del cultivo fue de  $83.8 \pm 58.7$  días.

El inyectable se suspendió por conversión de cultivo en 33 casos (70.2%), por disfunción renal en 7 casos (14.8%), por pérdida auditiva grave detectada por audiometría en 4 casos (8.4%) y por síntomas vestibulares en 2 casos (4.2%).

La creatinina basal fue de  $0.72 \pm 0,19$  mg / dL vs. una creatinina final de  $1.15 \pm 1,5$  mg / dL ( $p = 0.56$ ); el BUN basal fue de  $11.4 \pm 4,2$  mg / dL vs. un BUN final de  $15.6 \pm 8,8$  mg / dL ( $p = 0.001$ ). Todos los

valores de la función renal, aunque incrementados ligeramente, todavía se encontraban dentro de rangos normales.

Veintiséis pacientes (55,3%) desarrollaron una pérdida auditiva significativa (> 40 dB); 13 pacientes (27,7%) desarrollaron pérdida auditiva grave o profunda (**Tabla 1**).

**TABLA 1.** Grado de hipoacusia secundaria al uso de ISL

Grado de hipoacusia en decibelios (dB)	Nº de pacientes (%)	Sexo masculino (%)	Forma de presentación	Número de dosis (Promedio y rango)
Moderada (41-55 dB)	7 (14.8%)	(85.7%)	Pulmonar	89.8 (32-174)
Moderadamente grave (56-70 dB),	8 (17%)	(62.5%)	Pulmonar	158.6 (116-227)
Grave (71-90 dB)	9 (19.1%)	(100%)	Pulmonar	118.7 (62-212)
Muy grave (≥ 91 dB)	1 (2.12%)	(0%)	Pulmonar	47

## Discusión

Algo que es muy difícil de cuantificar es el impacto que tiene la disminución de la agudeza auditiva en la calidad de vida de una persona y su capacidad para llevar una vida productiva, incluso cuando la TB-MDR se ha curado<sup>6</sup>.

Nuestros datos muestran que, aunque clínicamente pasa desapercibida, hasta uno de cada cuatro pacientes en tratamiento con ISL desarrollará una pérdida auditiva significativa. Esto fue más notorio en los pacientes, que, debido a su edad, ya habían experimentado algún grado de presbiacusia. En algunos casos, fue necesario mantener el ISL a pesar de la discapacidad auditiva debido a la falta de conversión del cultivo y no tener otros medicamentos eficaces para reemplazarlos.

Aunque el daño renal inducido por los aminoglucósidos suele ser reversible, el daño ototóxico es permanente e irreversible, y puede ocurrir incluso con la administración de unas cuantas dosis en individuos genéticamente predispuestos<sup>7, 8</sup>.

La pérdida de audición causada por los aminoglucósidos se debe a la destrucción selectiva de las células ciliadas de la cóclea, inicialmente en aquellas que detectan los sonidos de alta frecuencia y progresan gradualmente a las de baja frecuencia. Es por eso que inicialmente el paciente o su médico no detectan el daño a menos que se realicen exámenes rutinarios de audiometría<sup>6</sup>. Desafortunadamente, en los países con la mayor carga de MDR-TB (y por lo tanto, con mayor uso de SLI), el equipo de audiometría y el personal capacitado para el monitoreo de la pérdida auditiva rara vez están disponibles<sup>9</sup>.

¿Por qué seguimos usando SLI para el tratamiento de MDR / RR-TB si ahora tenemos nuevos medicamentos más efectivos y menos tóxicos? En primer lugar, las directrices internacionales han recomendado a SLI como un pilar del tratamiento de la TB-MDR / RR (resistente a rifampicina) durante muchos años<sup>10</sup>. Afortunadamente, la OMS ha publicado recientemente una nueva guía para el tratamiento de la TB-RR/MDR sobre los cambios en los regímenes de tratamiento para TB-MDR/RR, que incorporan medicamentos nuevos y reutilizados para un régimen completamente oral; la kanamicina y la capreomicina ya no se recomiendan debido a un mayor riesgo de fracaso del tratamiento y recaída con su uso en regímenes para TB-MDR / RR y recomienda que la amikacina solo debe incluirse para completar un régimen cuando no se pueden administrar medicamentos orales más eficaces y menos tóxicos<sup>2</sup>. En segundo lugar, el costo de estos nuevos medicamentos es mucho mayor en comparación con los medicamentos más antiguos. Sin embargo, como principio de equidad, todos los pacientes con TB-MDR/RR deben tener acceso al tratamiento más efectivo y seguro disponible en la actualidad<sup>11</sup>. Los programas nacionales de tuberculosis (PNT) deben recibir financiamiento de sus gobiernos para fortalecer sus actividades, en este caso específico, para el diagnóstico y tratamiento de MDR / RR-TB (además del financiamiento externo que reciben los países en desarrollo del Fondo Global)<sup>12, 13</sup>.

La OMS reconoce que no será posible adherirse de inmediato a los nuevos estándares de atención en cada país y en cada paciente individual con TB-MDR, pero la planificación estratégica de los países debe comenzar de inmediato para permitir una transición rápida a las nuevas pautas internacionales<sup>2</sup>.

## Conclusión

La pérdida de audición grave es una complicación frecuente, irreversible y ahora innecesaria del tratamiento de TB-MDR/RR, ya que el ISL puede y debe ser sustituido por medicamentos más efectivos y mucho menos tóxicos de acuerdo con las recomendaciones internacionales.

**Conflicto de intereses:** el estudio no recibió financiamiento y no hay conflictos de intereses que declarar.

## Bibliografía

1. Avent ML, Rogers BA, Cheng AC, Paterson DL. Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity. *Intern Med J* 2011; 41 (6): 441-9.
2. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Bogardus ST, Yueh B, Shekelle PG. Screening and Management of Adult Hearing Loss in Primary Care. *Clinical Applications. JAMA* 2003; 289 (15): 1986-90.
4. Villa-Ramos C, Laniado-Laborín R, Ocegüera-Palao L. Primary drug resistance in a region with high burden of tuberculosis. A critical problem. *Salud Pública Mex* 2015; 57 (2): 177-9.
5. American Speech-Language-Hearing Association. Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. *ASHA* 1994; 36(Suppl 12): 11-9.
6. Reuter A, Tisile P, von Delft D, et al. The devil we know: is the use of injectable agents for the treatment of MDR-TB justified? *Int J Tuberc Lung Dis* 2017; 21 (11): 1114-26.
7. Huth ME, Ricci AJ, Cheng AG. Mechanisms of Aminoglycoside Ototoxicity and Targets of Hair Cell Protection. *Int J Otolaryngol* 2011; 2011:937861. doi: 10.1155/2011/937861.
8. Bitner-Glindzicz M, Rahman S. Ototoxicity caused by aminoglycosides. Is severe and permanent in genetically susceptible people. *BMJ* 2007; 335 (7624): 784-5.
9. Duggal P, Sarkar M. Audiologic monitoring of multi-drug resistant tuberculosis patients on aminoglycoside treatment with long term follow-up. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders* 2007; 7: 5
10. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. WHO/HTM/TB/2016.04.
11. Laniado-Laborín R, Palmero DJ, Caminero-Luna JA. Diagnosis and Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Developed and Developing Countries: Finally, Towards Equality? *Curr Resp Med Rev.* 2012; 8: 464-74.
12. Floyd K, Pantoja A. Financial resources required for tuberculosis control to achieve global targets set for 2015. *Bull World Health Org.* 2008; 86: 568-76.
13. Chapple W, Katz AR, Li D. Associations between national tuberculosis program budgets and tuberculosis outcomes: an ecological study. *Pan African Med J* 2012; 12: 66.