



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“DR. ISMAEL COSÍO VILLEGAS”

**“EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES QUE RECIBEN
TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSIS DE SEGUNDA LÍNEA”**

T E S I S
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA

PRESENTA:
DRA. MONSERRAT EVELIA ARROYO ROJAS

TUTOR DE TESIS:
DRA. MARCELA VERÓNICA MUÑOZ TORRICO

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

ANTECEDENTES	3
JUSTIFICACIÓN	6
HIPÓTESIS	8
OBJETIVO GENERAL.....	9
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
MATERIAL Y MÉTODOS	10
Lugar del estudio.....	10
Descripción de la población de estudio	10
Procedimientos del estudio.....	10
DEFINICIONES.....	10
Lesión Renal Aguda	10
Enfermedad renal crónica.....	10
Criterios de exclusión	10
Criterios de inclusión.....	10
Captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información.....	10
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	16
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19

ANTECEDENTES

El término tuberculosis describe un amplio abanico de entidades clínicas causadas por el Complejo Mycobacterium tuberculosis (CMTB). En 1993, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la tuberculosis como una emergencia de salud pública global que hasta la actualidad sigue siendo un problema de salud pública; en el reporte de la OMS 2015 la ubican como la primera causa de muerte con un total de 1.5 millones defunciones contra un 1.2 millones de muertes por infección por VIH (Virus de inmunodeficiencia adquirida)^{4, 11}.

La OMS estima la incidencia de tuberculosis al 2014 en aproximadamente 9,6 millones de casos nuevos (133/ 100,000 habitantes), de los cuales el 12% se presentan en pacientes co-infectados con VIH y se estima alrededor de 480,000 casos de tuberculosis multidrogoresistente (TB-MDR)^{2, 11}.

La TB-MDR se define como la enfermedad causada por una cepa de CMTB con resistencia in vitro a isoniacida y a la rifampicina de manera simultánea². Existen diferentes factores de riesgo para presentar TB-MDR como son: casos de tuberculosis crónica (pacientes con baciloscopia positiva al final del 4° mes de retratamiento), contacto de un caso conocido de TB-MDR, personas privadas de la libertad, trabajadores de la salud, diabetes mellitus³.

De acuerdo a la información del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) en México se registran anualmente cerca de 15 mil casos nuevos de tuberculosis pulmonar y aproximadamente dos mil defunciones, representando una pérdida de años potenciales de vida saludable y por consiguiente representa un obstáculo para el desarrollo socioeconómico de México³. En la encuesta Nacional de Tuberculosis 2010, México tuvo una incidencia de 16/100,000 habitantes; si bien ha habido un descenso progresivo en la incidencia de tuberculosis en nuestro país, el número de casos TB-MDR va en aumento con una prevalencia del 2.4% en pacientes

con diagnóstico de TB por primera vez y de un 22.4% en pacientes ya tratados¹.

La posibilidad de éxito en el tratamiento de los pacientes con TB-MDR es más difícil de obtener, ya que se requieren regímenes de tratamiento de al menos 18-24 meses, con fármacos menos eficaces, más tóxicos y más caros⁵. Las recomendaciones de tratamiento de la OMS en los casos de TB-MDR consisten en una fase intensiva de al menos 6 meses (o 4 meses después de la conversión del cultivo) de 6 fármacos, entre los que se debe incluir una fluoroquinolona y un agente inyectable (kanamicina, amikacina o capreomicina); posteriormente si existe buena respuesta clínica y microbiológica, se suspende el fármaco inyectable y se mantiene el tratamiento durante al menos 18 meses con 4 fármacos efectivos⁵.

Dentro de los efectos adversos relacionados con el tratamiento antituberculosis de segunda línea se han descrito nefrotoxicidad (15%), neuro y ototoxicidad (37%) que pudieran causar daño irreversible^{6, 7}.

Los riñones son particularmente susceptibles a la lesión inducida por los medicamentos inyectables (aminoglucósidos) ya que es una vía de eliminación del fármaco⁹. La nefrotoxicidad por aminoglucósidos está bien descrita e incluso a dosis terapéuticas, tiene una incidencia del 10% -25%. El riesgo de nefrotoxicidad es mayor cuando el tratamiento tiene una duración prolongada, estados hipovolémicos, enfermedad renal crónica preexistente (tasa de filtración glomerular menor o igual a 60 ml/min por 1,76 m²), edad avanzada, exposición a otras nefrotoxinas, diabetes, falla cardíaca y sepsis⁸. La lesión renal aguda se manifiesta clínicamente después de 5-7 días de tratamiento con un incremento en la creatinina y disminución de la tasa de filtrado glomerular; esto debido predominantemente al daño celular epitelial del túbulo proximal que conduce a la obstrucción de la luz tubular^{8, 10}.

Nuestro país tiene una incidencia cada vez mayor de Enfermedad Renal Crónica (ERC), siendo las principales causas Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial, Toxicidad por fármacos. La ERC en sus estadios avanzados puede conducir a necesidad de terapia sustitutiva (hemodiálisis, diálisis peritoneal, trasplante renal) esto ocasiona un

impacto grave en la salud de los pacientes y eleva los costos en la atención de la Salud.

Uno de los retos en el tratamiento de la TB-MDR es la curación de los individuos y limitar los eventos adversos entre ellos la toxicidad renal.

JUSTIFICACIÓN

La tuberculosis resistente a fármacos es una amenaza seria para el control de la tuberculosis en todo el mundo. En el 2014 la OMS estimó alrededor de 480,000 casos nuevos de TB-MDR, con una incidencia del 3.3% en los casos nuevos y 20% en pacientes previamente tratados, con una mortalidad de 190,000 pacientes por año.

En México se estima que el 2.4% de los casos nuevos de TB corresponden a TB-MDR y una prevalencia de 22.4% en pacientes ya tratados.

La TB-MDR requiere tratamiento con fármacos de segunda línea los cuales son menos efectivos, con una tasa de éxito del 80 al 90%, sin embargo en el último reporte de la OMS 2015 se estima que a nivel mundial sólo el 50% de los pacientes con TB-MDR fueron tratados con éxito; el costo del tratamiento por paciente con tuberculosis sensible oscila entre \$100-500 dólares americanos mientras que el coste por paciente tratado por TB MDR es de \$ 5 000 - 10 000 US; son tratamientos prolongados y con más efectos adversos, lo que en ocasiones limitan el apego a tratamiento por parte de los pacientes y por lo tanto hace más difícil su curación.

Uno de los principales retos en tratamiento de los pacientes con TB-MDR es llevar a la curación de los individuos y tratar de limitar los efectos adversos conocidos, dentro de estos se encuentra la nefrotoxicidad teniendo una incidencia del 10% -25%.

El conocer los factores de riesgo que influyen en estos eventos adversos nos brindara herramientas para crear algoritmos de tratamiento y tratar de limitar la incidencia de eventos adversos, estas estrategias serán de utilidad no solo en nuestro Instituto si no

para los otros centros de atención de estos pacientes en el país.

HIPÓTESIS

Como es la evolución de la lesión renal aguda en pacientes que reciben tratamiento anti-tuberculosis de segunda línea con fármacos inyectables.

Como es el comportamiento de la función renal en pacientes que reciben tratamiento anti-tuberculosis de segunda línea con fármacos inyectables.

OBJETIVO GENERAL

Analizar la evolución de la función renal en pacientes con TB multidrogorresistente que reciben tratamiento de segunda línea que incluye al menos un fármaco inyectable.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Determinar el grado de deterioro de la Tasa de Filtración Glomerular (TFGe) durante el tratamiento anti tuberculosis de segunda línea.
- b) Conocer la frecuencia de lesión renal en pacientes que reciben tratamiento de anti tuberculosis de segunda línea.
- c) Identificar el tiempo entre el inicio del tratamiento de segunda línea y desarrollo de lesión renal aguda.
- d) Identificar los factores de riesgo asociados al deterioro de la caída de la TFGe durante el tratamiento de segunda línea.
- e) Conocer las estrategias empleadas para revertir la lesión renal aguda y limitar la progresión de deterioro de la TFGe.
- f) Conocer la función renal final en pacientes que hayan completado el tratamiento contra tuberculosis de segunda línea.
- g) Determinar la utilidad del examen general de orina (EGO) en la detección temprana de la lesión renal secundaria al tratamiento de la tuberculosis drogorresistente.

MATERIAL Y MÉTODOS

A) Lugar del estudio:

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

B) Descripción de la población de estudio:

Pacientes que se encuentren en seguimiento por la clínica de tuberculosis con diagnóstico de TB-MDR que hayan recibido al menos un mes de tratamiento con fármaco inyectable en el periodo comprendido de enero 2010 a diciembre 2016.

C) Procedimientos del estudio:

Se solicitarán los datos de los pacientes con TB-multidrogorresistente de la clínica de tuberculosis del INER.

Realizaremos búsqueda de datos demográficos, clínicos, microbiológicos y de laboratorio (se tomaran como valores basales los laboratorios tomados previo al inicio de tratamiento o dentro de la primer semana de iniciado el tratamiento), tomando estos datos del expediente clínico, acudiremos al archivo de este Instituto para revisión de expedientes.

Se usaran las siguientes formulas basadas en creatinina para estimar la función

renal basal:

- MDRD (Modificated Diet Renal Disease) en individuos con antecedente de enfermedad renal crónica.
- CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology) individuos sin antecedente de enfermedad renal.

DEFINICIONES:

a) Lesión Renal Aguda

- Elevación de cifras de creatinina sérica mayor de 0.3 mg/dL en relación a cifra basal.
- Elevación mayor del 50% de la creatinina de su nivel basal.
- Caída en la tasa de filtrado Glomerular estimada mayor del 20 %.

b) Enfermedad renal crónica

- Paciente en sus resultados basales tiene una tasa de filtrado glomerular estimada con formulas basadas en creatinina: < 60 ml/min/1.73 m² SC.

c) Caso confirmado de Tuberculosis multidrogorresistente¹¹: al caso en el que se confirma que las cepas infectantes de M. tuberculosis son resistentes in vitro como mínimo a la isoniacida y a la rifampicina, simultáneamente.

D) Número necesario de sujetos de investigación

Cohorte retrospectiva en la cual se tomaran todos los pacientes que se encuentren en seguimiento en la clínica de Tuberculosis, por la naturaleza del estudio no es necesario un cálculo de tamaño de muestra.

E) Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de TB- multidrogorresistente confirmado por cultivo con prueba de fármacosensibilidad (PFS) y/o pruebas de biología molecular como GeneXpert o Genotype.
- Pacientes que hayan iniciado tratamiento anti tuberculosis en el INER o

pacientes que no iniciaron tratamiento en el INER pero que cuenten con laboratorios previos al inicio de tratamiento o durante la primera semana de inicio del tratamiento.

- Pacientes que tengan seguimiento en la clínica de tuberculosis del INER al menos durante la fase intensiva del tratamiento.
- Pacientes con diagnóstico de tuberculosis multidrogorresistente, que cuenten con expediente completo.

- **Criterios de exclusión:**

- Mujeres embarazadas
- Menores de 18 años de edad al momento del diagnóstico
- Pacientes que no cuenten con evaluaciones de la función renal durante el tratamiento intensivo.
- Pacientes que no hayan finalizado la fase intensiva del tratamiento.

F) Captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información.

- Etapa 1: Se obtendrá una lista de los pacientes que cuente con diagnóstico de tuberculosis drogorresistente.
- Etapa 2: Se revisaran los expedientes y se llenara una hoja de recolección de datos de los expedientes que cuente con criterios de inclusión
- Etapa 3: Se vaciará la información recolectada en el programa SPSS20 para el inicio de análisis de datos.

Las variables a estudiar son:

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Genero	Cualitativa nominal	0: Femenino
	Dicotómica	1: Masculino
Edad	Cuantitativa discreta	18-99
Estado civil	Ordinal	1: soltero, 2:

		casado o unión libre, 3: viudo, 4: separado o divorciado.
Índice de masa corporal basal (IMC)	Cualitativa	Kg/mt ²
Peso	Cualitativa	Kg
Talla	Cualitativa	Metros
Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)	Dicotómica	0: No 1: Si
Hipertensión arterial (HAS)	Dicotómica	0: No 1: Si
Estadio de la Enfermedad renal crónica	Dicotómica	0: No 1: Si
Infección por VIH	Dicotómica	0: No 1: Si
Tratamiento previo con aminoglucósido	Cualitativa	1.Kanamicina 2.amikacina 3. capreomicina
Creatinina	Cualitativa	mg/dL
Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)	Cualitativa	ml/minuto/1.73mt ²
Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)	Cualitativa	ml/minuto/1.73mt ²
Hemoglobina	Cualitativa	Gramos
Glucosa	Cualitativa	Mg
HbA1c	Cualitativa	%
Albumina	Cualitativa	mg
Albuminuria/24hrs	Cualitativa	

Proteinurias/24hrs	Cualitativa	
Depuración creatinina	Cualitativa	

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Al tratarse de un estudio retrospectivo y que no realiza ninguna intervención no se requiere carta de consentimiento informado.

Además de acuerdo con la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la Salud, y su reglamento (artículo 17), se considera una investigación sin riesgo.

La propuesta y la ejecución del presente estudio, no viola la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la Salud.

COMENTARIOS Y CONSIDERACIONES DE LOS INVESTIGADORES
FORMACIÓN DE NUEVOS RECURSOS HUMANOS DURANTE EL PROYECTO

(INDICAR NIVEL)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Bojorquez-Chapela I, Bäcker C, Orejel I, López A, Díaz-Quiñonez A, Hernández-Serrato M, et al. Drug resistance in Mexico: results from the National Survey on Drug-Resistant Tuberculosis. *INT J TUBERC LUNG DIS*. 2013; 17(4): 514–519.
- 2) World Health Organization. Global tuberculosis report 2014 (WHO). 171 (2014). doi:WHO/HTM/TB/2014.08.
- 3) Castellanos JM, Salazar LM, García AM, Romero PR, Avena PA, Ricaño PM, et al. Guía para la Atención de Personas con Tuberculosis Resistente a Fármacos.1-222.
- 4) Mandell, Douglas y Bennett. (2012). Enfermedades infecciosas principios y practica. Barcelona, España: Elsevier. pp 3126-3145
- 5) Caminero J. Tratamiento de la tuberculosis según el diferente patrón de resistencias. *MedClin (Barc)*. 2010;134(4):173–181.
- 6) Melchionda V, Wyatt H, Capocci S, Garcia RM, Solamalai A, Katiri S, HopkinsS, et al. Amikacin treatment for multidrug resistant tuberculosis: how much monitoring is required?.*EurRespir J*. 2013; 42: 1148–1150.DOI: 10.1183/09031936.00184312.
- 7) Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, Simone PM, Goble M, Huitt GA, et al. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. *ClinInfectDis*. 2004; 38(11):1538-1544.
- 8) Pazhayattil G, Shirali A. Drug-induced impairment of renal function. *Int J NephrolRenovasc Dis*. 2014;7: 457–468.
- 9) Magis-Escurra C, Van den Boogaard J, IJdema D, Boeree M, Aarnoutse R. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis patients. *PulmPharmacolTher*. 2012; 25: 83-86.
- 10)Nolin TD, Himmelfarb J. Mechanisms of Drug-induced Nephrotoxicity. Adverse drug reactions: Handbook of experimental pharmacology.

2010;196:111-130.

11)World Health Organization. Global tuberculosis report 2015 (WHO).

12)Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013, Para la prevención y control de la tuberculosis.