

# Indicaciones y perfil de seguridad de las fluoroquinolonas en el tratamiento de la tuberculosis en un hospital general de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

**Autores:** Gallego Claudio, Joza Aguayo Karla, Muñoz Luis, Poropat Alejandra, Salomone César

Hospital General de Agudos Parmenio P. Piñero, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

## Resumen

**Introducción:** Con frecuencia las fluoroquinolonas integran los esquemas de tratamiento de tuberculosis, tanto en aquellos con enfermedad multirresistente (parte esencial de la prescripción), como también en individuos con tuberculosis sensible e intolerancia a drogas de primera línea.

**Objetivos:** Evaluar cuáles fueron las indicaciones para incluir fluoroquinolonas en el tratamiento antituberculosis y describir los eventos adversos relacionados con su utilización.

**Materiales y Métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes que iniciaron tratamiento para tuberculosis entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2016. Definimos evento adverso como aquella condición que derivó en la suspensión de un medicamento o la necesidad de utilizar drogas específicas para su manejo. Se utilizó la prueba de  $\chi^2$  para las comparaciones entre grupos.

**Resultados:** Entre los 267 pacientes que iniciaron tratamiento en el período descrito, recibieron fluoroquinolonas 24 individuos (11 hombres) representando el 9% del total; 19 se trataron con moxifloxacina 400 mg/día y el resto con levofloxacina 750 mg/día. Comparando los grupos con fluoroquinolonas vs. sin fluoroquinolonas, no hubo diferencias significativas en el porcentaje de participantes de sexo masculino (46 vs. 58%), edad ( $34.7 \pm 12$  vs.  $35.1 \pm 15$  años), afectación pulmonar (58 vs. 68%) y proporción de abandonos (26 vs. 21%). Hubo una mayor proporción de argentinos en el grupo con fluoroquinolonas vs. sin fluoroquinolonas (71 vs. 44%,  $p = 0.012$ ) y de individuos VIH positivos (46 vs. 8.6%,  $p < 0.05$ ). Se indicaron fluoroquinolonas en reemplazo de rifampicina en 9 pacientes (37.5%) debido a la interacción de ésta con antirretrovirales, en 9 (37.5%) por intolerancia y en 5 (21%) por resistencia a anti TB de primera línea, en 1 por el antecedente de cirrosis (en lugar de pirazinamida). El tiempo de tratamiento con fluoroquinolonas fue de  $203 \pm 158$  días (rango 30-660) sin observarse eventos adversos relacionados con su uso.

**Conclusión:** En el grupo examinado el uso de fluoroquinolonas no se asoció a eventos adversos, siendo las indicaciones más frecuentes en estos pacientes las interacciones medicamentosas en pacientes VIH positivos y la intolerancia a las drogas de primera línea.

**Palabras clave:** tuberculosis, fluoroquinolonas, eventos adversos, moxifloxacina, levofloxacina.

## Abstract

### Indications and safety profile of the fluoroquinolone antibiotics in the treatment of tuberculosis in a general hospital of Buenos Aires City

**Introduction:** The fluoroquinolones are frequently used in the treatment regimes for tuberculosis (TB) in both those with multidrug-resistant TB (MDR-TB), where it forms an essential part of the regimen, as well as intolerance to first-line drugs in the TB sensitive.

**Objectives:** To evaluate the indications to include fluoroquinolones in TB treatment and to describe the adverse events associated with its use.

**Materials and Methods:** A retrospective analysis of the patients who began treatment for TB between 1 January 2014 and 31 December 2016 was performed. We define adverse event as that condition that results in the suspension of a medicine or the need to use specific drugs for its management. Group characteristics were comparing by using  $\chi^2$  test.

**Results:** Among the 267 patients who began treatment in the period described, 24 (11 men) received fluoroquinolones representing

9% of the total: 19 moxifloxacin 400 mg/day and the rest levofloxacin 750 mg/day. Comparing the groups with fluoroquinolones vs. without fluoroquinolones, there were no significant differences in the percentage of men (46 vs. 58%), age ( $34.7 \pm 12$  vs.  $35.1 \pm 15$  years), pulmonary involvement (58 vs. 68%), and proportion of dropouts (26 vs. 21%). There was a higher proportion of Argentines in the group with fluoroquinolones vs. without fluoroquinolones (71 vs. 44%,  $p = 0,012$ ) and HIV-positive (46 vs. 8.6%,  $p < 0.05$ ). Fluoroquinolones were indicated in replacement of rifampicin in 9 patients (37.5%) due to the interaction with antiretroviral drugs, in 9 (37.5%) by intolerance and in 5 (21%) for resistance to first-line anti-TB drugs, in 1 by the history of cirrhosis (instead of pyrazinamide). The time of treatment with fluoroquinolones was  $203 \pm 158$  days (range 30-660) with no observed adverse events related to its use.

**Conclusion:** The use of fluoroquinolones was not associated with adverse events in the group of patients studied, drug interactions in HIV positive patients and the intolerance to first-line drugs were the most frequent indications in the studied group.

**Key words:** Tuberculosis, fluoroquinolones, adverse events, moxifloxacin, levofloxacin.

## Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa causada por el *Mycobacterium tuberculosis*. La Organización Mundial de la Salud estima que un tercio de la población mundial está infectada sin manifestación clínica (TB latente), y un 10% desarrollará la enfermedad<sup>1</sup>.

Los esquemas de tratamiento utilizados incluyen varios fármacos considerados de primera línea (isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida) y se prolongan durante 6 meses o más en TB sensible (según extensión, sitio de afectación, comorbilidades) lo cual favorece la aparición de eventos adversos a éstos medicamentos<sup>2</sup>. En esta situación las fluoroquinolonas (FQN) se han incluido cada vez con mayor frecuencia en los esquemas terapéuticos dada su efectiva actividad bactericida temprana sobre el *Mycobacterium tuberculosis*, en reemplazo de los fármacos de primera línea en casos de intolerancia<sup>3</sup>, siendo por otra parte un pilar fundamental del tratamiento de la TB multirresistente (TB-MDR). Las FQN actúan previniendo la síntesis del ADN bacteriano a partir de la inhibición de la ADN girasa. Se describen como eventos adversos específicos las alteraciones musculoesqueléticas y la prolongación del intervalo QT<sup>4</sup>. Distintos trabajos que incluyeron el análisis de seguridad, establecen que la toxicidad de los regímenes que incluyen FQN no es mayor que la de los esquemas habituales y con frecuencia se las utiliza en pacientes con disfunción hepática o hepatotoxicidad relacionada con fármacos de primera línea<sup>4-7</sup>.

El presente trabajo se propone evaluar la inclusión de las nuevas FQN utilizadas a nivel mundial (moxifloxacin y levofloxacin) en el tratamiento de pacientes con TB atendidos en un Hospital General, valorando las indicaciones que promueven su uso y describir los eventos adversos.

## Materiales y Métodos

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de TB evaluados en un hospital general de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, con tratamientos iniciados entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2016. Se revisó el registro médico de cada paciente para la obtención de datos demográficos, condiciones comórbidas, sitio de afectación de TB y patrón de sensibilidad a drogas si lo hubiere. En los casos en los que se indicaron FQN en el tratamiento se evaluaron el motivo de indicación, duración del tratamiento y presencia de eventos adversos relacionados con su uso. Para nuestro trabajo definimos evento adverso como aquella condición determinante de la suspensión del medicamento implicado o la necesidad de utilizar fármacos específicos para su manejo, excluyendo aquellas reacciones leves y autolimitadas que no hubieran modificado la pauta terapéutica.

En nuestro centro aplicamos el esquema de tratamiento anti-TB autoadministrado, con controles clínicos semanales durante la fase intensiva (primeros 2 meses) y luego mensuales. Se realizó laboratorio basal, al mes y luego cada 2 meses, ajustándose según la presencia de síntomas o comorbilidades. No se realizó electrocardiograma de rutina a los pacientes bajo tratamiento con FQN.

Para el análisis descriptivo se estimaron las medidas de tendencia central y dispersión expresadas como media  $\pm$  desvío estándar para variables numéricas y porcentajes para variables categóricas. Se

utilizó la prueba de  $\chi^2$  y el test exacto de Fischer para comparaciones entre grupos de las variables cualitativas y t test para las cuantitativas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Se incluyeron 267 pacientes (152 hombres, 57%), edad  $35 \pm 15$  años, 124 argentinos (46%); la mayoría de los extranjeros era de nacionalidad boliviana ( $n = 117$ , 44% del total). Del total de participantes 180 tuvieron TB pulmonar (67%). Las comorbilidades más frecuentemente halladas fueron serología positiva para VIH ( $n = 32$ , 12%), alcoholismo ( $n = 24$ , 9%), adicción a drogas sin incluir tabaquismo, y diabetes. Del total de la población 24 (9%) pacientes recibieron FQN, ya sea desde el inicio o durante el tratamiento anti-TB.

La **Tabla 1** muestra la comparación entre los grupos según hubieran recibido o no FQN. Sin diferencias en cuanto a edad, sexo y sitio de afectación, en cambio se observó, en los grupo tratados con FQN, un número significativamente mayor de pacientes VIH positivos y de individuos argentinos. Aunque hubo una tendencia a una mayor proporción de VIH positivos en argentinos respecto de los extranjeros (20/124 (16%) vs. 12/143 (8.4%) esta diferencia no alcanzó nivel de significancia estadística ( $p = 0.052$ ). Los pacientes tratados con FQN (**Tabla 2**) recibieron moxifloxacina 400 mg/día en 19 casos, el resto se trató con levofloxacina 750 mg/día (no se hizo ajuste según el peso).

En 9 pacientes VIH positivos se utilizó una FQN en lugar de rifampicina por existir interacción de esta última con el tratamiento antirretroviral (TARV). Estos pacientes recibían esquemas que incluyen inhibidores de proteasa (con historia de fracaso a esquemas alternativos), y no siempre está disponible la rifabutina para reemplazar a la rifampicina. En un paciente, por el antecedente de cirrosis y ele-

**TABLA 1.** Comparación entre los grupos según recibieran o no fluoroquinolonas

|                       | Sin FQN       | Con FQN       | Valor de p |
|-----------------------|---------------|---------------|------------|
| Nº de pacientes       | 243           | 24            |            |
| Edad (años)           | $35.1 \pm 15$ | $34.7 \pm 12$ | 0.9        |
| Hombres               | 141 (58%)     | 11 (46%)      | 0.2        |
| Comorbilidades        |               |               |            |
| VIH                   | 21 (8.6%)     | 11 (46%)      | $p < 0.05$ |
| Alcoholismo           | 21 (8.6%)     | 3 (12.5%)     | 0.5        |
| Diabetes              | 14 (15.7%)    | 0             | p NS       |
| Uso de drogas         | 16 (6.6%)     | 0             | p NS       |
| Otras                 | 73 (30%)      | 7 (29%)       | 0.9        |
| Lugar de Afectación   |               |               |            |
| Pulmonar              | 166 (68%)     | 14 (58%)      | 0.3        |
| Extrapulmonar y Mixta | 73 (32%)      | 10 (42%)      | 0.3        |
| Nacionalidad          |               |               |            |
| Argentina             | 107 (44%)     | 17 (71%)      | 0.012      |
| Bolivia               | 114 (47%)     | 3 (12.5%)     | 0.001      |
| Otros                 | 22 (9%)       | 4 (16.5%)     | 0.23       |
| Abandono de tto       | 42 (21%)      | 5 (26%)       | 0.19       |

**TABLA 2.** Comparación entre los grupos según recibieran o no fluoroquinolonas

|                           | Total     | Levofloxacin | Moxifloxacin |          |
|---------------------------|-----------|--------------|--------------|----------|
| N° de pacientes           | 24        | 5            | 19           |          |
| Edad (años)               | 34.7 ± 12 | 26.8 ± 8     | 36.7 ± 12    | p = 0.10 |
| Hombres                   | 11        | 1            | 10           |          |
| Nacionalidad              |           |              |              |          |
| Argentina                 | 17        | 3            | 14           |          |
| Bolivia                   | 3         | 1            | 2            |          |
| Otros                     | 4         | 1            | 3            |          |
| Indicación de FQN         |           |              |              |          |
| Intolerancia a anti TB    | 9         | 2            | 7            |          |
| Resistencia a anti TB     | 5         | 1            | 4            |          |
| Interacción con TARV      | 9         | 2            | 7            |          |
| Comorbilidades (cirrosis) | 1         | 0            | 1            |          |
| Días de tto               | 203 ± 158 | 312 ± 71     | 194 ± 135    | p = 0.07 |
| Abandonos                 | 5         | 0            | 5            |          |

Abreviaturas: FQN fluoroquinolonas TARV tratamiento antirretroviral; TB tuberculosis; tto: tratamiento

vación de transaminasas en el laboratorio basal, se decidió utilizar un esquema menos hepatotóxico reemplazando la pirazinamida por moxifloxacin. Se incluyeron FQN en el tratamiento de pacientes con TB-MDR (n = 4) y monorresistente (n = 1, isoniazida). En los 9 pacientes restantes la indicación de FQN fue por intolerancia a drogas de primera línea: n = 6 por hepatotoxicidad (4 por pirazinamida, 1 por rifampicina y 1 por isoniazida), n = 2 por plaquetopenia asociada a rifampicina y n = 1 por polineuropatía relacionada con isoniazida.

El tiempo de tratamiento promedio con FQN fue de 203 ± 158 días (rango 30-660) y excepto, en un paciente, las FQN se utilizaron por ≥ 60 días.

No se registraron eventos adversos relacionados al uso de FQN que motivaran la modificación del esquema terapéutico o necesidad de tratamiento específico para los mismos. Tampoco hubo diferencias significativas en abandonos según recibieran o no FQN.

## Discusión

En este estudio mostramos cuáles fueron las indicaciones y el perfil de seguridad de las FQN en un grupo de pacientes con TB, tratados en un Hospital General de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Observamos que del total de los pacientes con TB atendidos en nuestro centro en el 9% de los casos se incluyeron FQN en el tratamiento, siendo la intolerancia a fármacos anti-TB de primera línea y la interacción de rifampicina con los antirretrovirales usados en pacientes con VIH (cuando no hay disponibilidad de rifabutina) las indicaciones más frecuentes. La rifampicina es inductor de varias isoenzimas del sistema citocromo P450 lo cual causa disminución de los niveles séricos de muchos medicamentos a valores subterapéuticos, entre ellos los inhibidores de proteasas y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa utilizados en pacientes con VIH<sup>8</sup>. En nuestro hospital no siempre disponemos de otras rifamicinas para reemplazar a la rifampicina. Por lo tanto, en los pacientes VIH positivos que no pueden recibir un esquema con efavirenz, cuya coadministración con rifampicina no disminuye la eficacia del tratamiento antirretroviral, la sustituimos por FQN.

Múltiples trabajos concluyen que la indicación más frecuente de FQN, en pacientes con TB sensible, se relaciona con intolerancia a drogas de primera línea<sup>6, 7</sup>. A diferencia de dos estudios que describen a la rifampicina<sup>7</sup> y al etambutol<sup>9</sup> como las drogas principalmente responsables de efectos adversos, la hepatotoxicidad por pirazinamida fue el evento hallado con mayor frecuencia en nuestra población. Estos mismos trabajos no describen el uso de FQN relacionado a interacción con antirretrovirales (uno de ellos se desarrolló en Corea del Sur donde la incidencia de VIH es muy baja: 1 sólo paciente de 226 tratados con FQN era VIH positivo).

En el grupo de pacientes que estudiamos no se encontraron efectos adversos relacionados a FQN. Un estudio que incluyó 226 pacientes que recibieron FQN por un promedio de 275 días (moxifloxacina n = 122, levofloxacina n = 82, ofloxacina n = 22) sólo registró un 2.2% de pacientes con eventos adversos relacionados con el uso de estos antibióticos, fundamentalmente alteraciones gastrointestinales y reacciones alérgicas. Un ensayo clínico prospectivo que utilizó moxifloxacina en la primera fase de tratamiento<sup>6</sup> (en lugar de etambutol) no describe eventos vinculados a su uso, ni cambios electrocardiográficos (prolongación del QT). Un metaanálisis en Cochrane<sup>1</sup> con 1330 pacientes, de 5 estudios randomizados y controlados que incluyeron FQN en el tratamiento de TB sensible sustituyendo a etambutol o isoniazida, no halló en ninguno los trabajos analizados efectos adversos específicos atribuibles a las FQN tales como inflamación o ruptura tendinosa y arritmias (vinculadas a la prolongación del QT). Tampoco se describe mayor hepatotoxicidad en los esquemas que incluyen FQN (en particular moxifloxacina) en comparación con el tratamiento anti-TB habitual. Sin embargo, en un estudio de 75 pacientes tratados moxifloxacina<sup>10</sup> y monitoreados con ECG se registraron suspensiones de medicación en 16 (21.3%) sujetos describiéndose prolongación del QT, artralgias, alergia, insomnio, náuseas, vómitos, angioedema y neutropenia; es de destacar que el promedio de edad de los pacientes incluidos era alto (69.4 años) y con un 88% de comorbilidades lo cual podría explicar la mayor frecuencia de eventos adversos encontrada en esta población.

## Conclusión

Concluimos que la intolerancia a drogas anti TB de primera línea y la interacción con antirretrovirales empleados en el tratamiento del VIH fueron las indicaciones más frecuentes para utilizar FQN en el grupo de pacientes estudiados en el ámbito de un hospital general. Si bien coincidimos con la mayoría de los trabajos acerca de la baja probabilidad de eventos adversos y el buen perfil de seguridad hepático vinculados con estos fármacos en tratamientos prolongados, la ausencia de los mismos en nuestro estudio puede estar relacionada al escaso número y la menor edad de los pacientes incluidos.

## Bibliografía

1. Ziganshina LE, Titarenko AF, Davies GR. Fluoroquinolones for treating tuberculosis (presumed drug-sensitive). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 6: CD004795.
2. Abbate E, Ballester D, Barrera L, et al. Consenso Argentino de Tuberculosis. *Rev Arg Med Resp* 2009; 9: 61-99.
3. Gillespie SH. The role of moxifloxacina in tuberculosis therapy. *Eur Respir Rev*. 2016; 25 (139): 19-28.
4. Schluger NW. Fluoroquinolones in the Treatment of Tuberculosis: Which Is Best? *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188 (7): 768-769.
5. Marra F, Marra CA, Moadebi S, et al. Levofloxacin treatment of active tuberculosis and the risk of adverse events. *Chest* 2005; 128 (3): 1406-1413.
6. Conde M, Efron A, Loredo C, et al. Moxifloxacina in the Initial Therapy of Tuberculosis: A Randomized, Phase 2 Trial. *Lancet* 2009; 373 (9670): 1183-1189.
7. Ferrand H, Blanc-Gruyelle AL, Amsilli M, et al. Use of fluoroquinolones for the treatment of TB: 8 years of experience. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(11): 3166-3167.
8. Nahid P, Dorman S, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* 2016;63 (7): 147-195.
9. Kang BH, Jo KW, Shim TS. Current Status of Fluoroquinolone Use for Treatment of Tuberculosis in a Tertiary Care Hospital in Korea. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2017;80(2): 143-152.
10. Fung SL, Yan SW, Chau CH, Yew WW. Tolerance of moxifloxacina-containing regimens in the treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16: 282-283.