



Hipoacusia asociada al tratamiento con paromomicina en un paciente con leishmaniasis visceral

Hearing loss associated with paromomycin treatment in a patient with visceral leishmaniasis

Introducción

La leishmaniasis es una infección crónica causada por un protozoo intracelular del género *Leishmania* que se transmite por mosquitos hematófagos. Existen varias formas de presentación en el hombre, siendo la leishmaniasis visceral la forma más grave. En pacientes con infección por el VIH, la leishmaniasis visceral se presenta como una infección oportunista, y, si no se trata, se produce una progresión mutua de ambas enfermedades¹ y provoca una mortalidad mayor que si no fuese tratada².

Las opciones terapéuticas de la leishmaniasis visceral son limitadas. Como última alternativa se encuentra la paromomicina, un antibiótico perteneciente al grupo de los aminoglucósidos que, junto a la miltefosina, constituyen las alternativas cuando no resultan eficaces las opciones preferentes, que son anfotericina B liposomal y antimonio de meglumina. La paromomicina es un fármaco poco seguro y entre sus reacciones adversas destacan: dolor leve en el lugar de la inyección, ototoxicidad reversible y nefrotoxicidad³.

Descripción del caso

Varón de 41 años, diagnosticado de VIH por compartir material de inyección en 2003, estadio C3. Buen control inmunoviroológico, carga viral (CV) indetectable (< 37 copias/mL), recuento de CD4: 293,59 células/μL en analítica de noviembre de 2016, NADIR 4 cels/mm³. En tratamiento con dolutegravir (50 mg/día v.o), darunavir (800 mg/día v.o) y ritonavir (100 mg/día v.o.), con buena adherencia (cercana al 100%). Otras comorbilidades previas a tener en cuenta serían hepatitis C curada espontáneamente y hepatitis B pasada y curada. En 2013 sufre una rotura esplénica espontánea. Fue diagnosticado de leishmaniasis visceral debido a una picadura de mosquito con estallido de bazo y posterior esplenectomía.

Se inició tratamiento con antimoniales pentavalentes, pero tuvieron que ser suspendidos por la aparición de reacciones adversas: aparición de manifestaciones alérgicas¹, hinchazón y picor con la administración.

Se inició a continuación tratamiento con anfotericina B liposomal a dosis de 250 mg/día i.v más miltefosina 50 mg/12 h v.o durante 10 días^{2,4}, seguido de un mantenimiento semanal con anfotericina B liposomal y miltefosina a la misma pauta posológica.

Tras ocho meses de tratamiento, el paciente presentó deterioro de la función renal, creatinina: 2 mg/dL y filtrado glomerular (FG): 40 ml/min/m², debido al tratamiento con anfotericina B⁵, y se decidió suspender el tratamiento para recuperar la función renal. Se propuso tratamiento con paromomicina, 15 mg/kg, por vía parenteral durante 21 días, medicamento informado en la plataforma de medicamentos en situaciones especiales de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios para la gestión de adquisición a través de una ONG holandesa: IDA Foundation. La gestión del medicamento requirió un trámite complicado y largo, por lo que no se pudo iniciar el tratamiento hasta dos meses después.

El tratamiento con paromomicina se inició con una dosis de 1.500 mg/día i.m, junto con miltefosina 50 mg/12h v.o. Inicialmente el paciente presentó buena tolerancia, pero a los 20 días acudió a urgencias por hipoacusia de tres días de evolución. Se evaluó la causalidad de la reacción adversa al medicamento utilizando el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) y se clasificó como probable⁶. Se suspendió el tratamiento con paromomicina y se pautó de nuevo tratamiento de mantenimiento con anfotericina B liposomal (250 mg/sem i.v.) más miltefosina (50 mg/12h v.o).

Un mes más tarde, se obtuvo resultado de PCR a *Leishmania* negativo. El paciente fue diagnosticado entonces de hipoacusia profunda de percepción irreversible, no compatible con audífono. A los tres meses se realizó una segunda PCR a *Leishmania*, obteniéndose un resultado positivo.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Artículos published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Discusión

Los aminoglucósidos tienen la capacidad potencial de producir nefrotoxicidad y ototoxicidad⁷⁻¹⁰. Las alteraciones auditivas son consecuencia de la destrucción de las células ciliadas externas del órgano de Corti. Inicialmente, el daño se limita a los niveles más altos de frecuencia; en esta fase el daño suele ser reversible. Si la toxicidad continúa, ya se dañan las células ciliadas internas del ápex coclear, y se afectan entonces los niveles más bajos de frecuencia y la audición conversacional, y el daño suele ser irreversible.

El daño coclear se produce por acumulación de aminoglucósidos en la cóclea, que suele estar relacionada con una exposición prolongada al fármaco. Se ha asociado mayor incidencia de ototoxicidad con una duración del tratamiento superior a ocho días, la dosis acumulativa, la dosis diaria total, el tratamiento concomitante con diuréticos, el tratamiento previo con aminoglucósidos y la edad avanzada¹¹.

La hipoacusia sufrida por el paciente se puede atribuir a que éste tenía la función renal deteriorada cuando comenzó el tratamiento, creatinina: 2,33 mg/dL y FG: 33 mL/min/m², y la paromomicina se elimina mayoritariamente por vía renal, por lo que es previsible que se produjera un acúmulo del fármaco. Además, la duración del tratamiento fue prolongada, interrumpiéndose el tratamiento al cabo de 20 días.

En conclusión, en base a la última PCR, el paciente ha tenido una recidiva de la leishmaniasis visceral y como reacción adversa irreversible ha sufrido hipoacusia profunda de percepción, estando a la espera de un posible implante coclear. El paciente cuando terminó el tratamiento con paromomicina tenía una creatinina de 9,7 mg/dL y un FG de 6 ml/min/m². Se han agotado todas las opciones terapéuticas para tratar la leishmaniasis visceral, por lo que la única alternativa es que su inmunidad celular mejore y consiga erradicar la enfermedad. En su última analítica se ha producido un aumento del recuento de CD4, pasando de 171,11 a 293,59 células/ μ L.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún tipo de conflicto de intereses.

Se ha informado de este caso al Centro Andaluz de Farmacovigilancia, con número de registro OL-4682.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Al Dr. Manuel Castaño Carracedo de la Unidad de Gestión Clínica de Infecciosos del Hospital Regional de Málaga.

Referencias

1. Pilar Olea M. Leishmaniosis visceral en un paciente con infección por VIH. *Rev Chilena Infectol.* 2013; 30: 216-20.
2. Lindoso JA, Cunha MA, Queiroz IT, Moreira CH. Leishmaniasis-HIV coinfection: current challenges. *HIV/AIDS*; 2016; 8: 147-56.
3. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñe E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana 2016. Barcelona: Editorial Antares; 2016.
4. Sundar S, Singh A. Recent developments and future prospects in the treatment of visceral leishmaniasis. *Ther Adv Infectious Dis.* 2016; 3-4: 98-109.
5. González Martínez M, Mariño Martínez C, Baldominos Utrilla G, Fernández Martínez MN. Análisis de la utilización de Anfotericina B liposomal. *Rev Iberoam Micol.* 2014; 31: 109-13.
6. Aguirre C, García M. Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. *Med Clin (Barc).* 2016; 147: 461-4.
7. Visceral leishmaniasis: Treatment [Internet]. Uptodate Waltham, MA. 2017 [acceso 15 Febrero 2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>
8. Atia AM, Mumina A, Tayler-Smith K, Boule P, Alcoba G, Elhag MS, et al. Sodium stibogluconate and paromomycin for treating visceral leishmaniasis under routine conditions in eastern Sudan. *Tropical Med International Health.* 2015; 20: 1674-84.
9. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Sinha PK, Bhattacharya SK. Injectable paromomycin for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2571-81.
10. Jamil KM, Haque R, Rahman R, Faiz MA, Bhuiyan AT, Kumar A, et al. Effectiveness study of paromomycin IM injection (PMIM) for the treatment of visceral leishmaniasis (VL) in Bangladesh. *PLoS Negl Tro Dis.* 2015; 9(10):e0004118.
11. Palomino J, Pachón J. Aminoglucosidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003; 21: 105-14.

David Furones Araujo, Carmen Gallego Fernández y Rocío Asensi-Díez

Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Regional Universitario de Málaga. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: rocio.asensi.sspa@juntadeandalucia.es
(Rocío Asensi-Díez).

Recibido el 23 de enero de 2017; aceptado el 18 de febrero de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10760