

Original

## La diabetes se asocia con reacciones adversas graves en la tuberculosis multirresistente



Marcela Muñoz-Torrigo<sup>a</sup>, José Caminero-Luna<sup>b</sup>, Giovanni Battista Migliori<sup>c,\*</sup>, Lia D'Ambrosio<sup>c,d</sup>, José Luis Carrillo-Alduenda<sup>e</sup>, Héctor Villareal-Velarde<sup>a</sup>, Alfredo Torres-Cruz<sup>a</sup>, Héctor Flores-Vergara<sup>a</sup>, Dina Martínez-Mendoza<sup>a</sup>, Cecilia García-Sancho<sup>f</sup>, Rosella Centis<sup>c</sup>, Miguel Ángel Salazar-Lezama<sup>a</sup> y Rogelio Pérez-Padilla<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Clínica de Tuberculosis, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México (INER), Ciudad de México, México

<sup>b</sup> Departamento de Neumología, Hospital Universitario de Gran Canaria «Dr. Negrín», Las Palmas, Canarias, España

<sup>c</sup> WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases, Maugeri Institute, IRCCS, Tradate, Italia

<sup>d</sup> Public Health Consulting Group, Lugano, Suiza

<sup>e</sup> Clínica del Sueño, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México (INER), Ciudad de México, México

<sup>f</sup> Departamento de Epidemiología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México (INER), Ciudad de México, México

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 3 de agosto de 2016

Aceptado el 26 de octubre de 2016

On-line el 11 de enero de 2017

#### Palabras clave:

Tuberculosis  
Tuberculosis multirresistente  
Diabetes mellitus  
Reacciones adversas  
México

### RESUMEN

**Introducción:** La diabetes mellitus (DM), una enfermedad muy frecuente en México, es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de tuberculosis (TB). Sin embargo, se desconoce en qué medida la DM predispone al desarrollo de reacciones adversas (RA) a los fármacos anti-tuberculosis y/o si predispone a un peor resultado en pacientes con TB multirresistente (TB-MR) y TB extremadamente resistente (TB-XR). El objetivo principal de este estudio fue describir los resultados del tratamiento anti-tuberculosis, el impacto de la DM y la prevalencia de RA en una cohorte de pacientes con TB pulmonar MR/XR tratados en el centro de referencia nacional para TB, en la Ciudad de México.

**Resultados:** Entre 2010 y 2015 se incluyeron 90 pacientes —73 con TB-MR (81,1%), 11 con TB pre-XR (12,2%) y 6 (6,7%) con TB-XR—, 49 (54,4%) de los cuales tenían DM y 3 con co-infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (3,3%). El diagnóstico se realizó mediante cultivo y pruebas de fármaco-sensibilidad (PFS) en el 98% de los pacientes y mediante prueba molecular en un caso. La presencia de DM se asoció con un mayor riesgo de RA graves, tales como nefrotoxicidad (odds ratio [OR]=6,5; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,9-21,8) e hipotiroidismo (OR = 8,8; IC 95%: 1,8-54,2), aunque no con peor resultado del tratamiento.

**Conclusiones:** Nuestros datos sugieren que la DM no tiene un impacto sobre los resultados del tratamiento anti-tuberculosis de segunda línea, pero los pacientes con DM tienen mayor riesgo de presentar RA graves secundarias al tratamiento, tales como nefrotoxicidad e hipotiroidismo.

© 2016 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Diabetes is Associated with Severe Adverse Events in Multidrug-Resistant Tuberculosis

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Tuberculosis  
Multidrug-resistant tuberculosis  
Diabetes mellitus  
Adverse events  
Mexico

**Introduction:** Diabetes mellitus (DM), a very common disease in Mexico, is a well-known risk factor for tuberculosis (TB). However, it is not known by which extent DM predisposes to adverse events (AE) to anti-TB drugs and/or to worse outcomes in patients with multidrug-resistant (MDR-TB) and extensively drug-resistant TB (XDR-TB). The main objective of this study was to describe the outcomes of TB treatment, the impact of DM and the prevalence of AE in a cohort of patients with MDR-/XDR pulmonary TB treated at the national TB referral centre in Mexico City.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [giovannibattista.migliori@fsm.it](mailto:giovannibattista.migliori@fsm.it) (G.B. Migliori).

**Results:** Ninety patients were enrolled between 2010 and 2015: 73 with MDR-TB (81.1%), 11 with pre-XDR-TB (12.2%) and 6 (6.7%) with XDR-TB, including 49 (54.4%) with DM, and 3 with Human Immunodeficiency Virus (HIV) co-infection (3.3%). In 98% of patients, diagnosis was made by culture and drug susceptibility testing, while in a single case the diagnosis was made by a molecular test. The presence of DM was associated with an increased risk of serious drug-related AEs, such as nephrotoxicity (Odds Ratio [OR]=6.5; 95% Confidence Interval [95% CI]: 1.9–21.8) and hypothyroidism (OR=8.8; 95% CI: 1.8–54.2), but not for a worse outcome.

**Conclusions:** Our data suggest that DM does not impact second-line TB treatment outcomes, but patients with DM have a higher risk of developing serious AEs to drug-resistant TB treatment, such as nephrotoxicity and hypothyroidism.

© 2016 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La región de las Américas representa menos del 10% de los casos de tuberculosis (TB) en todo el mundo, la morbilidad por TB más baja a nivel mundial;<sup>1</sup> sin embargo, la prevalencia de diabetes mellitus (DM) en esta región es una de las más altas: el 11,4% según la Federación Internacional de Diabetes<sup>2</sup>. La DM es un factor de riesgo conocido de desarrollar TB (incrementa el riesgo entre 2 y 4 veces), dependiendo de la población<sup>3</sup>.

Se ha comunicado que, en México, los casos de TB han tendido a decrecer durante la última década; no obstante, también ha habido un aumento persistente de los casos de TB multirresistente (TB-MR; cepa de *Mycobacterium tuberculosis* resistente como mínimo a la isoniazida y a la rifampicina)<sup>4</sup> y TB extremadamente resistente (TB-XR) (cepa MR con resistencia adicional a una fluoroquinolona y, al menos, a un fármaco inyectable de segunda línea)<sup>5</sup>.

México se enfrenta a un aumento global de los casos de DM, del 5,8% en 2000 al 9,2% en 2012<sup>6</sup>. Hasta la fecha, no se ha aclarado en qué grado la DM predispone a que los pacientes con TB-MR evolucionen peor y/o presenten reacciones adversas (RA) a los fármacos anti-tuberculosis.

Así, el objetivo principal de este estudio fue describir los resultados del tratamiento de la TB, el impacto de la DM y la prevalencia de RA en una cohorte de pacientes con TB pulmonar MR/XR tratados en el centro de referencia nacional de TB, en la Ciudad de México.

## Métodos

El estudio se llevó a cabo en el marco de un proyecto cooperativo en el que participaron el Programa Nacional Mexicano de Tuberculosis, el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) de la Ciudad de México, la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) y la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias (ERS) (proyecto SinTB de la ERS/ALAT).

El INER, como centro de referencia nacional de TB, atiende mayoritariamente a pacientes no asegurados de varios estados del país, la mayoría de los cuales son de la Ciudad de México y estados cercanos.

Éste es un estudio retrospectivo, se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con TB pulmonar resistente atendidos en la clínica de tuberculosis del INER, por lo que no fue necesario obtener ninguna aprobación especial del comité ético de la institución.

No se realizó ninguna intervención y se garantizó la confidencialidad.

En México, solo se realiza cultivo y pruebas fármaco-sensibilidad (PFS) a los pacientes en los que se sospecha TB resistente, p. ej., habitualmente en pacientes previamente tratados.

Los cultivos para micobacterias y PFS se efectúan en laboratorios de referencia nacionales, incluyendo el laboratorio de

microbiología clínica del INER (que pertenece a la red de laboratorios de referencia de la Organización Mundial de la Salud [OMS]).

Todas las muestras pulmonares se descontaminaron por el método de Petroff modificado y se realizó el cultivo en medio sólido (Lowenstein Jensen) y líquido a través del sistema BACTEC-960 Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT). Las micobacterias se identificaron por métodos moleculares y las PFS se realizaron con las siguientes concentraciones: isoniazida (0,1 µg/ml y 0,4 µg/ml); rifampicina (1,0 µg/ml); etambutol (5,0 µg/ml); estreptomina (1,0 µg/ml) y pirazinamida (100,0 µg/ml).

Después del año 2013, en todas las cepas resistentes al menos a rifampicina (TB-RR) también se realizaron PFS a los siguientes fármacos de segunda línea: amikacina (1,0 µg/ml); kanamicina (2,5 µg/ml); ofloxacino (2,0 µg/ml) y etionamida (5,0 µg/ml), lo que previamente solo se realizaba en caso de solicitud previa y de disponer de este recurso.

Una vez establecido el diagnóstico de TB-RR o TB-MR, un neumólogo evaluó a todos los pacientes, prestando especial atención a los antecedentes de tratamiento anti-tuberculosis y a la presencia de otras comorbilidades, tales como DM, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) e insuficiencia renal crónica. Como parte de la evaluación rutinaria de estos pacientes, se les realizó análisis de sangre antes del tratamiento o durante la primera semana del mismo. En los pacientes sin antecedente conocido de DM, se definió DM como una glucemia basal > 126 mg/dl; en los pacientes con antecedentes de DM, también se evaluó el tiempo de evolución y el tipo de tratamiento. Se realizaron biometría hemática, química sanguínea, determinación de hemoglobina glicosilada (hbA1c) y de Hormona estimulante de tiroides (TSH) al inicio y al final del tratamiento.

Durante la estancia intrahospitalaria, se ofreció a todos los pacientes la colocación de un catéter venoso central para la administración intravenosa (i.v.) del fármaco parenteral (catéter venoso central estándar de doble luz 7 Fr, Arrow International o un catéter central de inserción periférica de doble luz 5 Fr Groshong, BARD Access Systems, Inc.). Tras el alta hospitalaria (una media de 2 semanas), los pacientes recibieron el tratamiento estrictamente supervisado por el personal de salud en centros de atención primaria (CAP)<sup>7,8</sup>.

Durante la fase intensiva del tratamiento se hizo un seguimiento mensual y, posteriormente, cada 2 meses hasta la finalización del tratamiento (20–24 meses). En todas las visitas se solicitaron análisis de sangre para evaluar las RA y realizó cultivo de expectoración para monitorización del tratamiento. Las PFS solo se repitieron en caso de no observar conversión del cultivo tras 6 meses de tratamiento. Todas las pautas terapéuticas fueron individualizadas y se diseñaron basándose en las guías de la OMS y la guía mexicana<sup>9–12</sup>, la historia de tratamientos anti-tuberculosis previos del paciente y en los resultados del cultivo y PFS. Los esquemas de tratamiento incluyeron 4 fármacos activos, como mínimo. Consideramos que un fármaco era activo de acuerdo con el reporte de PFS, y evidencia

de que el paciente no había recibido el mismo durante 30 días o más. Todos los regímenes de tratamiento incluyeron como mínimo una fluoroquinolona (ofloxacino, levofloxacino o moxifloxacino), un fármaco inyectable de segunda línea (amikacina, kanamicina o capreomicina) y, finalmente, fármacos del antiguo grupo 4 de la clasificación de la OMS<sup>13-15</sup>, (protionamida, cicloserina, ácido para-aminosalicílico [PAS]) o, en caso de ser necesario, fármacos del grupo 5<sup>16</sup> (linezolid, amoxicilina/ácido clavulánico, isoniazida a dosis altas). Cada uno de los fármacos se prescribió de acuerdo con el peso corporal del paciente y con la presencia de comorbilidades, como DM, insuficiencia renal crónica o antecedente de patologías neurológicas o psiquiátricas. El Programa Nacional de Tuberculosis (PNT) proporcionó todos los fármacos, y se administraron de lunes a sábado en los CAP. Todos los pacientes recibieron piridoxina (200 mg, como mínimo) y solo se administraron otros fármacos complementarios en caso de ser necesario.

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis bivariado con las variables categóricas o numéricas, según su distribución. Las variables que mostraron asociaciones significativas con las RA o desenlaces se tomaron en consideración para el análisis de regresión logística multivariado, que incluyó edad, sexo, co-infección por VIH, hipertensión arterial, malnutrición y alcoholismo. Todos los análisis se efectuaron mediante la versión 9.0 del software estadístico STATA (StataCorp LP, College Station, TX, EE. UU.).

### Resultados

Entre 2010 y 2015, identificamos 90 pacientes con TB pulmonar resistente: en 73 de ellos (81,1%) se identificó TB-RR (un caso) o TB-MR (72 casos); en 11 (12,2%) se diagnosticó TB pre-XR (10 muestras con TB-MR y resistencia adicional a una fluoroquinolona y uno con resistencia adicional a un fármaco inyectable de segunda línea), y en 6 (6,7%) pacientes se identificó TB-XR. En 89 pacientes el diagnóstico se estableció mediante cultivo y en un caso el diagnóstico se realizó solo mediante Xpert<sup>®</sup> MTB/RIF que demostró M. tuberculosis RR, y no se pudo obtener muestra para cultivo y PFS. Debido a la limitada disponibilidad de PFS a fármacos de segunda línea en México, solo fue posible evaluar el perfil de resistencia a segunda línea en 71/90 (79%) pacientes. Solo 8 de los 90 (9%) pacientes tenían antecedente de tratamiento previo (5 de los cuales eran contactos cercanos de pacientes con TB-MR), los 82 restantes tenían antecedente de tratamiento previo. En la **tabla 1** se muestran las características generales de los pacientes diabéticos y los no diabéticos. El patrón de resistencia fue similar en ambos grupos.

En el momento de redactar este reporte, en la cohorte se incluyeron solo 77/90 pacientes. Trece pacientes (6 MR, 4 pre-XR y 3 XR) fueron excluidos del análisis final porque rechazaron el tratamiento, solicitaron ser transferidos a otro programa, fallecieron o se perdió el seguimiento antes de completar al menos un mes de tratamiento; 21/77 (27,3%) pacientes aún están en tratamiento (11 diabéticos y 10 no diabéticos).

### Resultados del tratamiento

De los 56 pacientes que finalizaron el tratamiento, 33/56 (59%) cumplieron criterios de curación según la definición de la OMS<sup>12</sup>, 4/56 (7,1%) completaron el tratamiento y en 2/56 (3,6%) el tratamiento fracasó. Siete pacientes abandonaron el tratamiento a pesar de la recomendación de continuarlo (7/56; 12,5%). Diez de los 56 (18%) pacientes fallecieron durante el tratamiento; si bien la TB fue la causa directa del fallecimiento de 5 de ellos, los 5 restantes fallecieron por otras causas (complicaciones agudas de la

**Tabla 1**

Características generales de los pacientes con tuberculosis (TB) con o sin diabetes mellitus (DM)

Característica	DM (n = 49)	Sin DM (n = 41)	Valor de p
Varones	31 (63%)	25 (61%)	0,8
Edad, años	49,5 (± 11,4)	36,4 (± 14,1)	<0,0001
Peso (kg) al inicio	60,1 (± 14,9)	51,7 (± 12,2)	0,003
IMC, kg/m <sup>2</sup>	23,3 (± 4,1)	19,3 (± 3,9)	<0,0001
Peso (kg) al final <sup>a</sup>	67,5 (± 15,8)	56,3 (± 12,2)	0,008
Hipertensión arterial <sup>b</sup>	13 (27,1%)	2 (5,0%)	0,005
Insuficiencia renal crónica	11 (23,4%)	0	0,001
Número de tratamientos previos <sup>c</sup>	1,7 (± 0,9)	1,7 (± 1,0)	0,9
0	4 (8,2%)	4 (9,5%)	0,8
1	18 (36,7%)	15 (35,7%)	0,1
2	15 (30,6%)	14 (34,7%)	0,7
≥ 3	12 (24,5%)	8 (19,1%)	0,6
Infección por VIH	1 (2,0%)	2 (4,8%)	0,5
Albúmina (g/dl)	3,1 (± 0,6)	3,4 (± 0,8)	0,05
Hemoglobina (g/dl)	12,3 (± 2,7)	12,6 (2,2)	0,5
Urea (mg/dl)	28,8 (± 17,2)	19,6 (± 7,3)	0,004
Creatinina (mg/dl)	0,8 (± 0,4)	0,7 (± 0,2)	0,04
TSH	2,6 (± 1,8)	2,3 (± 1,7)	0,6
Tipo de resistencia			
MR <sup>d</sup>	39 (79,6%)	34 (83%)	0,7
Pre-XR	6 (12,2%)	5 (12,2%)	0,1
XR	4 (8,2%)	2 (4,9%)	0,5
Número de fármacos con resistencia <sup>e</sup>	3,6 (± 1,7)	4,1 (± 1,6)	0,1
Fase intensiva (meses) <sup>e</sup>	6,5 (± 1,3)	7,6 (± 1,4)	0,006
Duración del tratamiento (meses) <sup>e</sup>	23,5 (± 2,7)	24,1 (± 1,9)	0,5
Resultados (n = 56) <sup>f</sup>			
Curación	15/32 (46,9%)	18/24 (75%)	0,054
tratamiento completado	3/32 (9,4%)	1/24 (4,2%)	0,6
Pérdida de seguimiento	5/32 (15,6%)	2/24 (8,3%)	0,7
Fracaso terapéutico	2/32 (6,3%)	0	0,5
Muerte	7/32 (21,9%)	3/24 (12,5%)	0,5

Los valores se expresan en media (± desviación estándar [DE]).

DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; MR: multiresistente; Pre-XR: pre-extremadamente resistente; XR: extremadamente resistente; TSH: hormona estimuladora del tiroides; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

<sup>a</sup> Solo incluye a los pacientes que como mínimo finalizaron la fase intensiva del tratamiento (n = 48).

<sup>b</sup> Se definió Hipertensión arterial como: diagnóstico previo o presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, o ambas en determinaciones repetidas.

<sup>c</sup> Tres pacientes tenían antecedente de fracaso a un tratamiento de segunda línea.

<sup>d</sup> Incluye un paciente con diagnóstico de TB-RR por reporte de Xpert MTB/RIF.

<sup>e</sup> Solo incluye a los pacientes con MR y pre-XR (27 pacientes con DM y 25 sin DM).

Los valores de p se estimaron mediante la prueba para grupos independientes para las variables continuas, la prueba de  $\chi^2$  para las variables categóricas<sup>f</sup> y la prueba exacta de Fisher cuando el tamaño de la muestra era pequeño.

DM, neumonía adquirida en la comunidad, sobredosis de heroína y accidente cerebrovascular en 2 casos). En total, 37/56 (66,1%) pacientes tuvieron éxito terapéutico (curación mas tratamiento completado). Al comparar los resultados de los pacientes diabéticos con los de los no diabéticos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (**tabla 1**), aunque el porcentaje de curación fue ligeramente mayor en los pacientes no diabéticos, en comparación con los diabéticos (p = 0,054 por la prueba exacta de Fisher).

### Efecto de la diabetes

Como era esperado en esta población, la comorbilidad más frecuente fue la DM. En la **tabla 1** se comparan los 49/90 (54,4%) pacientes diabéticos con los 41/90 (45,5%) no diabéticos. El análisis bivariado demostró una asociación positiva entre la hipertensión

**Tabla 2**  
Frecuencia de reacciones adversas en pacientes con tuberculosis multirresistente diabéticos y no diabéticos

Reacción adversa	DM n (%)	Sin DM n (%)	OR (IC 95%)	Valor de p
Trastornos psiquiátricos	7/38 (18)	6/31 (19)	0,9 (0,3-3,4)	0,9
Hipotiroidismo <sup>a</sup>	15/27 (55,6)	3/24 (12,5)	8,8 (1,8-54,2)	0,001
Nefrotoxicidad	28/38 (73,7)	9/30 (30,0)	6,5 (1,9-21,8)	0,0003
Ototoxicidad posterior	13/23 (56,5)	8/25 (32,0)	2,8 (0,8-10,6)	0,08
Reacciones alérgicas	4/38 (10)	2/31 (6,5%)	1,6 (0,2-18,0)	0,6
Complicaciones del catéter venoso central	11/27 (40,7)	5/18 (27,8)	1,8 (0,4-8,2)	0,4

Algunos pacientes pudieron haber presentado más de una reacción adversa.

DM: diabetes mellitus; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

<sup>a</sup> Tres pacientes presentaban hipotiroidismo subclínico previo al inicio del tratamiento.

arterial y la DM ( $p=0,0001$ ) y la insuficiencia renal crónica ( $p=0,006$ ). Sin embargo, estas asociaciones no se mantuvieron tras ajustar las variables según edad y sexo. La edad, el peso y el índice de masa corporal (IMC) fueron mayores en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos ( $p<0,001$ ).

Los parámetros analíticos en los que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes diabéticos y los no diabéticos fueron la urea, creatinina y, por supuesto, los niveles de glucosa (tabla 1).

Entre los pacientes con historia de DM, el tiempo de evolución promedio fue de 11,7 años ( $\pm 6,7$  años); en 3 pacientes se realizó el diagnóstico al momento en el que se identificó como caso de TB resistente, y la concentración de hemoglobina glucosilada media fue de 9,5% ( $\pm 2,1$ ). Se prescribió insulina a 42/49 (86%) pacientes, a pesar de lo cual el control glucémico fue irregular en la fase postratamiento (glucemia basal  $> 126$  mg/dl). La media de glucosa sérica al final del tratamiento entre los pacientes que ya lo concluyeron y los que al menos concluyeron la fase intensiva fue de 175,3 ( $\pm 84,3$ ), y la hemoglobina glucosilada fue de 8,8% ( $\pm 2,3$ ), aunque esta última no se pudo analizar en todos los pacientes. No se observaron cambios estadísticamente significativos en las concentraciones de glucosa y Hb glicada al inicio y final del tratamiento ( $p=0,17$  y  $p=0,72$ , respectivamente). El aumento de peso fue ligeramente mayor en los pacientes diabéticos respecto a los no diabéticos, pero sin observarse diferencias estadísticamente significativas: 6,0 kg ( $\pm 8,5$ ) frente a 4,6 kg ( $\pm 5,3$ ), respectivamente ( $p=0,51$ ).

Aunque los regímenes de tratamiento no fueron exactamente iguales en todos los pacientes, el diseño de los mismos se realizó de acuerdo a los protocolos de la OMS<sup>10-12</sup> y la guía local<sup>4</sup>. Las pautas terapéuticas incluían una media de 6 fármacos y no hubo diferencias dependiendo de la presencia o ausencia de DM. Los fármacos empleados fueron los siguientes: ofloxacino (12), levofloxacino (51), moxifloxacino (14), amikacina (36), kanamicina (4), capreomicina (37), protionamida (67), cicloserina (62) y PAS (15). Las duraciones de la fase intensiva y del tratamiento completo fueron similares en los pacientes diabéticos y no diabéticos (tabla 1).

El tiempo hasta la negativización (conversión bacteriológica) del cultivo de expectoración fue más prolongado en los pacientes no diabéticos ( $78,3 \pm 34,4$  días) que en los diabéticos ( $51,1 \pm 25,7$  días), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística ( $p=0,06$ ).

#### Reacciones adversas

La RA más frecuente fue la intolerancia digestiva. Todos los pacientes refirieron cierto grado de malestar epigástrico, náuseas y/o vómitos incluidos, después de la toma del tratamiento, pero estos síntomas se pudieron controlar con facilidad y no se observaron diferencias entre los pacientes diabéticos y los no

diabéticos. Al comparar a los pacientes con y sin DM, la nefrotoxicidad (aumento de la creatinina sérica  $\geq 0,5$  mg/dl [ $\geq 0,3$  mg/dl después de 2013]) y el hipotiroidismo (TSH  $\geq 10$   $\mu$ g/dl o TSH 4,5-10  $\mu$ g/dl en presencia de síntomas y/o bocio) fueron significativamente más frecuentes en el grupo de pacientes diabéticos (tabla 2). Asimismo, entre los pacientes con DM hubo más casos de ototoxicidad (56% frente al 32% en pacientes no diabéticos; odds ratio [OR]=2,8; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,8-10,6), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Se documentaron trastornos psiquiátricos evaluados por un psiquiatra (ansiedad, ataques de pánico, intento suicida, depresión, psicosis) en 13 (17%) pacientes, lo que obligó a suspender la cicloserina en 3 casos, y no se observaron diferencias entre los pacientes con y sin DM. Observamos 6 reacciones alérgicas, incluido un caso de síndrome DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) relacionado con levofloxacino. A pesar de los esfuerzos realizados para mejorar la tolerancia al tratamiento, la gravedad de las RA obligó a suspender el tratamiento de 7 pacientes (6 pacientes diabéticos y uno no diabético;  $p=0,08$ ).

Sesenta pacientes aceptaron la colocación de un catéter venoso central para recibir el fármaco parenteral. Las RA secundarias al uso de un catéter central más frecuentes fueron: infección en el sitio de inserción, retirada accidental, rotura de las vías y trombosis del catéter. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes diabéticos y los no diabéticos (tabla 2).

Realizamos un análisis multivariado de algunas RA y de una combinación de las reacciones que requirieron la interrupción del tratamiento o la administración de tratamiento adicional (nefrotoxicidad, hipotiroidismo, ototoxicidad o trastornos psiquiátricos). El sexo masculino parece constituir un factor de riesgo de RA (OR=4,9; IC 95%: 1,7-14), y la DM continuó siendo un factor de riesgo (OR=3,7; IC 95%: 1,2-11,7) incluso tras ajustarla según sexo, edad, hipertensión, VIH y alcoholismo (tabla 3). También realizamos un análisis multivariado agrupando los desenlaces negativos (pérdida de seguimiento, muerte y fracaso) y positivos (curación y

**Tabla 3**

Asociación de las reacciones adversas graves<sup>a</sup> (nefrotoxicidad, hipotiroidismo, ototoxicidad y trastornos psiquiátricos) con la diabetes mellitus y otras características de los pacientes, de acuerdo con los resultados del análisis multivariante

	OR ajustado	IC 95%	Valor de p
DM	3,8	1,2-11,7	0,022 <sup>*</sup>
Sexo	4,9	1,7-13,0	0,003 <sup>*</sup>
Edad	1,0	0,9-1,0	0,7
Hipertensión arterial	1,2	0,3-5,0	0,8
Malnutrición	2,6	0,8-8,8	0,1
Abuso de alcohol	0,8	0,1-5,2	0,8

DM: diabetes mellitus; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

<sup>a</sup> Reacciones adversas que requirieron la interrupción del tratamiento o la administración de tratamiento adicional.

<sup>\*</sup>  $p<0,005$ .

finalización del tratamiento) y, tras ajustarlos a las mismas variables, la DM no tuvo ningún impacto (OR = 2,0; IC 95%: 0,5–8,2).

## Discusión

El objetivo de este estudio fue describir los resultados del tratamiento de la TB, el impacto de la DM y la prevalencia de RA en una cohorte de pacientes con TB pulmonar MR/XR tratados en el centro de referencia nacional de México. Los resultados principales del estudio sugieren lo siguiente: a) en nuestra cohorte de pacientes con TB resistente, la prevalencia de DM es elevada (54,4%); b) los resultados terapéuticos fueron exitosos de forma similar en pacientes diabéticos y no diabéticos, con una tasa global de éxito del 66,1% (37/56), y c) las RA al tratamiento anti-tuberculosis fueron más frecuentes y graves en los pacientes diabéticos.

En México, la prevalencia de TB resistente se ha incrementado a lo largo de los últimos 10 años<sup>5</sup>. Según la encuesta más reciente, el 2,8% (IC 95%: 1,9–4) de todos los casos de TB son resistentes a isoniazida y rifampicina<sup>17</sup>. Desafortunadamente, como ocurre en otros programas latinoamericanos<sup>18</sup>, las notificaciones subestiman la cifra real de casos de TB-MR, puesto que no se realiza cultivo y PFS de rutina en todos los casos de TB.

La DM es un factor determinante conocido de resultados negativos en pacientes con TB, y se ha asociado a mayor riesgo de fracaso del tratamiento primario en casos de TB pulmonar de novo y/o sensibles a todos los fármacos de primera línea<sup>6,19</sup>. En nuestra población, el 54,4% de los pacientes con TB-MR eran diabéticos y entre los casos nuevos no observamos diferencias en la prevalencia de TB-MR (8,2 vs. 9,5%;  $p = 0,07$ ; tabla 1).

En México, la elevada prevalencia de DM en la población general se refleja en los casos de TB, en los que la prevalencia de DM es más alta que en otras cohortes. Nuestros resultados no son ni siquiera comparables con los de pacientes con TB no MR: en Malasia, donde la DM también es frecuente, la prevalencia de DM entre los pacientes con TB fue del 26,7% (338/1.267 pacientes)<sup>20</sup>. En un estudio efectuado en EE. UU., 42 (14%) de 297 pacientes con TB eran diabéticos, y el OR de muerte de los pacientes con DM fue de 6,5 (IC 95%: 1,1–38,0;  $p = 0,039$ )<sup>21</sup>. Por otro lado, por motivos que se desconocen, en un estudio reciente realizado en Brasil se comunicó una mortalidad reducida en pacientes con TB diabéticos, en comparación con los no diabéticos (OR = 0,69; IC 95%: 0,49–0,96;  $p = 0,03$ )<sup>22</sup>.

A pesar de que existen pruebas sólidas del efecto de la DM sobre el desarrollo de la TB, este efecto varía dependiendo de la población estudiada, por lo que son necesarios más estudios de investigación.

La DM tipo 2 se ha asociado con mayor riesgo de TB-MR; en una cohorte de pacientes con TB y DM, mayor control de la indigencia, VIH, y tratamiento estrictamente supervisado, se calculó que el grupo de pacientes con DM presentaba un riesgo relativo de TB-MR de 8,6 (IC 95%: 3,1–23,6), en comparación con el grupo control (TB)<sup>23</sup>, pero dicho riesgo no se ha observado de forma sistemática en los diferentes estudios. En México, Jiménez-Corona et al. comunicaron que el riesgo de recurrencia de la TB era mayor en pacientes diabéticos (hazard ratio [HR] = 1,8; IC 95%: 1,1–2,8;  $p < 0,05$ )<sup>24</sup> y mediante genotipificación, los autores demostraron que la mayoría de segundos episodios en los pacientes diabéticos estaban causados por la misma bacteria, aunque no quedó claro si presentaban resistencia adquirida<sup>24</sup>.

A nivel de programa, el uso de la combinación fija de fármacos en los casos nuevos de TB ha contribuido a mejorar el cumplimiento terapéutico. Sin embargo, esto podría no ser totalmente adecuado para los pacientes diabéticos, debido a las variaciones en la farmacocinética de los fármacos anti-tuberculosis que se observa en esta población. En diferentes estudios se han descrito concentraciones séricas reducidas de rifampicina y de isoniazida<sup>25,26</sup>, lo que sugiere

la necesidad de prescribir estos fármacos según el peso corporal, ya que los pacientes con DM suelen presentar IMC más altos. Esto podría explicar los resultados negativos y la mayor prevalencia de TB resistente en este grupo de pacientes. En nuestra cohorte de pacientes con TB-MR y DM, todos los pacientes recibieron fármacos de segunda línea por separado y a dosis ajustadas a su peso corporal<sup>4,10,11</sup>, pero no se determinaron las concentraciones séricas de los fármacos para confirmar que los ajustes de dosis eran adecuados.

Por lo que sabemos, se trata del primer estudio que ha comparado las RA en una cohorte de pacientes con TB-MR con y sin DM. El tratamiento de la TB-MR requiere el uso de varios fármacos, con un riesgo elevado de RA, algunas de ellas irreversibles, como la neuropatía o la ototoxicidad. En nuestra cohorte, la gravedad de las RA fue variable, de gastritis leve a síndrome de DRESS potencialmente mortal, e incluyó alteraciones permanentes, como la hipoacusia asociada a aminoglucósidos. Como ya se ha mencionado<sup>27</sup>, las RA fueron frecuentes y, de acuerdo con nuestros datos, más frecuentes en los pacientes diabéticos (tabla 2), en particular la nefrotoxicidad, el hipotiroidismo y, posiblemente, la ototoxicidad ( $p = 0,08$ ), lo que probablemente se deba al bajo número de pacientes incluidos. Aunque a lo largo del tratamiento de segunda línea intentamos mejorar el control glucémico, las concentraciones de hemoglobina glucosilada al inicio y al final del tratamiento fueron mayores a lo esperado. Esto predispone claramente al desarrollo de complicaciones sistémicas crónicas y, por tanto, a presentar RA a los fármacos anti-tuberculosis<sup>28</sup>.

Antes de 2010, el tratamiento de la TB-MR en México estaba limitado por la falta de fármacos de segunda línea. Estos fármacos solo podían obtenerse en la frontera entre Estados Unidos y México (donde se ha comunicado una alta incidencia de DM en pacientes mexicanos y mexico-americanos)<sup>29</sup>, bajo supervisión de las autoridades norteamericanas<sup>30,31</sup>. A pesar de las limitaciones económicas y programáticas que ha encontrado el PNT en México, en nuestra cohorte, el éxito terapéutico (37/56; 66,1%) es ligeramente superior al descrito en diferentes metaanálisis<sup>32–35</sup>. Aunque los tratamientos se administraron en los CAP, el centro de referencia los supervisó regularmente, lo que podría explicar que la tasa de curación fuese ligeramente superior. No observamos diferencias en los resultados terapéuticos entre pacientes diabéticos y no diabéticos, aunque la tasa de curación parece ser ligeramente mayor en los pacientes no diabéticos ( $p = 0,054$ ).

La Norma Oficial Mexicana<sup>36</sup> para el tratamiento de la TB solo recomienda cultivo y PFS en aquellos pacientes en los que se sospecha tuberculosis por cepas resistentes; la norma considera que la DM es un factor de riesgo de TB resistente, pero únicamente en las zonas donde la incidencia de DM es alta. Sin embargo, no está claro si el aumento de la prevalencia de TB-MR es debido al diagnóstico tardío de la MR o a cambios en la farmacocinética de los fármacos de primera línea inducidos por la DM. Actualmente, el programa mexicano de TB está considerando la posibilidad de cultivos y PFS en todos los casos de TB. Aunque el coste de este enfoque diagnóstico es alto, los tratamientos de segunda línea todavía son más caros y se asocian a mayor discapacidad de los pacientes y a tasas de éxito más bajas<sup>37,38</sup>. Finalmente, debemos señalar la importancia de asegurar un control glucémico estricto de los pacientes diabéticos y de reforzar la detección precoz de la TB y DM, como se recomienda en la Norma Mexicana actualizada de 2013<sup>36</sup>. Nuestro estudio presenta algunas limitaciones, que incluyen su carácter retrospectivo, el tamaño relativamente pequeño de la muestra, la imposibilidad de realizar PFS a fármacos de segunda línea en todas las muestras y la dificultad para garantizar el cumplimiento de la monitorización audiológica y analítica de los pacientes. Pese a las limitaciones de recursos disponibles, los resultados son esperanzadores y podrían aplicarse a otros países de medianos ingresos.

## Conclusiones

La DM es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de tuberculosis y de TB-MR. Aunque los pacientes con diabetes y TB-MR tienen un mayor riesgo de toxicidad por el tratamiento (nefrototoxicidad o hipotiroidismo) si se tratan de forma adecuada, los resultados son similares a los de los pacientes no diabéticos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. WHO/HTM/TB/2015.22. Geneva: World Health Organization; 2015.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th ed.; 2015 [consultado 2 Ago 2016]. Disponible en: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)
- Jeong C, Murray M. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. 2008;5:e152, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0050152>.
- Secretaría de Salud de México. Guía para la atención de personas con tuberculosis resistente a fármacos. Ciudad de México; 2010.
- Plataforma Única de Información/SUIVE/DGE/SS 2012- 06/06/2013 DGIS CUBOS 2011 [consultado 2 Ago 2016]. Disponible en: <https://www.sinave.gob.mx>
- Delgado-Sánchez G, García-García L, Castellanos-Joya M, Cruz-Hervert P, Ferreyra-Reyes L, Ferreira-Guerrero E, et al. Association of Pulmonary Tuberculosis and Diabetes in Mexico: Analysis of the National Tuberculosis Registry 2000-2012. *PLoS One*. 2015;10:e0129312, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0129312>, eCollection 2015.
- TB CARE I. International standards for tuberculosis care, Edition 3. TB CARE I, The Hague; 2014.
- Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar I, Ibraim E, Caminero JA, de Vries G, et al. European Union standards for tuberculosis care. *Eur Respir J*. 2012;39:807–19.
- Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:621–9.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency Update 2008. WHO/HTM/TB 2008.402. Geneva: World Health Organization; 2008.
- Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 Update. WHO/HTM/TB 2011.6. Geneva: World Health Organization; 2011.
- World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014.11. Geneva: World Health Organization; 2014.
- Scardigli A, Caminero JA, Sotgiu G, Centis R, d'Ambrosio L, Migliori GB. Efficacy and tolerability of ethionamide versus prothionamide: A systematic review. *Eur Respir J*. 2016;48:946–52, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00438-2016>.
- Sotgiu G, Centis R, d'Ambrosio L, Alffenaar J, Anger H, Caminero J, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: Systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2012;40:1430–42.
- Sotgiu G, Pontali E, Migliori GB. Linezolid to treat MDR-/XDR-tuberculosis: Available evidence and future scenarios. *Eur Respir J*. 2015;45:25–9.
- Winters N, Butler-Laporte G, Menzies D. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Eur Respir J*. 2015;46:1461–70.
- Bojórquez-Chapela I, Bäcker CE, Orejel I, López A, Díaz-Quiñonez A, Hernández-Serrato MI, et al. Drug resistance in Mexico: Results from the National Survey on Drug-Resistant Tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17:514–9.
- Raviglione M, Marais B, Floyd K, Lönnroth K, Getahun H, Migliori GB, et al. Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: Progress and new developments. *Lancet*. 2012;379:1902–13.
- Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. *BMC Med*. 2011;9:81, <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-9-81>.
- Sulaiman SA, Khan AH, Muttalif AR, Hassali MA, Ahmad N, Iqbal MS. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of tuberculosis patients in a tertiary care setup. *Am J Med Sci*. 2013;345:321–5.
- Dooley KE, Tang T, Golub JE, Dorman SE, Cronin W. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;80:634–9.
- Dos Santos Feltrin AF, Vendramini SH, Neto FC, de Vecchi Correa AP, Werneck AL, dos Santos Sasaki NS, et al. Death in patients with tuberculosis and diabetes: Associated factors. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;120:111–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2016.07.023>.
- Bashar M, Alcabes P, Rom WN, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest*. 2001;120:1514–9.
- Jiménez-Corona ME, Cruz-Hervert LP, García-García L, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sánchez G, Bobadilla-del-Valle M, et al. Association of diabetes and tuberculosis: Impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax*. 2013;68:214–20.
- Babalik A, Ulus IH, Bakirci N, Kuyucu T, Arpag H, Dagyildizi L, et al. Plasma concentrations of isoniazid and rifampin are decreased in adult pulmonary tuberculosis patients with diabetes mellitus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:5740–2.
- Nijland HM, Ruslami R, Stalenhoef JE, Nelwan EJ, Alisjahbana B, Nelwan RH, et al. Exposure to rifampicin is strongly reduced in patients with tuberculosis and type 2 diabetes. *Clin Infect Dis*. 2006;43:848–54.
- Furin JJ, Mitnick CD, Shin SS, Bayona J, Becerra MC, Singler JM, et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5:648–55.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405–12.
- Fisher-Hoch SP, Whitney E, McCormick JB, Crespo G, Smith B, Rahbar MH, et al. Type 2 diabetes and multidrug-resistant tuberculosis. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(11–12):888–93.
- Laniado-Laborin R, Estrada-Guzmán J, Pérez H, Batiz-Armenta F, Alcantar-Schramm JM. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in a high-prevalence region through a binational consortium. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16:610–1.
- Ferrer G, Acuña-Villaorduña C, Escobedo M, Vlasich E, Rivera M. Outcomes of multidrug-resistant tuberculosis among binational cases in El Paso, Texas. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83:1056–8.
- Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2009;4:e6914, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0006914>.
- Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: Systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:153–61.
- Migliori GB, Sotgiu G, Gandhi NR, Falzon D, DeRiemer K, Centis R, et al., Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: Individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42:169–79.
- Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox HS, Holtz TH, et al., Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: Impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J*. 2013;42:156–68.
- Secretaría de Salud. Modificación a la Norma Oficial Mexicana. NOM-006-SSA2-1993. Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud. Diario Oficial de la Federación, 2013 [consultado 2 Ago 2016]. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/m006ssa23.html>
- Diel R, Rutz S, Castell S, Schaberg T. Tuberculosis: Cost of illness in Germany. *Eur Respir J*. 2012;40:143–51.
- Diel R, Vandeputte J, de Vries G, Stillo J, Wanlin M, Nienhaus A. Costs of tuberculosis disease in the European Union: A systematic analysis and cost calculation. *Eur Respir J*. 2014;43:554–65.