

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
UNIDAD CENTRAL
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE MEDICINA**



**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL APARECIMIENTO DE
REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS DE
PRIMERA LÍNEA REFERIDOS AL HOSPITAL NACIONAL GENERAL DE
NEUMOLOGÍA Y MEDICINA FAMILIAR "DR. JOSÉ ANTONIO SALDAÑA",
2016**

Informe Final Presentado Por:

Astrid Massiel Castillo Núñez
Dennis Omar Saravia Arévalo.

Para optar al título de:

DOCTOR EN MEDICINA

Asesor:

Dr. Juan José Cabrera Quezada.

SAN SALVADOR, 17 DE OCTUBRE DE 2017

FE DE ERRATA

Título de trabajo de investigación:

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL APARECIMIENTO DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSIS DE PRIMERA LÍNEA REFERIDOS AL HOSPITAL NACIONAL GENERAL DE NEUMOLOGÍA Y MEDICINA FAMILIAR "DR. JOSÉ ANTONIO SALDAÑA", 2016.

INDICE

I.	Resumen.....	4
II.	Introducción	5
III.	Objetivos.....	7
IV.	Marco Teórico.....	8
	1. Epidemiología.....	8
	2. Antecedentes del estudio.....	10
	3. Tratamiento.....	12
	4. Fármacos Antifímicos de Primera línea.....	17
	5. Factores Individuales que Afectan el Metabolismo de los Fármacos...	30
V.	Diseño Metodológico.....	37
VI.	Definición y Operacionalizacion de variables.....	38
VII.	Resultados.....	47
VIII.	Discusión de resultados	61
IX.	Conclusiones	65
X.	Recomendaciones	67
XI.	Referencias Bibliográficas.....	69
XII.	Anexos.....	73

I. RESUMEN

La Tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa, los fármacos utilizados en su tratamiento producen efectos adversos.

Objetivos. Establecer los factores de riesgo asociados al apareamiento de las reacciones adversas graves a fármacos antituberculosis (RAFA), de primera línea, referidos o en consulta en el Hospital Nacional General de Neumología y Medicina Familiar "Dr. José Antonio Saldaña".

Diseño metodológico. Descriptivo, longitudinal, prospectivo basado en fuentes documentales existentes, ocurridos entre 1 de enero y 31 de diciembre de 2016. Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis que presentaron RAFA. Como criterio de inclusión, se tomaron expedientes con diagnóstico confirmado de tuberculosis, en tratamiento antifímico de primera línea, que tuvieran información completa, pertinente al estudio.

Resultados. 40 pacientes presentaron RAFAS grave en el 2016, el 62.5% de pacientes recibieron dosis adecuadas. Las RAFAS que se presentaron son: gástricas 34%, hepáticas 32% y dermatológicas 30%. El 27.5% presentaron enfermedades crónicas como: Diabetes Mellitus tipo II, hipertensión, epilepsia, o VIH. Entre los factores de riesgo biológico y social se reporta: anemia 52.5%, desnutrición 27%, alcoholismo 15%, privados de libertad 10% y drogadicción 5%. El 82% de pacientes egreso del hospital en condición de curado.

Conclusiones. La edad media de aparición de RAFA fue 46.14 años. Se encontraron factores relacionados como desnutrición, obesidad. La anemia se asocia con la presencia de RAFAS. La principal forma de tratamiento fue la suspensión temporal de antifímicos.

INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad infecto contagiosa, granulomatosa crónica provocada en la mayoría de los casos por el microorganismo denominado *Mycobacterium tuberculosis*. La persona con TB, dependiendo de su respuesta inmunológica, puede presentar reacciones adversas a los fármacos antituberculosis en adelante RAFA.¹

En el desarrollo del presente trabajo se recopiló la información acerca de la incidencia y los factores de riesgo involucrados en RAFAS graves de fármacos de primera línea, por lo que se tomaron en consideración las referencias enviadas y pacientes de consulta externa, a nivel nacional al Hospital Nacional General de Neumología y Medicina Familiar "Dr. José Antonio Saldaña" durante el año 2016. Se presentan los resultados de los factores de riesgo asociados al apareamiento de RAFA graves, tales como: el 27% de pacientes recibieron dosis inadecuada, en su mayoría, dosis mayores. Las RAFA se presentaron al final de la primera fase de tratamiento; RAFAS gástricas 34%, RAFA hepáticas 32% y RAFA dermatológicas 30%.

Enfermedades crónicas como: Diabetes Mellitus tipo II, hipertensión, epilepsia, y VIH. Entre los factores de riesgo biológico y social están: anemia, desnutrición, alcoholismo, privados de libertad y drogadicción.

La importancia radica en describir en un primer momento, la incidencia de las reacciones adversas graves y tomar en cuenta la dosis de medicamento empleada en la que se presenta, factores biológicos involucrados en la aparición de las reacciones adversas a medicamentos antituberculosis como: la polifarmacia en pacientes con enfermedades crónicas de base, además factores sociales como, pacientes privados de libertad, la edad del paciente y antecedentes como alcoholismo o con problemas de drogadicción.

También se registran datos sobre el esquema de tratamiento y la condición de egreso, dado a cada paciente que sufrió reacciones adversas por fármacos

antituberculosis de primera línea, que fueron referidos para evaluar si su evolución fue satisfactoria o no.

La asociación de factores de riesgo y la aparición de las reacciones adversas ya han sido estudiadas y comprobadas; en el país se busca conocer cuáles son los factores que se asocian con mayor frecuencia a la aparición de RAFA.

En cuanto a la practicidad y originalidad de este estudio se brindará un aporte a futuros estudios y organismos interesados.

II. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Establecer los factores de riesgo asociados al apareamiento de las reacciones adversas graves a fármacos antituberculosis de primera línea, referidos o en consulta en el Hospital Nacional General de Neumología y Medicina Familiar "Dr. José Antonio Saldaña", en el periodo de 1 de enero al 31 de diciembre del año 2016.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir la incidencia de las reacciones adversas graves
2. Relacionar la dosificación con las reacciones adversas graves
3. Vincular nexos familiares en pacientes con reacciones adversas graves para inferir factores genéticos implicados.
4. Establecer la presencia de la polifarmacia
5. Determinar el momento de aparición de la RAFA
6. Clasificar a los pacientes con RAFA según grupo de riesgo.
7. Determinar la condición de egreso de pacientes en tratamiento por reacciones adversas graves

III. MARCO TEORICO

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades más antiguas que ha afectado a seres humanos y que tal vez existió desde la época de los pre homínidos, es una causa importante de muerte a nivel mundial. Esta enfermedad es causada por una bacteria del complejo de *Mycobacterium tuberculosis* que suele afectar pulmones y hasta en 33% de los casos hay afectación de otros órganos.⁹

1. Epidemiología

*La tuberculosis es una de las 10 principales causas de mortalidad en el mundo. En 2015, 10,4 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1,8 millones murieron por esta enfermedad (entre ellos, 0,4 millones de personas con VIH). Más del 95% de las muertes por tuberculosis se producen en países de ingresos bajos y medianos.*⁴

*Seis países acaparan el 60% de la mortalidad total; encabezando esta triste lista está la India, seguida de Indonesia, China, Nigeria, el Pakistán y Sudáfrica. Se estima que en 2015 enfermaron de tuberculosis un millón de niños y que 170000 niños murieron debido a esta causa (sin incluir los niños con VIH).*⁹

*La tuberculosis es una de las causas principales de defunción en las personas VIH-positivas: en 2015, el 35% de las muertes asociadas al VIH se debieron a la tuberculosis.*⁴

*La incidencia de la tuberculosis ha disminuido por término medio un 1,5% anual desde 2000. Para alcanzar los objetivos establecidos en la estrategia de la OMS, Alto a la Tuberculosis para 2020, es preciso incrementar ese porcentaje a un 4%-5% anual.*⁴

Se estima que entre 2000 y 2015 se salvaron 49 millones de vidas gracias a la dispensación de servicios de diagnóstico y tratamiento contra la tuberculosis. Acabar para 2030 con la epidemia de tuberculosis es una de las metas

*relacionadas con la salud incluida en los Objetivos de Desarrollo Sostenible adoptados en fecha reciente.*⁴

En El Salvador la incidencia de casos con TB de todas las formas en el año 2015 fue de 2452 casos, y los casos de tuberculosis pulmonar Baciloscopia (+) en el mismo año, se reportaron 1,333. La tasa de mortalidad hospitalaria por tuberculosis en 2015, se reportaron 42 casos.⁵

En el año 2016 la incidencia de casos con TB de todas las formas fue de 3,030 casos, y los casos de tuberculosis pulmonar Baciloscopia (+) en el mismo año, se reportaron 1,818. La incidencia de casos de tuberculosis de todas las formas en centros penitenciarios fue 957 casos. La tasa de mortalidad hospitalaria por tuberculosis en 2016, se reportaron 40 casos.⁵

En relación a la vigilancia de las reacciones adversas en El Salvador se cuenta con el sistema de registro de casos de Tuberculosis; Las fuentes primarias del sistema de recolección de todas las variables, establecidas por el Ministerio de Salud de El Salvador (MINSAL) a través del Programa Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (PNTYER), son los formatos desde el registro, del Programa de Control de la Tuberculosis(PCT), que van desde el registro PCT-1 hasta el registro PCT-11, constituyendo los documentos oficiales y legales que deben ser completados e informados de forma sistemática por todos los proveedores de salud, tanto públicos como privados, de forma trimestral, dependiendo del nivel y alcance de las intervenciones en el control de la TB. Dichos formatos se integran al Sistema Único de Información en Salud (SUIS). El médico(a) tratante debe registrar la RAFA en la hoja de notificación de sospechas a reacciones adversas a un medicamento, establecida en el instrumento técnico jurídico denominado Listado Oficial de Medicamentos del MINSAL (Ver anexo 1)

El establecimiento de salud debe enviarla a la Dirección para la Gestión Integral de Tecnología Sanitaria con copia al PNTYER.

Dependiendo del caso y de la complejidad del establecimiento de salud, la RAFA debe ser manejada por un médico especialistas. Para la RAFA leve puede ajustarse la dosis al rango menor, de acuerdo al peso del paciente o cambiar el horario de administración. En RAFA grave, debe suspenderse de inmediato el tratamiento y referir urgentemente al hospital cuando el paciente presente mejoría clínica, se debe evaluar el alta.¹

2. Antecedentes del estudio

En relación a las reacciones adversas de las antituberculosos, el estudio descriptivo “Características epidemiológicas de pacientes con tuberculosis en el Hospital Tránsito Cáceres de Allende, Córdoba Argentina” en el año 2014, determina que uno de cada catorce pacientes incluidos en el estudio, presentó RAFA, de las cuales la más frecuente fue: la hepatotoxicidad 3.8%, luego le siguen la intolerancia oral 2.8%, rash cutáneo 0.9% entre otros.⁶

En el estudio de caso sobre “Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pediatría. A propósito de 4 hermanos”, realizado en Argentina se concluye: *“Creemos que los determinantes genéticos han tenido que ver en los RAFAs encontrados en estos pacientes”*.⁷

En el estudio de Bolivia acerca de: Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en hospitales de III nivel, caja nacional de salud- hospital viedma abril 2002 a abril 2005, se concluye:

“Los fármacos antituberculosos tienen una cuota de efectos adversos que pueden influir directamente en la suspensión o abandono del tratamiento. Se busca indagar “el perfil epidemiológico” de éstos efectos denominados RAFA’s (reacciones adversas a fármacos antituberculosos) y evaluar su manejo, en los hospitales de referencia para RAFA Severa de nuestra ciudad, mediante revisión de historias clínicas, durante abril 2002 a abril 2005. De 144 pacientes que

iniciaron tratamiento específico, 30 tuvieron RAFA severa, siendo los más entre 25 y 30 años con predominio del sexo femenino. La mayoría de éstas, dentro el primer mes.

Los factores de riesgo asociados fueron la insuficiencia hepática y el alcoholismo presente en 10 y 28 casos respectivamente. La hepatitis medicamentosa estuvo presente en 15 casos. La hipersensibilidad entre moderada y severa suma 20 casos. (3 S. Steven Johnson y 1 S. Lylle) El porcentaje de abandono atribuible a RAFA fue de 9%.

La incidencia aproximada de RAFA en pacientes con TB pulmonar para Cochabamba fue de 0.8% el año 2003 y 1,6% el 2004. En cuanto al manejo, existe diferencia entre ambos hospitales por lo que se desea enfatizar la necesidad de capacitación del personal para la detección oportuna.

Sí existen RAFA's en nuestro medio, aquellas severas ascienden a 21%, siendo los más afectados entre 25 y 34 años, con predominio del sexo femenino. La mayoría de las RAFA's se presentaron durante el 1er mes, con influjo en los primeros 10 días, determinando el abandono del tratamiento en un 9%. Además de la hipersensibilidad, la hepatitis medicamentosa es la segunda en importancia como RAFA severa, siendo esta última, la de mayor letalidad. Los grupos de riesgo más significativos son la insuficiencia hepática y el alcoholismo, éste último constituye parte de la triada frecuentemente observada: alcoholismo-anemia-desnutrición.

La evolución de la RAFA: recuperaron 75%, se hospitalizaron 56% y Fallecieron 15%. Se observó una notable diferencia en el manejo de RAFA según hospitales. Elevada letalidad: 15% en el Viedma; a la fecha este dato ha mejorado gracias a la capacitación del personal. La tasa de incidencia anual de RAFA en pacientes con TB pulmonar se aproxima al 0,83%, para el 2003 y al 1,6% para el 2004 en el departamento de Cochabamba. (Subestimada)".⁸

3. Tratamiento

La tuberculosis es una enfermedad que se puede tratar y que tiene cura. La forma activa sensible a los antibióticos se trata con una combinación estándar de cuatro medicamentos que se administra durante seis meses y que debe ir acompañada de las pertinentes tareas de información, supervisión y atención del paciente a cargo de un agente sanitario o de un voluntario capacitado al efecto. Sin ese apoyo, el cumplimiento terapéutico puede ser difícil, lo que propiciaría la propagación de la enfermedad. La gran mayoría de los casos tienen cura, siempre que se disponga de los medicamentos necesarios y que estos se tomen correctamente.¹⁰

Se calcula que entre 2000 y 2015 se salvaron unos 49 millones de vidas gracias al diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis.¹⁰

Los dos objetivos del tratamiento de la tuberculosis son:

- 1) interrumpir la transmisión al lograr que los pacientes no sean infectantes y
- 2) evitar la morbilidad y la muerte al curar a los enfermos de TB y al mismo tiempo evitar que surja resistencia a fármacos.⁹

Se considera que cuatro fármacos importantes son los de primera línea para tratar la tuberculosis: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol.

Todos ellos se absorben satisfactoriamente por la vía oral, y entre 2 y 4 horas después de su ingestión alcanzan niveles séricos máximos, para ser eliminados casi por completo en un plazo de 24 horas. Estos fármacos se han recomendado por su actividad bactericida (capacidad de disminuir rápidamente el número de microorganismos viables y dejar al paciente sin la infección); su actividad esterilizante (capacidad de destruir todos los bacilos y con ello esterilizar los tejidos afectados, lo cual se mide por su capacidad de evitar recidivas), y la cifra baja de inducción de resistencia a fármacos.⁹

Los regímenes cortos estándar se dividen en los que tienen una fase inicial o bactericida, y otra fase de continuación o fase esterilizante. En la fase inicial se destruye la mayor parte de los bacilos tuberculosos, hay resolución de los síntomas y el paciente se torna no infeccioso. La fase de continuación es necesaria para eliminar las micobacterias persistentes y evitar recidivas. El régimen terapéutico más indicado contra casi todas las formas de TB en adultos y niños consiste en una fase inicial con duración de dos meses en la que se administran isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, seguida de una fase de continuación (cuatro meses) con el uso de isoniazida y rifampicina. En personas con TB pulmonar cavitaria y retraso en la conversión del cultivo de esputo (es decir, aquellos cuyo cultivo sigue siendo positivo a los dos meses), se ampliará el tratamiento tres meses más, además de adicionar la estreptomina como antibiótico, para lograr un ciclo total de nueve meses. En pacientes con TB pulmonar cuyo cultivo de esputo es negativo, la duración del tratamiento puede disminuirse hasta un total de cuatro meses.⁹

2.1 Categorías de tratamiento (Ver tabla 1):

CATEGORÍA I

Esta indicado en casos nuevos de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar bacteriológicamente positivo o clínicamente diagnosticado.

Para casos nuevos TB: 2(HRZE)6/4 H3R3 y casos nuevos TB/VIH y privados de libertad: 2(HRZE)6/4 H6R6.

Primera fase o intensiva

Frecuencia: diario exceptuando los domingos (seis días/semana).

Duración: dos meses (ocho semanas).

Nº de dosis: cincuenta dosis.

Segunda fase o de continuación

Frecuencia: tres veces por semana (lunes, miércoles y viernes) y diaria para casos nuevos TB/VIH y privados de libertad.

Duración: cuatro meses (dieciséis semanas). N° de dosis: cincuenta dosis para casos nuevos y cien dosis para casos nuevos TB/VIH y privados de libertad.¹

CATEGORIA II

Está indicado en aquel paciente que recibió tratamiento previo y presenta nuevamente bacteriología positiva: recaída, tratamiento después de pérdida en el seguimiento y recaídas extrapulmonares y otros.

Casos TB: 2(HRZES)6/1(HRZE)6 /5H3R3E3 y Casos TB/VIH y Privados de libertad 2(HRZES)6/1(HRZE)6 /5H6R6E6

Primera fase intensiva I:

Frecuencia: diario exceptuando los domingos (seis veces/semana).

Duración: dos meses (ocho semanas).

N° de dosis: cincuenta dosis.

Fase intensiva II:

Frecuencia: diario exceptuando los domingos (seis veces/semana).

Duración: un mes (cuatro semanas).

N° de dosis: veinticinco dosis.

Segunda fase intermitente:

Frecuencia: tres veces por semana (lunes, miércoles y viernes) y diario en casos TB/VIH y privados de libertad.

Duración: cinco meses (veinte semanas).

N° de dosis: sesenta dosis y ciento veinte dosis para casos TB/VIH y para privados de libertad.¹

CATEGORIA III Pacientes menores de diez años con TB pulmonar o extrapulmonar. Pacientes menores de diez años con TB pulmonar o extrapulmonar y con VIH. ¹

CATEGORIA IV Caso de TB MDR confirmado o altamente presuntivo con o sin VIH.¹

Tabla 1: Regímenes Terapéuticos Recomendados Por El Minsal.¹

Categoría	Paciente con Tuberculosis	Regímenes terapéuticos	
		Fase inicial	Fase de continuación
I	Casos nuevos de TB pulmonar o extrapulmonar	2HRZE ₆	4H ₃ R ₃
	Casos nuevos de Coinfección TB/VIH pulmonar o extrapulmonar y en privados de libertad.	2HRZE ₆	4H ₆ R ₆
II	Caso TB pulmonares o extrapulmonares, que recibió tratamiento previo.	2HRZES ₆ /1HRZE ₆	5H ₃ R ₃ E ₃
	Caso TB pulmonar o extrapulmonar que recibió tratamiento previo y tiene el VIH o es privado de libertad.	2HRZES ₆ /1HRZE ₆	5H ₆ R ₆ E ₆
III	Pacientes menores de diez años con TB pulmonar o extrapulmonar.	2 H R Z ₆	4H ₃ R ₃
	Pacientes menores de diez años con TB pulmonar o extrapulmonar y con VIH.	2 H R Z ₆	4H ₆ R ₆
IV	Caso de TB MDR confirmado o altamente presuntivo con o sin VIH.	Especialmente estandarizado o regímenes individualizados para esta categoría	

H: Isoniacida. R: Rifampicina. Z: Pirazinamida. E: Etambutol. S: Estreptomina

Fuente: Lineamientos técnicos para la prevención y control de la tuberculosis, Ministerio de salud, San Salvador, septiembre de 2015

Existen dosis diaria recomendadas de los fármacos antituberculosis (ver tabla 2).

Tabla 2: Medicamentos antituberculosis individualizados categoría I y categoría II.

Medicamento Individualizado	Dosis recomendadas			
	Dosis diaria		Tres veces por semana	
	DOSIS Y RANGO (mg/kg/peso)	DOSIS MÁXIMA	DOSIS Y RANGO (mg/kg/peso)	DOSIS MÁXIMA DIARIA (mg)
Isoniacida (H) 100 mg o 300 mg	5 (4- 6)	400	10(8-12)	900
Rifampicina (R) 300 mg	10 (10-12)	600	10(10-12)	600
Pirazinamida (Z) mg	25 (20-30)	2000mg	35(30-40)	2500mg
Etambutol (E) 400 mg	15 (15-25)	1600mg	30(25-35)	2000mg
*Estreptomina (S)	15 (12-18)	1000		

Fuente: Lineamientos técnicos para la prevención y control de la tuberculosis, Ministerio de salud, San Salvador, septiembre de 2015

La inobservancia del tratamiento prescrito es, con mucho, la principal causa de fracaso terapéutico. A todos los pacientes se les debe hacer ver la necesidad de atenerse estrictamente al plan terapéutico. Siempre que sea posible, la administración de fármacos se supervisará por lo menos durante los dos primeros meses. Cuando no sea asequible la supervisión profesional, se enseñará a algún miembro de la familia o de la comunidad lo necesario para que se encargue de esa tarea.

Cuando los medios de asistencia ambulatoria están bien desarrollados, lo mejor es supervisar por completo el tratamiento y, en estas circunstancias, las pautas intermitentes resultan particularmente rentables. Las tabletas de isoniazida y rifampicina o de isoniazida, rifampicina y pirazinamida combinadas en proporciones fijas son más ventajosas que los fármacos aislados porque fomentan la observancia e impiden que aparezca resistencia (ver tabla 3). Ahora bien, sólo deben usarse si hay constancia de que cada uno de los ingredientes activos tiene una biodisponibilidad satisfactoria. En algunos países se han producido fracasos terapéuticos por las malas condiciones de fabricación de estos medicamentos combinados.⁴

Tabla 3: Medicamentos combinados de primera línea dosis fijas categoría I y categoría II

Combinado 4 drogas				Combinado 2 drogas			
Isoniacida 75+Rifampicina 150mg+ Pirazinamida 400mg+Etambutol 275mg (NUMERO DE TABLETAS SEGÚN RANGO DE PESO)				Isoniacida 200 mg + Rifampicina 150 mg o Isoniacida 150 mg + Rifampicina 150 mg (NUMERO DE TABLETAS SEGÚN RANGO DE PESO)			
30-39 kg	40-54kg	55-70 kg	> 70 Kg.	30-39 kg	40-54kg	55-70 kg	> 70 Kg.
2	3	4	5	2	3	4	5
CATEGORIA II							
FASE INTENSIVA I: combinado 4 drogas MAS				SEGUNDA FASE: combinado de dos drogas MAS			
*ESTREPTOMICINA 1 GR				ETAMBUTOL 400 mg			
30-39 kg	40-54kg	55-70 kg	> 70 Kg.	30-39 kg	40-54kg	55-70 kg	> 70 Kg.
0.5 gr	0.75 gr	1 gr	1 gr	2	4	6	6

*Pacientes con edades arriba de 60 años, probablemente no tolere más de 500-750 mg diarios.¹

Fuente: Lineamientos técnicos para la prevención y control de la tuberculosis, Ministerio de salud, San Salvador, septiembre de 2015

4. Fármacos antifímicos de primera línea

ISONIAZIDA (H)

La isoniazida (hidrazida del ácido isonicotínico; NYDRAZID, otros) constituye el fármaco primario en la quimioterapia antifímica. es bacteriostática de los bacilos “en etapa de reposo”, pero es bactericida si están en fase de división rápida.

La concentración tuberculostática mínima es de 0.025 a 0.05 µg/ml. Las bacterias prosiguen una o dos divisiones antes de interrumpir su multiplicación. El fármaco muestra selectividad extraordinaria por las micobacterias y se necesitan concentraciones mayores de 500 µg/ml para inhibir la proliferación de otros microorganismos.¹⁴

La isoniazida inhibe la síntesis de los ácidos micólicos, que son componentes esenciales de las paredes celulares de las micobacterias.

La isoniazida se absorbe con facilidad en el tubo digestivo. Una dosis de 300 mg por vía oral (5 mg/kg en niños) permite alcanzar concentraciones plasmáticas de 3 a 5 µg/ml en 1 o 2 horas. La isoniazida se difunde con facilidad a todos los líquidos y tejidos corporales. Las concentraciones en el sistema nervioso central y el líquido cefalorraquídeo varían entre 20 y 100% de las concentraciones séricas simultáneas.

El metabolismo de la isoniazida, en especial la acetilación por la *N*-acetiltransferasa hepática, está determinada genéticamente.¹⁵

La concentración plasmática promedio de la isoniazida en pacientes con acetilación rápida es de casi 33 a 50% de la correspondiente en aquellos con acetilación lenta y la semivida es de menos de 1 y 3 h, respectivamente. La eliminación más rápida de la isoniazida por acetilación rápida no suele tener consecuencias terapéuticas cuando se administran dosis apropiadas a diario, pero pueden ocurrir concentraciones subterapéuticas si el fármaco se administra como dosis una vez por semana o si hay absorción deficiente.

Los metabolitos de isoniazida y una pequeña cantidad de fármaco sin cambios se excretan sobre todo a través de la orina. La dosis no necesita ajustarse en presencia de insuficiencia renal. El ajuste de dosis no está bien definido en pacientes con insuficiencia hepática grave (la isoniazida está contraindicada si es la causa de la hepatitis) y debe guiarse por las concentraciones séricas si se está considerando reducir las dosis.¹⁵

- **Reacciones adversas a Isoniacida** (ver tabla 4).

La hipersensibilidad a la isoniazida puede ocasionar fiebre, diversas erupciones cutáneas, hepatitis y erupciones morbiliforme, maculopapular, purpúrica y urticariana. Entre otras reacciones hematológicas posibles están agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia y anemia. Durante el tratamiento, a veces se observa vasculitis por anticuerpos antinucleares, pero desaparece cuando se interrumpe el uso del medicamento. También se le han atribuido a la isoniazida síntomas artríticos (dorsalgia; afección de articulaciones interfalángicas proximales en ambos lados; artralgia en rodillas, codos y muñecas y el síndrome de “hombro-mano”). Si la piridoxina no se administra acompañada, la neuritis periférica (con mayor frecuencia parestesias de pies y manos) puede ser la reacción más frecuente a la isoniazida; se observa en 2% de individuos que reciben 5 mg/kg del fármaco, diariamente. Dosis mayores pueden ocasionar neuritis periférica en 10 a 20% de los pacientes.¹⁴ Reacciones adicionales diversas incluyen anomalías hematológicas, anemia por deficiencia de piridoxina, acúfenos y molestias gastrointestinales.¹⁵

La neuropatía es más frecuente en acetiladores lentos y en diabéticos, en personas desnutridas o anémicas. La administración profiláctica de piridoxina impide que surja no sólo la neuritis periférica, sino otros trastornos del sistema nervioso en casi todos los casos, aun cuando el tratamiento dura dos años. La isoniazida puede desencadenar convulsiones en personas con cuadros convulsivos y, en raras ocasiones, en individuos que no los han mostrado. La

isoniazida puede disminuir el metabolismo de la fenitoína, lo que aumenta su concentración sanguínea y su toxicidad.¹⁵

Se sabe de casos de neuritis y atrofia óptica durante la administración del fármaco. Otras manifestaciones de la neurotoxicidad del fármaco son contracciones musculares, mareos, ataxia, parestesias, estupor y encefalopatía tóxica que puede ser fatal. Durante el consumo del medicamento, a veces se observan anormalidades psíquicas; entre ellas están euforia, disminución transitoria de la memoria, separación de ideas y la realidad, pérdida del autocontrol y psicosis floridas.

La isoniazida inhibe la parahidroxilación de la fenilhidantoína y en cerca de 27% de los pacientes que reciben los dos medicamentos surgen signos y síntomas de toxicidad y, sobre todo, en los acetiladores lentos. Es importante medir en forma seriada las concentraciones de fenilhidantoína en plasma y ajustarlas si es necesario. Conviene no cambiar la dosis de la isoniazida. Desde hace algún tiempo, se sabía que la ictericia era un efecto adverso de la exposición a la isoniazida, pero antes de 1970 pudo descubrirse que en algunos individuos que la recibían surgía lesión hepática grave que culminaba en la muerte. Estudios adicionales en adultos y niños han confirmado esta observación; el proceso patológico característico es la necrosis "en puente" y multilobulillar.

La continuación del uso del fármaco después de que han surgido los síntomas de disfunción hepática ha tendido a agravar la intensidad del daño. Se desconocen los mecanismos que explican tales manifestaciones tóxicas, aunque la acetilhidrazina, que es el metabolito de la isoniazida, ocasiona lesión hepática en adultos. Por tanto, sería de esperar que los acetiladores rápidos de la isoniazida tendieran más a presentar hepatotoxicosis que los acetiladores lentos. Sin embargo, esta hipótesis no se ha confirmado. Se ha destacado la contribución de la hepatitis de origen alcohólico, pero los portadores crónicos del virus de la hepatitis B toleran la isoniazida.¹⁴

La hepatitis inducida por isoniazida es el efecto tóxico mayor más frecuente de la isoniazida, diferente de los pequeños aumentos en aminotransferasas hepáticas (hasta tres o cuatro veces lo normal), que no requieren el cese de fármaco y que se observan en 10 a 20% de los pacientes, que por lo general cursan asintomáticos.

La aparición de hepatitis por isoniazida contraindica el uso del fármaco.¹⁵

La edad constituye el factor más importante entre los riesgos de hepatopatía inducida por isoniazida. La lesión hepática es infrecuente en personas menores de 20 años de edad, y la complicación se observó en 0.3% de sujetos de 20 a 34 años de edad, y la incidencia aumenta a 1.2 a 2.3% en personas de 35 a 49 años de edad, y mayores de 50, respectivamente. Hasta 12% de quienes reciben isoniazida tiene actividades plasmáticas altas de las transaminasas de aspartato y de alanina.

Los individuos que reciben el fármaco deben ser valorados con gran cuidado a intervalos mensuales en busca de síntomas de hepatitis (anorexia, malestar general, fatiga, náusea e ictericia), y se les recomendará interrumpir el uso del medicamento en caso de aparecer los síntomas mencionados. Algunos médicos prefieren medir la actividad sérica de la aminotransferasa de aspartato a intervalos mensuales en los individuos con riesgo alto (de siete a 35 años de edad, consumo de alcohol abundante, antecedente de hepatopatía, etc.) y recomiendan suspender el tratamiento si ésta se eleva más de cinco veces. La mayor parte de los casos de hepatitis aparece entre cuatro y ocho semanas después de iniciado el tratamiento. La isoniazida se administra con precaución en los individuos con hepatopatía preexistente. Entre las reacciones que acompañan al tratamiento con isoniazida están boca seca, molestia epigástrica, metahemoglobinemia, acúfenos y retención urinaria. En los individuos con predisposición a la anemia por deficiencia de piridoxina, la administración de isoniazida origina una anemia severa, pero el tratamiento con grandes dosis de vitamina B6 normaliza la situación. También se ha señalado un síndrome similar

al del lupus eritematoso generalizado, farmacoinducido. La sobredosis de isoniazida en intentos de suicidio puede ocasionar náusea, vómito, mareo, habla cercenada y alucinaciones visuales, seguidos de coma, convulsiones, acidosis metabólica e hiperglucemia. En dicha situación, la piridoxina es un antídoto y debe administrarse en una dosis que equivalga a la cantidad de isoniazida oral.¹⁴

RIFAMPICINA (R)

Las rifamicinas (rifampicina, rifabutina, rifapentina) son un grupo de antibióticos macrocíclicos complejos con estructuras semejantes producidas por *Amycolatopsis mediterranei*. La rifampicina es un derivado semisintético de uno de ellos, la rifamicina B.

La rifampicina bloquea la proliferación de casi todas las bacterias grampositivas y también otras gramnegativas, como *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Proteus* indolpositivo e indolnegativo y *Klebsiella*. El fármaco es muy activo contra *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativos. También es muy activo contra *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*; las concentraciones inhibitoras mínimas varían de 0.1 a 0.8 µg/ml. La rifampicina inhibe la multiplicación de especies de *Legionella* en cultivo celular y modelos animales. Cantidades de 0.005 a 0.2 µg/ml de rifampicina bloquean la proliferación de *M. tuberculosis* in vitro.¹⁴

La rifampicina se une a la subunidad β de la polimerasa de RNA dependiente del DNA bacteriano y, por tanto, inhibe la síntesis del RNA.

La rifampicina es bien absorbida después de su administración oral y se excreta sobre todo a través del hígado y la bilis. Después, presenta recirculación enterohepática, con la mayor parte excretada como metabolito desacilado en heces y una pequeña cantidad en la orina. No es necesario el ajuste de la dosis ante la insuficiencia renal o hepática. Se alcanzan concentraciones séricas de 5 a 7 µg/ml con las dosis usuales. La rifampicina se distribuye ampliamente en los

líquidos y tejidos corporales, tiene unión relativamente alta a las proteínas y se alcanzan concentraciones adecuadas en líquido cefalorraquídeo sólo en presencia de inflamación meníngea.¹⁵

- **Reacciones adversas a Rifampicina** (ver tabla 4).

En términos generales, la rifampicina es tolerada de manera satisfactoria. En las dosis habituales, menos de 4% de los tuberculosos tiene reacciones adversas notables; las más comunes son erupciones (0.8%), fiebre (0.5%) y náusea y vómito (1.5%). Rara vez se han observado hepatitis y muertes por insuficiencia hepática en pacientes que recibieron otros hepatotóxicos además de rifampicina y que tuvieron enfermedad hepática preexistente. Pocas veces se presenta hepatitis por rifampicina en sujetos con función hepática normal; de modo similar, la combinación de isoniazida y rifampicina es inocua en tales enfermos.

Sin embargo, las hepatopatías crónicas, el alcoholismo y la senectud incrementan la incidencia de problemas hepáticos graves cuando se administra la rifampicina sola o con isoniazida. No debe proporcionarse rifampicina ni de manera intermitente (menos de dos veces por semana) ni en dosis diarias de $\geq 1,200$ mg, porque estos esquemas suelen acompañarse de efectos adversos. En 20% de los pacientes sometidos a ellos surge un síndrome de tipo gripal, con fiebre, escalofríos y mialgias; también puede incluir eosinofilia, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, trombocitopenia, anemia hemolítica y choque. La rifampicina es un inductor potente de citocromo P450 (cytochrome P450, CYP) 1A2, 2C9, 2C19 y 3A4, de tal manera que su administración reduce la semivida de diversos compuestos, incluso inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos y de proteasa de VIH, digitoxina, digoxina, quinidina, diisopiramide, mexiletina, tocinida, cetoconazol, propranolol, metoprolol, clofibrato, verapamilo, metadona, ciclosporina, corticosteroides, anticoagulantes orales, teofilina, barbitúricos, anticonceptivos orales, halotano, fluconazol y sulfonilureas. La rifabutina tiene menos efectos en el metabolismo de muchos de los inhibidores

de la proteasa de VIH. La interacción entre la rifampicina y los anticoagulantes orales del tipo de la coumarina reduce la eficacia de estos fármacos. Este efecto aparece entre cinco y ocho días después de iniciar la administración de rifampicina y persiste cinco a siete días después de interrumpirla.

La rifampicina incita el catabolismo de varios esteroides, por lo que reduce la eficacia de los anticonceptivos orales y en ocasiones induce insuficiencia suprarrenal en los pacientes con una reserva adrenocortical marginal. Además, aumenta el metabolismo de la metadona y otros narcóticos, por lo que se ha publicado que desencadena síndromes de abstinencia y reduce su eficacia en la regulación del dolor, a menos que se aumente la dosis. Asimismo, la rifampicina reduce en ocasiones la excreción biliar del medio de contraste que se utiliza para observar la vesícula biliar.

Los trastornos de las vías gastrointestinales ocasionados por la rifampicina (molestias epigástricas, náusea, vómito, cólicos abdominales, diarrea), a veces han obligado a interrumpir su empleo. También se han señalado algunos síntomas propios del sistema nervioso central, como fatiga, somnolencia, cefalalgia, mareos, ataxia, confusión, incapacidad de concentración, insensibilidad generalizada, dolor en las extremidades y debilidad muscular. Entre las reacciones de hipersensibilidad están fiebre, prurito, urticaria, diversos tipos de erupciones cutáneas, eosinofilia y adolorimiento de la boca y lengua. En infrecuentes ocasiones se han detectado hemólisis, hemoglobinuria, hematuria, insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda; son reacciones de hipersensibilidad. Durante la administración de rifampicina, se ha sabido de casos de trombocitopenia, leucopenia transitoria y anemia. Se desconoce su posible teratogenicidad y se sabe que cruza la placenta, por lo que es mejor no usarla durante el embarazo.

PIRAZINAMIDA (Z)

La pirazinamida es el análogo sintético pirazínico de la nicotinamida.³ En combinación con rifampicina, permite acortar el tratamiento de 1 año a 6 meses.¹⁶

La pirazinamida se convierte en ácido pirazinoico, su forma activa, por la pirazinamidasa micobacteriana. Se alcanzan concentraciones séricas de 30 a 50 µg/ml de 1 a 2 h después de la administración oral con dosis de 25 mg/kg/día. La pirazinamida es bien absorbida en el tubo digestivo y se distribuye ampliamente en los tejidos corporales, incluidas las meninges inflamadas.

El compuesto original es degradado en el hígado, pero sus metabolitos se eliminan por vía renal; por tanto, la pirazinamida debe administrarse a dosis de 25 a 35 mg/kg tres veces por semana (no a diario) en pacientes en programa de hemodiálisis y aquellos cuya depuración de creatinina es menor

de 30 ml/min. En pacientes con función renal normal se usa una dosis de 40 a 50 mg/kg en esquema de dos o tres veces por semana.

La pirazinamida es un fármaco importante de primera línea usado en combinación con isoniazida y rifampicina en esquemas de corta duración (esto es, 6 meses), como agente “esterilizante” activo contra microorganismos intracelulares residuales que pudiesen causar recaídas.¹⁵

- **Reacciones adversas a Pirazinamida** (ver tabla 4).

El efecto adverso más frecuente y grave de la pirazinamida es el daño hepático. Después de ingerir diariamente una dosis de 40 a 50 mg/kg, en cerca de 15% de los pacientes surgen signos y síntomas de hepatopatía, con ictericia en 2 a 3% de ellos y muerte por necrosis hepática en casos infrecuentes. Algunas de las anomalías más tempranas producidas por la pirazinamida son incrementos de los valores plasmáticos de las enzimas aminotransferasas de alanina y de aspartato. Los regímenes utilizados hoy (15 a 30 mg/kg/día) son más inocuos. Antes de administrar pirazinamida a cualquier paciente, se deben realizar estudios de la función hepática y repetirlos a intervalos frecuentes durante todo

el tratamiento. Si se halla algún signo de daño hepático notable, hay que interrumpir el uso del fármaco. No debe utilizarse pirazinamida en personas con disfunción hepática de cualquier magnitud, salvo que sea absolutamente indispensable. El fármaco inhibe la excreción de ácido úrico, con lo que se produce hiperuricemia.¹⁴ No es motivo para interrumpir el tratamiento. La hiperuricemia puede causar artritis gotosa aguda.²¹ Otros efectos adversos que se han observado con este medicamento son artralgias, anorexia, náusea y vómito, disuria, malestar general y fiebre. En tanto algunas organizaciones internacionales recomiendan el uso de pirazinamida durante el embarazo, no sucede así en Estados Unidos, debido a datos de teratogenicidad.¹⁴

ETAMBUTOL (E)

Es un compuesto sintético hidrosoluble, termoestable, dextroisómero de la estructura que se muestra a continuación y se surte como la sal dihidrocloruro.¹⁵ El etambutol no tiene efecto alguno en otras bacterias. Suprime la proliferación de casi todos los bacilos de tuberculosis resistentes a isoniazida y a estreptomycin.¹⁴ Tiene acción bacteriostática.¹⁶

El etambutol se absorbe bien en el intestino. Después de la ingestión de 25 mg/kg se alcanza una concentración máxima sanguínea de 2 a 5 µg/ml en 2 a 4 horas. Casi 20% del fármaco se excreta sin cambios en las heces y 50% en la orina. El etambutol se acumula en presencia de insuficiencia renal y la dosis debe disminuirse a la mitad si la depuración de creatinina es menor de 10 ml/min. El etambutol atraviesa la barrera hematoencefálica sólo cuando las meninges están inflamadas. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son muy variables y van de 4 a 64% de las séricas en el contexto de la inflamación meníngea.

Como con los fármacos antituberculosis, la resistencia al etambutol surge con rapidez cuando el fármaco se usa solo. Por tanto, siempre se administra en combinación con otros fármacos antituberculosis.¹⁵

- **Reacciones adversas a Etambutol** (ver tabla 4).

La hipersensibilidad al etambutol es rara. El evento adverso grave más frecuente es la neuritis retro bulbar.¹⁵

La neuritis óptica, en la cual disminuye la agudeza visual y se pierde la capacidad de diferenciar entre rojo y verde. Esta reacción, cuya incidencia es proporcional a la dosis de etambutol, se observa en 15% de individuos que reciben 50 mg/kg/día, en 5% de los sujetos que reciben 25 mg/kg/día, y en menos de 1% de los que reciben dosis diarias de 15 mg/kg (la dosis recomendada para tratar la tuberculosis). La intensidad de la dificultad visual depende de la duración del tratamiento después de que se manifiesta por primera vez el problema mencionado y puede ser unilateral o bilateral. Por tanto, se recomienda medir en forma seriada la agudeza visual y la discriminación del rojo y verde antes de emprender el tratamiento y luego de manera periódica. El sujeto muestra recuperación de su función cuando se interrumpe el uso del etambutol; el tiempo necesario para lograrla está en función del grado de deficiencia visual. El etambutol produce muy pocas reacciones adversas. Menos de 2% de casi 2 000 individuos que recibieron la dosis de 15 mg/kg mostró reacciones adversas; 0.8% disminución de la agudeza visual; 0.5% una erupción, y 0.3% fiebre medicamentosa. Otros efectos adversos observados han sido prurito, artralgias, molestias gastrointestinales, dolor abdominal, malestar generalizado, cefalalgias, mareos, confusión psíquica, desorientación y posibles alucinaciones. Pocas veces surgen insensibilidad y hormigueo de los dedos, por neuritis periférica. También son infrecuentes la anafilaxia y leucopenia. La administración de etambutol eleva la concentración de ácido úrico en sangre en cerca de 50% de los pacientes, porque disminuye la excreción renal de ese ácido. El efecto puede detectarse incluso 24 h después de administrar una sola dosis, o hasta 90 días después de comenzar el tratamiento. Este efecto adverso puede ser intensificado por la isoniazida y piridoxina.¹⁴

ESTREPTOMICINA (S)

La estreptomicina fue el primer fármaco clínicamente eficaz de que se dispuso para combatir la tuberculosis. En el comienzo se administraba a grandes dosis, pero los problemas de toxicidad y la aparición de resistencia de microorganismos limitaron gravemente su uso.

la estreptomicina es bactericida contra el bacilo de la tuberculosis. Cifras incluso de 0.4 µg/ml pueden inhibir su proliferación. La mayor parte de las cepas de *M. tuberculosis* son sensibles a 10 µg/ml.¹⁴

Los antibióticos aminoglucósidos son bactericidas rápidos. La destrucción bacteriana depende de la concentración: cuanto más alta es, tanto mayor la rapidez con que destruye microorganismos. Un efecto posantibiótico, es decir, una actividad bactericida residual que persiste después de disminuir la concentración sérica a menos de la concentración inhibidora mínima.¹⁴

Los aminoglucósidos son inhibidores irreversibles de la síntesis de proteína, pero se desconoce el mecanismo preciso de su actividad bactericida. Dentro de la célula los aminoglucósidos se unen a proteínas específicas de la subunidad 30S del ribosoma. Los aminoglucósidos inhiben la síntesis de proteínas.

La dosis usual en el adulto es de 1 g/día (15 mg/kg/día). Si la depuración de creatinina es menor de 30 ml/min o el paciente es objeto de hemodiálisis, la dosis es de 15 mg/kg dos o tres veces por semana. La estreptomicina penetra poco en las células y es activa principalmente contra bacilos de la tuberculosis extracelular. La estreptomicina atraviesa la barrera hematoencefálica y alcanza concentraciones terapéuticas en presencia de meninges inflamadas.¹⁶

- **Reacciones adversas a Estreptomicina** (ver tabla 4).

Todos los aminoglucósidos tienen la capacidad de producir toxicidad reversible e irreversible de tipo vestibular, coclear y renal; estos efectos adversos complican el empleo de tales compuestos y dificultan en grado sumo su administración precisa.

Ototoxicidad. Después de administrar cualesquiera de los aminoglucósidos, puede haber disfunción vestibular y auditiva. Estudios en animales y en seres humanos han corroborado la acumulación progresiva de estos fármacos en la perilinfa y endolinfa del oído interno. La acumulación surge ante todo cuando son altas sus concentraciones en plasma. Es lenta la difusión retrógrada hacia el flujo de sangre; las semividas de los aminoglucósidos son cinco a seis veces mayores en los líquidos del oído que en plasma. La difusión retrógrada depende de la concentración y se ve facilitada cuando la cantidad del medicamento en plasma llega a un mínimo.¹⁴

Los efectos ototóxicos se han vinculado con mutaciones en un gen de RNA ribosómico mitocondrial, lo que indica que en este efecto secundario influye la predisposición genética. Quizá también participan el estrés oxidativo y la activación de ras. La ototoxicosis, que en gran medida es reversible, resulta de destrucción progresiva de las neuronas sensoriales vestibulares o cocleares, que son muy sensibles a daño por aminoglucósidos.¹⁴

Se ha demostrado, en casos de ototoxicosis experimental, que los cambios incipientes inducidos por aminoglucósidos son reversibles por acción del calcio. Sin embargo, una vez que se pierden las neuronas sensoriales, no hay regeneración; en consecuencia, ocurre degeneración retrógrada del nervio auditivo y la sordera es irreversible. Se ha sugerido que los aminoglucósidos interfieren en el sistema de transporte activo que resulta esencial para la conservación del equilibrio fónico de la endolinfa; ello podría alterar las concentraciones normales de iones en los líquidos laberínticos con disminución de la actividad eléctrica y de la conducción nerviosa. Al final, los cambios de electrólitos o tal vez los propios fármacos lesionan de modo irreversible a las neuronas ciliadas. El grado de disfunción permanente guarda relación con el número de neuronas ciliadas sensoriales destruidas o alteradas, y se piensa que depende de la exposición sostenida al fármaco.¹⁴

Nefrotoxicidad. Se sabe que 8 a 26% de individuos que reciben un aminoglucósido por más de varios días mostrarán trastorno renal leve, casi siempre reversible (Smith et al., 1980). La toxicidad resulta de acumulación y de retención del aminoglucósido en las células de los túbulos proximales. El daño inicial en este sitio se manifiesta por la excreción de enzimas en el borde en cepillo del túbulo renal. Después de varios días surge un defecto en la capacidad de concentración del riñón, así como proteinuria leve y también cilindros hialinos y granulados. La filtración glomerular disminuye después de unos días más. Se ha dicho que la fase no oligúrica de la insuficiencia renal puede derivar de los efectos que ejercen los aminoglucósidos en la porción distal de la nefrona con menor sensibilidad del epitelio de los conductos colectores a la hormona antidiurética endógena.

En raras ocasiones surge una intensa necrosis tubular aguda, pero el dato importante más frecuente es el aumento leve de la creatinina plasmática (5 a 20 $\mu\text{g/ml}$; 40 a 175 μM); y en muy contadas ocasiones ocurren hipopotasemia, hipocalciemia e hipofosfatiemia. La insuficiencia de la función renal casi siempre es reversible porque las células de los túbulos proximales poseen capacidad de regeneración.¹⁴

Entre los factores de riesgo de aparición de nefrotoxicosis por aminoglucósidos se han señalado senectud, hepatopatía y choque séptico, si bien los datos no son convincentes. No obstante, cabe destacar que la función renal en ancianos se ha sobrestimado cuando se evalúa con base en la concentración de creatinina en plasma, y se producirá sobredosis si dicha cifra se utiliza como única guía en esta población de pacientes.¹⁴

Los aminoglucósidos alteran siempre la estructura y función de las células de la porción proximal de túbulos renales, pero tales efectos suelen ser reversibles. El resultado más importante de dicha toxicidad es quizá la menor excreción del fármaco, lo cual a su vez podría predisponer a ototoxicosis

La toxicidad está vinculada con la dosis y el riesgo aumenta en los ancianos. Como con los aminoglucósidos, la dosis debe ajustarse de acuerdo con la función renal. La toxicidad puede disminuirse limitando el tratamiento a no más de seis meses, siempre que sea posible.¹⁵

Tabla 4: Reacción adversa a fármacos antituberculosis

RAFAS LEVES

MEDICAMENTO	REACCIÓN ADVERSA
Isoniacida	Insomnio, Euforia, Neuritis periférica (manos y pies), Fiebre, Erupciones cutáneas (morbiliforme, purpúrea, maculopapular, urticaria), mareo, ataxia, estupor, parestesia, disminución de la memoria, síntomas artríticos y retención urinaria.
Rifampicina	Eritrodermia transitoria, gastralgias, náuseas, fiebre, vomito, síndrome gripal, fatiga, somnolencia, falta de concentración e insensibilidad generalizada
Pirazinamida	Eritrodermia, transitoria, náuseas, anorexia, dolores articulares, vómito y fiebre.
Etambutol	Náuseas, desorientación, alucinaciones, prurito, malestar general y cefalalgias
Estreptomina	Náuseas, anorexia, parestesias en la cara y prurito

RAFAS GRAVES

MEDICAMENTO	REACCIÓN ADVERSA
Isoniacida	Hipersensibilidad generalizada (Síndrome de Steven Johnson), Hepatitis Hematológicas (agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia, metahemoglobinemia, anemia por deficiencia de piridoxina) Encefalopatía
Rifampicina	Púrpura Anemia hemolítica Hepatitis Neuritis túbulo intersticial Choque
Pirazinamida	Síndrome gotoso Hepatitis
Etambutol	Neuritis óptica retrobulbar
Estreptomina	Sordera, Trastornos vestibulares (Vértigo) y cocleares Insuficiencia Renal Aguda

Fuente: Bertram G. Katzung, Susan B. Masters, Anthony J. Trevor. Farmacología Básica Y Clínica. Edición 12. California. McGraw-Hill. Año 2013.

5. Factores individuales que afectan al metabolismo de fármacos

La dosis y frecuencia de administración necesarias para alcanzar concentraciones terapéuticas eficaces en sangre y tejidos varían en distintos pacientes por las variaciones individuales en la distribución, las tasas de metabolismo y eliminación farmacológicas. Tales diferencias dependen de factores genéticos y variables no genéticas, como edad, sexo, tamaño del

hígado, función hepática, ritmo circadiano, temperatura corporal, factores nutricionales y ambientales como la inducción concomitante a inductores o inhibidores del metabolismo farmacológico. La revisión siguiente resume las más importantes de estas variables.¹⁵

Diferencias individuales

Las diferencias individuales en la tasa metabólica dependen de la naturaleza del fármaco mismo. Por tanto, en la misma población, las concentraciones plasmáticas en estado estable podrían reflejar una variación con un factor de 30 en el metabolismo de un fármaco y sólo una variación con un factor de dos en el metabolismo de otro.¹⁵

Factores genéticos

Los factores genéticos que influyen en las concentraciones enzimáticas explican algunas de estas diferencias, lo que da origen a los “polimorfismos genéticos” en el metabolismo farmacológico. Los primeros ejemplos de fármacos sujetos a polimorfismos genéticos fueron el relajante muscular succinilcolina, el antituberculoso isoniazida y el anticoagulante warfarina. Un polimorfismo genético verdadero se define como la presencia de un alelo variante de un gen con una frecuencia $\geq 1\%$ de la población, lo que altera la expresión o la actividad funcional (o ambos) del producto génico.

Existen polimorfismos genéticos bien definidos con relevancia clínica que modifican la eficacia del medicamento o las reacciones adversas al mismo (ADR, adverse drug reactions). Es frecuente que estas reacciones ameriten ajuste en la dosis (Enzima implicada: NAT2, Defecto: N-acetilación, Genotipo: PM, Fármaco y uso terapéutico: Isoniazida (antituberculoso) Consecuencias clínicas: Neuropatía periférica), una consideración crucial sobre todo para los fármacos con bajos índices terapéuticos.¹⁵

El defecto en los sujetos con acetilación lenta (de isoniazida y aminos similares) parece resultado de la síntesis de menor cantidad de enzima NAT2, no de una forma anormal.

El fenotipo de acetilación lenta se hereda como rasgo autosómico recesivo y se encuentra en casi 50% de las personas de raza negra y blanca de Estados Unidos, con mayor frecuencia en los europeos que viven a grandes latitudes al norte y su frecuencia es mucho más baja entre los asiáticos e inuit (esquimales). El fenotipo de acetilación lenta también se acompaña de mayor incidencia de neuritis periférica inducida por isoniazida, trastornos autoinmunitarios inducidos por fármacos y cáncer vesical secundario a aminos aromáticas bicíclicas.¹⁵

Factores dietéticos y ambientales

La dieta y los factores ambientales contribuyen a las variaciones individuales en el metabolismo farmacológico. Se sabe que los alimentos asados al carbón y las verduras crucíferas inducen enzimas CYP1A, mientras que el jugo de toronja inhibe el metabolismo por CYP3A de los sustratos farmacológicos que se administren al mismo tiempo. Los fumadores metabolizan algunos fármacos con mayor rapidez que los no fumadores por la inducción enzimática. Los trabajadores industriales expuestos a algunos pesticidas metabolizan ciertos fármacos con más rapidez que las personas no expuestas. Estas diferencias dificultan determinar las dosis eficaces y seguras de fármacos con índices terapéuticos estrechos.¹⁵

Edad y sexo

Hay informes de mayor susceptibilidad a la actividad farmacológica o tóxica de los medicamentos en pacientes muy jóvenes y muy viejos en comparación con los adultos jóvenes. Aunque esto podría reflejar diferencias en la absorción, distribución y eliminación, también participan las discrepancias en el metabolismo farmacológico. El metabolismo más lento podría deberse a la menor actividad de

enzimas metabólicas o disponibilidad reducida de cofactores endógenos esenciales. Las variaciones en el metabolismo farmacológico dependientes del sexo están bien documentadas en ratas, pero no en otros roedores. Las ratas macho jóvenes metabolizan los fármacos mucho más rápido que las ratas hembra maduras o los machos púberes. Tales diferencias en el metabolismo farmacológico tienen una relación clara con las hormonas androgénicas. ¹⁵

Interacciones entre fármacos durante el metabolismo

A causa de su lipofilia relativamente alta, muchos sustratos no sólo se conservan en el sitio activo de la enzima, sino que permanecen unidos de manera inespecífica con la membrana lipídica del retículo endoplásmico. En dicho estado, pueden inducir a las enzimas microsómicas, sobre todo después del uso repetido. Asimismo, en la etapa aguda, según las concentraciones farmacológicas residuales en el sitio activo, pueden inhibir por competencia el metabolismo de un fármaco administrado al mismo tiempo. Los fármacos inductores de enzimas incluyen varios hipnóticos sedantes, antipsicóticos, anticonvulsivos, insecticidas y el anti tuberculoso Rifampicina. (Inductor: Rifampicina, Fármacos cuyo metabolismo se intensifica: Anticoagulantes cumarínicos, digitoxina, glucocorticoides, itraconazol, metadona, metoprolol, anticonceptivos orales, prednisona, propranolol, quinidina, saquinavir)

Los pacientes que toman barbitúricos en forma habitual, otros hipnóticos sedantes o ciertos antipsicóticos a veces necesitan dosis mucho más altas de warfarina para mantener el efecto terapéutico. Por otra parte, la suspensión del sedante inductor podría derivar en el metabolismo reducido del anticoagulante y hemorragia, un efecto tóxico de las concentraciones plasmáticas consecuentes del anticoagulante. Se han observado interacciones similares en personas que reciben varias combinaciones de regímenes farmacológicos, como rifampicina, antipsicóticos o sedantes con anticonceptivos, sedantes con anticonvulsivos e incluso alcohol con hipoglucémicos (tolbutamida).

Se debe señalar que un inductor puede intensificar el metabolismo de otros fármacos, y de él mismo. Por tanto, el uso continuo de algunos medicamentos produce un tipo farmacocinético de tolerancia, lo que reduce en forma progresiva la eficacia terapéutica por intensificación de su propio metabolismo.

Por el contrario, es posible que la administración simultánea de dos o más fármacos afecte la eliminación del que se metaboliza con mayor lentitud, con prolongación o potenciación de sus efectos farmacológicos (Inhibidor: Alopurinol, Cloranfenicol, Isoniazida, Fármaco cuyo metabolismo se inhibe: Antipirina, dicumarol, probenecid, tolbutamida).¹⁵

Las interacciones medicamentosas son muy frecuentes para la rifampicina, como las existentes con antidiabéticos orales, dicumarínicos, anticonceptivos, anticomiciales, metadona, corticoides, ciclosporina y algunos antirretrovirales.²⁰

Enfermedades que afectan el metabolismo farmacológico

Las enfermedades agudas o crónicas que afectan la morfología o función hepática influyen mucho en el metabolismo de algunos fármacos. Estos trastornos incluyen hepatitis alcohólica, cirrosis alcohólica activa o inactiva, hemocromatosis, hepatitis crónica activa, cirrosis biliar y hepatitis aguda, viral o farmacológica. Según su gravedad, estos trastornos podrían alterar las enzimas hepáticas metabólicas, sobre todo las oxidasas microsómicas, lo que modifica mucho la eliminación farmacológica. Por ejemplo, la semivida del clordiazepóxido y el diazepam aumenta mucho en pacientes con cirrosis hepática o hepatitis viral aguda, con un aumento correspondiente en sus efectos. Por consiguiente, estos fármacos podrían causar coma en individuos con enfermedad hepática cuando se administran en las dosis ordinarias. Algunos fármacos se metabolizan con tanta facilidad que incluso el deterioro marcado de la función hepática no prolonga mucho su actividad. Sin embargo, la enfermedad cardíaca, que limita el flujo sanguíneo al hígado, podría alterar la disposición de los compuestos cuyo metabolismo está limitado por el flujo. Estos fármacos se metabolizan con tal

facilidad en el hígado, que la eliminación hepática es igual al flujo sanguíneo hepático.¹⁵

La enfermedad pulmonar también influye en el metabolismo farmacológico, como lo indica la hidrólisis anormal de la procainamida y la procaína en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, y el aumento de la semivida de la antipirina (un explorador funcional de P450) en sujetos con cáncer pulmonar. La actividad enzimática alterada o la producción defectuosa de enzimas a causa de la intoxicación por metales pesados o porfiria también disminuyen el metabolismo hepático de los fármacos.¹⁵

Aunque los efectos de la disfunción endocrina en el metabolismo farmacológico se han explorado bien en modelos animales experimentales, los datos correspondientes en seres humanos con trastornos endocrinos son escasos. La disfunción tiroidea se relaciona con alteración metabólica de algunos fármacos y compuestos endógenos. El hipotiroidismo prolonga la semivida de antipirina, digoxina, metimazol y algunos bloqueadores β , mientras que el hipertiroidismo tiene el efecto contrario. Unos cuantos estudios clínicos en pacientes diabéticos no indican un daño aparente en el metabolismo farmacológico, aunque se han observado alteraciones en ratas diabéticas.¹⁵

Las funciones anómalas de la hipófisis, corteza suprarrenal y gónadas disminuyen mucho el metabolismo hepático de los fármacos en ratas. Con base en estos datos, puede suponerse que tales enfermedades podrían alterar de manera importante el metabolismo farmacológico en seres humanos. Sin embargo, hasta que se obtenga evidencia suficiente de estudios clínicos en pacientes, tales extrapolaciones deben considerarse tentativas. Por último, se sabe que la liberación de mediadores inflamatorios, citocinas y óxido nítrico relacionada con infecciones bacterianas o víricas, cáncer o inflamación afectan el metabolismo farmacológico por la desactivación de enzimas P450 y aumento de su degradación.

Entre los fármacos metabolizados rápidamente cuya eliminación hepática está limitada por el flujo sanguíneo se encuentra la Isoniazida.¹⁵

Se han definido como factores de riesgo para la aparición de efectos secundarios la edad, el ser mujer, la infección por el VIH y tener origen asiático²⁰.

Existe predominio del sexo femenino de presentar RAFA, pero solo en las primeras décadas, ya que el fenómeno se invierte proporcionalmente a la edad. El principal factor de riesgo, para el grupo de 25-30 años es el alcoholismo, en ambos sexos.

El alcoholismo, por lo general se asocia a desnutrición y anemia. Se suma para el sexo femenino el riesgo de ser gestante o puérpera.

Por otro lado, el alcoholismo y la insuficiencia hepática tienen un Riesgo Relativo de 3 veces más para presentar RAFA.

Además de la hipersensibilidad, la hepatitis medicamentosa es la segunda en importancia como RAFA severa, siendo esta última, la de mayor letalidad. Los grupos de riesgo más significativos son: la insuficiencia hepática y el alcoholismo, éste último constituye parte de la triada frecuentemente observada: alcoholismo-anemia-desnutrición.

En cuanto al momento de aparición de RAFA, el mayor porcentaje se presentan durante el 1er mes, con una incidencia marcada en la primera semana.⁸

IV. DISEÑO METODOLÓGICO

TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo prospectivo basado en fuentes documentales existentes del pasado.

PERIODO DE INVESTIGACION

1 de enero al 31 de diciembre de 2016

UNIVERSO Y MUESTRA

El universo fue la población completa de pacientes que consultaron por RAFA y la muestra los 40 pacientes con reacciones adversas a medicamentos antituberculosis de primera línea que fueron recibidos o diagnosticados en Hospital Nacional General de Medicina Familiar y Neumología, Dr. José Antonio Saldaña entre el 1 de enero al 31 de diciembre de 2016

Criterios de inclusión y exclusión:

1. Expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado de tuberculosis
2. Con tratamiento antifímico de primera línea
3. Que los expedientes contengan información completa, pertinente al estudio.

Exclusión: ninguno

VARIABLES

1. Aparición del evento RAFA.
2. Dosificación.
3. Nexos familiares.
4. Polifarmacia y enfermedades concomitantes.
5. Momento de aparición de RAFA.
6. Grupos de riesgo.
7. Condición de egreso de pacientes con RAFA.

V. DEFINICION Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Objetivo	Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Escala	Técnica	Instrumento
Describir la incidencia de las reacciones adversas graves	Casos de reacciones adversas a medicamentos antituberculosis de primera línea en el periodo de enero a diciembre de 2016	Pacientes diagnosticados con tuberculosis todas las formas que iniciaron tratamiento con medicamentos antituberculosis de primera línea y que consultaron en el Hospital Saldaña en el periodo de enero a diciembre de 2016.	Población con diagnóstico de Tuberculosis que presentan RAFA durante el año 2016.	Número de pacientes con TB que presentaron RAFA a medicamento de primera línea y que consultaron en el periodo de enero a diciembre de 2016.	Si No	Revisión de documentos: expedientes clínicos y hojas de referencia	Hoja de revisión (ver anexo 2)

Objetivo	Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Escala	Técnica	Instrumento
Relacionar la dosificación con las reacciones adversas graves	Dosificación del medicamento causante de RAFA	<p>Dosificación: La dosis es la cantidad de medicamento que contiene la medida exacta de principio activo para que éste sea eficaz, efectivo y seguro para el paciente y le resuelva el problema de salud para el que ha estado indicado¹⁸</p>	Dosis de fármaco causante de RAFA, mediante esquema de tratamiento utilizado, según categoría	Categorías de tratamiento	Categoría I Categoría II	Revisión de documentos: expedientes clínicos y hojas de referencia	Hoja de revisión (ver anexo 2)

Objetivo	Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Escala	Técnica	Instrumento
Vincular nexos familiares en pacientes con reacciones adversas graves para inferir factores genéticos implicados.	Nexos Familiares	Antecedentes familiares de Tuberculosis que hayan presentado RAFA	Historia familiar de personas con tuberculosis previamente tratados, independiente de su evolución, con presencia de RAFA	Antecedente familia de RAFA	Si no	Revisión de documentos: expedientes clínicos y hojas de referencia	Hoja de revisión (ver anexo 2)

Objetivo	Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Escala	Técnica	Instrumento
Establecer la presencia de la polifarmacia y enfermedades concomitantes.	Polifarmacia y enfermedades concomitantes.	Paciente que presenta RAFA grave con enfermedad crónica en tratamiento	Paciente en tratamiento por enfermedad crónica, en tratamiento, desde 1 medicamento diario para su enfermedad y en tratamiento Antituberculoso sobre agregado	Presencia de Enfermedad crónica en tratamiento	Si no	Revisión de documentos: expedientes clínicos y hojas de referencia	Hoja de revisión (ver anexo 2)

Objetivo	Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Escala	Técnica	Instrumento
Determinar el momento de aparición de la RAFA	Momento de aparición de RAFA	Paciente en tratamiento con medicamentos antituberculosis, con categorías de tratamiento establecidas por MINSAL, que presenta RAFA graves	Momento específico del tratamiento en el que se presenta la RAFA	Categoría de tratamiento	Categoría I Categoría II Numero de dosis administradas en el momento de aparición de RAFA	Revisión de documentos: expedientes clínicos y hojas de referencia	Hoja de revisión (ver anexo 2)

Objetivo	Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Escala	Técnica	Instrumento
Clasificar a los pacientes con RAFA según grupo de riesgo	Riesgo modificable Riesgo no modificable	<p><u>Riesgo no modificable</u>: es aquel que no depende del individuo para tener influencia en la enfermedad</p> <p><u>Riesgo modificable</u>: es aquel, el cual el individuo puede influir para disminuir el riesgo de enfermedad</p>	Presencia de factores de riesgo modificables o no modificables	<p>No modificables: Edad, genero, condición de salud de base.</p> <p>Modificables: Alcoholismo, estilos de vida, IMC (desnutrición, normal, obesidad), Anemia (leve, moderada, severa)</p>	Si No	Revisión de documentos: expedientes clínicos y hojas de referencia	Hoja de revisión (ver anexo 2)

Objetivo	Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Escala	Técnica	Instrumento
Determinar la condición de egreso de pacientes en tratamiento por reacciones adversas graves	Condición de egreso	Paciente con RAFA en tratamiento médico instaurado, a causa de la RAFA	Paciente tratado por RAFA	Satisfactoria No satisfactoria	Curado Abandono Fallecido Tratamiento terminado	Revisión de documentos: expedientes clínicos y hojas de referencia	Hoja de revisión (ver anexo 2)

FUENTE DE INFORMACIÓN

La información se obtuvo de los expedientes clínicos de los pacientes con RAFA del Hospital Nacional General de Neumología y Medicina Familiar "Dr. José Antonio Saldaña" en los cuales se tomará en cuenta las referencias de paciente que presenten RAFA a los medicamentos de primera línea. Además, se tomó en cuenta la información facilitada por el Programa Nacional de Tuberculosis.

TÉCNICA DE OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se realizó mediante una hoja de revisión documental, con un listado de chequeo (ver anexo 2), de expedientes clínicos, dentro de ellos se toma en cuenta la referencia emitida, donde se notifican las RAFA.

Los datos de pacientes, antecedentes familiares, orientarán sobre posibles nexos familiares de las reacciones adversas graves, tratamiento recibido según su categoría, la dosis utilizada inicio y finalización. Además, se revisará el fármaco y tipo de reacción adversa que el paciente presenta, por último, la evolución del tratamiento del paciente.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

MECANISMO DE CONSENTIMIENTO

No se utilizó consentimiento informado, se realizó una revisión documental del expediente clínico de los pacientes con RAFAS referidos o en consulta externa en el Hospital Nacional General de Neumología y Medicina Familiar "Dr. José Antonio Saldaña" bajo la autorización del Programa Nacional de Tuberculosis.

MECANISMO DE CONFIDENCIALIDAD

Se realizó la revisión de los datos sin plasmar en el estudio los datos de identificación de los pacientes, tales como su nombre o domicilio exacto. La base de datos del estudio será resguarda por los investigadores y no se hará pública. Luego de aprobado el documento se procederá a la destrucción de los datos recolectados.

BENEFICIOS COMPARTIDOS

El documento final de la investigación será entregado al Programa Nacional de Tuberculosis con el objetivo de beneficiar a los pacientes que padecen de Tuberculosis, lo anterior no exime de que el grupo investigador realice presentaciones del estudio a solicitud de terceros.

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Se utilizaron programas procesadores de texto y datos como Word y Excel para la tabulación de los datos encontrados. Se pretende analizar los datos a partir de la estadística descriptiva. Se utilizó el Chi-cuadrado para el análisis de la información, mediante el programa SPSS.

VI. RESULTADO DE LOS DATOS

i. INCIDENCIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS GRAVES

De los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis, que se encontraban en tratamiento antituberculoso, en control en Hospital Nacional General de Neumología y Medicina Familiar "Dr. José Antonio Saldaña" o que fueron referidos durante el año 2016 y presentaron RAFA grave (RAFAS), se identificaron 40 pacientes de una consulta total de 645 pacientes, haciendo una incidencia del 6% de la consulta de pacientes con tuberculosis diagnosticada y en tratamiento.

ii. DESCRIPCION DE LA POBLACION

a. Características socio demográficas.

De los pacientes que presentaron RAFAS grave, el 62.5% fueron del sexo masculino (25 pacientes) y el 37.5% del sexo femenino (15 pacientes), dando una relación masculino/femenino de 1.6:1.

La edad media del grupo fue de 46.14 años ($DS \pm 22.725$), y mediana de edad de 37.50 años con rangos que van desde los 17 hasta los 93 años.

b. Características clínicas.

El diagnóstico de Tuberculosis más frecuente en pacientes con RAFAS fue en un 92.5% (37 pacientes) de Tuberculosis pulmonar, 5% (2 pacientes) de Tuberculosis ganglionar y 2.5% (1 paciente) correspondiente a Tuberculosis meníngea (ver anexo 3, Grafica 1.1).

El 90% de los pacientes (36 pacientes) fueron referidos de otros centros sanitarios por las reacciones adversas y el 10% (4 pacientes) se encontraban en control en el Hospital Nacional Saldaña cuando presentaron las reacciones. De los pacientes en control en el hospital 10 pacientes (25%) estaban con bajo de peso. (Ver tabla 5)

Tabla 5: Estado nutricional.

Clasificación	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
bajo de peso	10	25.0	25.0	25.0
peso normal	21	52.5	52.5	77.5
sobrepeso	7	17.5	17.5	95.0
obesidad grado I	2	5.0	5.0	100.0
Total	40	100.0	100.0	

Fuente: hoja de revisión documental de expedientes clínicos, de pacientes con RAFA en Hospital Nacional Neumológico José Antonio Saldaña, 2016.

iii. DESCRIPCION DE LAS REACCIONES ADVERSAS A ANTIFIMICOS SERIAS

a. Características de las RAFAS

Las más frecuentes son las RAFAS gástricas en un 42.5% (17 pacientes), dentro de las cuales se encontraron Gastritis en 12 y Gastroenteritis no infecciosa en 2 casos, (Ver tabla 6)

Tabla 6: Características de las RAFA

Tipo RAFA	Categoría complicación							Total
	Gástrica	Hepática	Dermatológica	Inmunológica	Gástrica + Hepática	Combinación De 3 Sistemas	Hematológica	
Gastritis	12	0	0	0	0	0	0	12
Hepatitis	0	11	0	0	0	0	0	11
Eritrodermia	0	0	10	0	0	0	0	10
Trombocitopenia primaria inmune	0	0	0	0	0	0	1	1
Gastritis + Hepatitis + Eritrodermia	0	0	0	0	0	1	0	1
Gastroenteritis	2	0	0	0	0	0	0	2
Gastritis + Hepatitis	0	0	0	0	2	0	0	2
Síndrome de Steven Johnson	0	0	0	1	0	0	0	1
Total	14	11	10	1	2	1	1	40

Fuente: hoja de revisión documental de expedientes clínicos, de pacientes con RAFA en Hospital Nacional Neumológico José Antonio Saldaña, 2016.

b. Momento de aparición de la RAFA

Las RAFA graves se presentaron con mayor frecuencia en la primera fase de tratamiento de la siguiente forma: un 15% al inicio de la primera fase, y un 22.5% al final de la primera fase. Además, se presentan al inicio de la segunda fase de tratamiento en un 25% y al final de la segunda fase en un 5%.

Las RAFA gástricas se presentan con mayor frecuencia en la semana 6 de la primera fase de tratamiento. Las RAFA dérmicas se presentan predominantemente en la semana 12 de la 2 fase de tratamiento. Un 30% de los pacientes no tenían registro de la dosis a la que se presentó la RAFA. (ver tabla 7 y 8)

Tabla 7: Frecuencia de aparición de RAFA por fase.

Periodo	Frecuencia	Porcentaje
No Dato	13	32.5
Inicio Fase I	6	15.0
Final Fase I	9	22.5
Inicio Fase II	10	25.0
Final Fase II	2	5.0
Total	40	100.0

Fuente: hoja de revisión documental de expedientes clínicos, de pacientes con RAFA en Hospital Nacional Neumológico José Antonio Saldaña, 2016.

Tabla 8: Momento de aparición de RAFA.

Categoría complicación	Momento presentación RAFA					Total
	no dato	inicio Fase I	final Fase I	inicio Fase II	final Fase II	
Gástrica	3	1	4	5	1	14
Hepática	1	3	4	3	0	11
Dermatológica	4	2	1	2	1	10
Inmunológica	1	0	0	0	0	1
Gástrica + Hepática	2	0	0	0	0	2
Combinación De 3 Sistemas	1	0	0	0	0	1
Hematológica	1	0	0	0	0	1
Total	13	6	9	10	2	40

Fuente: hoja de revisión documental de expedientes clínicos, de pacientes con RAFA en Hospital Nacional Neumológico José Antonio Saldaña, 2016.

P=0.773

iv. PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO.

1. Medicación.

a. Dosificación en las reacciones adversas graves

El tratamiento se clasificó según Categorías de tratamiento de acuerdo a la clasificación de la OMS, dentro de los cuales el 75% recibió categoría I (30 pacientes), 17.5% categoría II y 7.5% recibió tratamiento individualizado (Ver tabla 9).

Tabla 9: Categorías de tratamiento.

Tipo tuberculosis	Categoría tratamiento			Total
	Individualizado	categoría I	categoría II	
Pulmonar	3	28	6	37
Ganglionar	0	2	0	2
Menígea	0	0	1	1
Total	3	30	7	40

Fuente: hoja de revisión documental de expedientes clínicos, de pacientes con RAFA en Hospital Nacional Neumológico José Antonio Saldaña, 2016.

Al inicio del tratamiento, previo a la aparición de la RAFA, al 62.5% (25 pacientes) de los pacientes con RAFA grave se les indico la dosis adecuada de acuerdo al peso en kilogramos, el 27.5% recibió una dosis inadecuada de la forma siguiente: 72.72% (8 pacientes) con dosis mayor en relación al peso y el 27.7% (3 pacientes) la dosis fue menor en base a su peso. Analizando la adecuación de la dosis según la enfermedad crónica concomitante, se mantiene la repartición previamente descrita, (ver tabla 10).

Tabla 10: Dosificación de medicamento antifímico en enfermedad crónica.

Enf. Crónica	Categoría complicación	Adecuación dosis				Total
		no dato	dosis mayor	dosis menor	adecuado	
No enfermedad	Gástrica	1	3	0	5	9
	Hepática	0	3	0	4	7
	Dermatológica	0	0	2	7	9
	Inmunológica	1	0	0	0	1
	Gástrica + Hepática	0	0	1	0	1
	Combinación De 3 Sistemas	1	0	0	0	1
	Hematológica	1	0	0	0	1
Total		4	6	3	16	29
P= 0.047						
VIH	Gástrica				1	1
	Hepática				1	1
	Total				2	2
Diabetes mellitus	Gástrica		0		2	2
	Hepática		1		1	2
	Gástrica + Hepática		0		1	1
	Total		1		4	5
P= 0.829						
HTA	Gástrica		0		1	1
	Dermatológica		1		0	1
	Total		1		1	2
P=0.317						
Epilepsia	Gástrica				1	1
	Total				1	1
VIH+IRC	Hepática				1	1
	Total				1	1

Fuente: hoja de revisión documental de expedientes clínicos, de pacientes con RAFA en Hospital Nacional Neumológico José Antonio Saldaña, 2016.

Se puede observar una diferencia estadísticamente significativa ($P= 0.047$) en la frecuencia de aparición de RAFA en el segmento de los pacientes sin enfermedad crónica concomitante y con dosificación adecuada y mayor en comparación de aquellos que recibieron una dosificación menor.

b. Tipo de medicamento

La asociación de la presencia de RAFA grave según medicamento no se puede verificar debido a que 35 pacientes (87.5%) no se les registro en el expediente el medicamento asociado a la RAFA, (ver tabla 11).

Tabla 11: Fármaco causante de RAFA.

Categoría complicación	Fármaco causal				Total
	no dato	Isoniacida	Rifampicina	todos	
Gástrica	13	0	1	0	14
Hepática	11	0	0	0	11
Dermatológica	7	2	0	1	10
Inmunológica	1	0	0	0	1
Gástrica + Hepática	2	0	0	0	2
Combinación De 3 Sistemas	1	0	0	0	1
Hematológica	0	0	1	0	1
Total	35	2	2	1	40

Fuente: hoja de revisión documental de expedientes clínicos, de pacientes con RAFA en Hospital Nacional Neumológico José Antonio Saldaña, 2016.

c. Medicación combinada.

El 92.5% de los pacientes tenían indicado su tratamiento con medicamento combinado en base al peso individual en kilogramos. El tratamiento para tuberculosis ganglionar o tuberculosis meníngea, no representó un cálculo diferente de la dosis. El 7.5% de los pacientes recibió tratamiento individualizado (3 pacientes), este último se refiere a los pacientes que recibieron dosis calculada por cada fármaco antifímico de primera línea, quienes en general eran los pacientes que estaban en control en el Hospital. (Ver tabla 12)

Tabla 12: Tratamiento antifímico en todas las formas de tuberculosis.

Combinación tratamiento	Tipo de tuberculosis			Total
	pulmonar	ganglionar	menígea	
No Dato	2	0	0	2
2 Drogas	10	2	1	13
4 Drogas	22	0	0	22
Individualizado	3	0	0	3
Total	37	2	1	40

Fuente: hoja de revisión documental de expedientes clínicos, de pacientes con RAFA en Hospital Nacional Neumológico José Antonio Saldaña, 2016.

2. Riesgo biológico.

a. Nexos familiares en pacientes con reacciones adversas graves para inferir factores genéticos implicados.

No se encontraron datos de antecedentes familiares, por lo que no se hace posible vincular nexos familiares en pacientes con reacciones adversas graves para inferir factores genéticos implicados.

b. Presencia de antecedentes de enfermedades concomitantes y la polifarmacia

Dentro de los pacientes con RAFA grave se encontró que, el 72.5% de los pacientes no presentaban ninguna enfermedad crónica (29 pacientes) y que el 27.5% tenían antecedentes de enfermedades crónicas, entre las cuales la más frecuente fue Diabetes Mellitus tipo II (DM II) representa el 45.5% (5 pacientes). En este grupo, las complicaciones más frecuentes fueron las gástricas y las hepáticas, (Ver tabla 13 y 14)

Tabla 13: Pacientes con enfermedad y tipo de RAFA que presentan.

Categoría complicación	Enfermedad Crónica						Total
	No enf. concomitante	VIH	Diabetes mellitus	HTA	Epilepsia	VIH+IR C	
Gástrica	9	1	2	1	1	0	14
Hepática	7	1	2	0	0	1	11
Dermatológica	9	0	0	1	0	0	10
Inmunológica	1	0	0	0	0	0	1
Gástrica + Hepática	1	0	1	0	0	0	2
Combinación De 3 Sistemas	1	0	0	0	0	0	1
Hematológica	1	0	0	0	0	0	1
Total	29	2	5	2	1	1	40

Fuente: hoja de revisión documental de expedientes clínicos, de pacientes con RAFA en Hospital Nacional Neumológico José Antonio Saldaña, 2016.

P=0.998

De los 11 pacientes con antecedentes de enfermedades crónicas, 8 estaban en tratamiento, y tres no: dos diabéticos y un Hipertenso, (ver tabla 14).

El 7% de los pacientes tenía antecedente de VIH en tratamiento con Terapia Antirretroviral (TAR), a este grupo de pacientes se les calculo adecuadamente la dosis en base al peso. El 5% presentó RAFA hepática y el 2% RAFA gástrica. (Ver tabla 15).

Tabla 14: Tratamiento concomitante y tipo de RAFA que se presenta.

Categoría complicación	Tratamiento concomitante					Total
	no tratamiento	INPH	Metformina	TAR	Fenitoína	
Gástrica	11	1	0	1	1	14
Hepática	8	0	1	2	0	11
Dermatológica	9	0	0	1	0	10
Inmunológica	1	0	0	0	0	1
Gástrica + Hepática	1	1	0	0	0	2
Combinación De 3 Sistemas	1	0	0	0	0	1
Hematológica	1	0	0	0	0	1
Total	32	2	1	4	1	40

Fuente: hoja de revisión documental de expedientes clínicos, de pacientes con RAFA en Hospital Nacional Neumológico José Antonio Saldaña, 2016.

P= 0.893

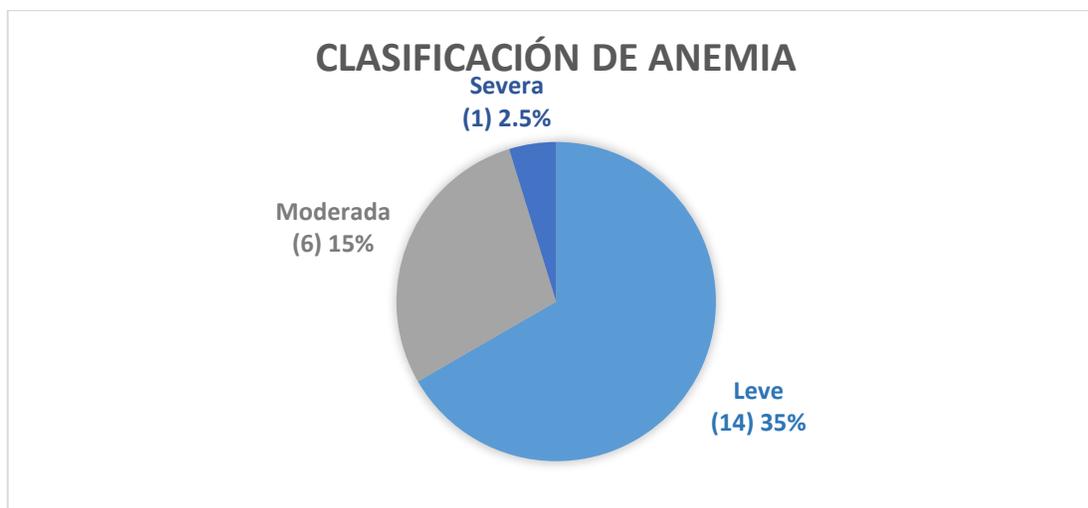
Tabla 15: Tipo de tuberculosis que se presenta en pacientes con enfermedad crónica.

Enfermedad Crónica	Tipo de tuberculosis			Total
	pulmonar	ganglionar	menígea	
No Dato	28	1	0	29
VIH	1	0	1	2
Diabetes Mellitus	5	0	0	5
HTA	2	0	0	2
Epilepsia	1	0	0	1
VIH+IRC	0	1	0	1
Total	37	2	1	40

Fuente: hoja de revisión documental de expedientes clínicos, de pacientes con RAFA en Hospital Nacional Neumológico José Antonio Saldaña, 2016.

c. Anemia

El 52.5% de los pacientes presentan Anemia (21 pacientes), siendo la más frecuente la anemia leve (66.66%), (ver gráfica, clasificación de anemia).



Fuente: hoja de revisión documental de expedientes clínicos, de pacientes con RAFA en Hospital Nacional Neumológico José Antonio Saldaña, 2016.

La presencia de anemia mostro asociación con complicación global, $p= 0.050$, siendo la hepática la más frecuente en un 47.61%, (Ver tabla 16)

Tabla 16: Presencia de anemia en pacientes con RAFA.

Categoría complicación	Anemia		Total
	si	no	
Gástrica	5	8	13
Hepática	7	2	9
Dermatológica	4	4	8
Inmunológica	1	0	1
Gástrica + Hepática	2	0	2
Combinación De 3 Sistemas	1	0	1
Hematológica	1	0	1
Total	21	14	35

Fuente: hoja de revisión documental de expedientes clínicos, de pacientes con RAFA en Hospital Nacional Neumológico José Antonio Saldaña, 2016.

d. Índice de masa corporal

Según el índice de masa corporal se determinó que el 25% de los pacientes presenta un grado de desnutrición, ver tabla lo que quieran.

Tabla 17: Índice de masa corporal en pacientes con RAFA

Categoría complicación	Nutrición				Total
	bajo de peso	peso normal	sobrepeso	obesidad grado I	
Gástrica	5	6	3	0	14
Hepática	5	3	1	2	11
Dermatológica	0	7	3	0	10
Inmunológica	0	1	0	0	1
Gástrica + Hepática	0	2	0	0	2
Combinación De 3 Sistemas	0	1	0	0	1
Hematológica	0	1	0	0	1
Total	10	21	7	2	40

Fuente: hoja de revisión documental de expedientes clínicos, de pacientes con RAFA en Hospital Nacional Neumológico José Antonio Saldaña, 2016.

P=0.445

3. Riesgo social:

15 pacientes tenían algún riesgo social (37.5%), y de ellos, 4 (26.66%), tenían dos riesgos combinados, (Ver tabla 18)

- Alcoholismo: el 15% de pacientes tenían este antecedente, de los cuales el 66.66% presentaban RAFAS de categoría hepática.
- Privación de libertad: 15% de los pacientes estaban privadas de libertad.
- El consumo de drogas ilegales: el 7.5% (3 pacientes) tenían este antecedente.
- Tabaquismo: 5 pacientes (12.5%) tenían este antecedente

Tabla 18: Riesgos sociales en pacientes con RAFA

Riesgo social	Categoría complicación							Total
	gástrica	hepática	dermatológica	inmunológica	gástrica + hepática	combinación de 3 sistemas	hematológica	
Ninguno	8	7	6	1	2	0	1	25
alcoholismo	1	2	0	0	0	0	0	3
drogas ilícitas	0	0	1	0	0	0	0	1
privado de libertad	1	0	2	0	0	1	0	4
tabaquismo	2	0	1	0	0	0	0	3
Alcohol + tabaco	1	1	0	0	0	0	0	2
Alcohol + privado de libertad	0	1	0	0	0	0	0	1
privado de libertad + droga	1	0	0	0	0	0	0	1
Total	14	11	10	1	2	1	1	40

Fuente: hoja de revisión documental de expedientes clínicos, de pacientes con RAFA en Hospital Nacional Neumológico José Antonio Saldaña, 2016.

- e. Triada de riesgo combinado 2 biológicos con uno social, alcoholismo – anemia – desnutrición, 3 pacientes (7.5%) la presentaban.

v. CONDICION DE EGRESO.

a. Tratamiento en respuesta a la RAFAS

El tratamiento dado tenía como eje principal cuatro acciones: reducción de dosis, suspensión de medicamentos, tratamiento de síntomas o instauración de tratamientos de 2ª línea. Su combinación presento variabilidad de la siguiente manera, (Ver tabla 19)

Tabla 19: Manejo hospitalario instaurado en pacientes con RAFA grave.

Manejo instaurado	Frecuencia	Porcentaje
Reducción dosis (1)	5	12.5
Suspensión de medicamentos (2)	3	7.5
Tratamiento de síntomas (3)	6	15.0
Antifímicos 2a línea (4)	2	5.0
1+2+3	3	7.5
1+2+3+4	3	7.5
1+4	1	2.5
1+3	6	15.0
2+3	5	12.5
1+2	2	5.0
3+4	1	2.5
2+4	2	5.0
2+3+4	1	2.5
Total	40	100.0

Fuente: hoja de revisión documental de expedientes clínicos, de pacientes con RAFA en Hospital Nacional Neumológico José Antonio Saldaña, 2016.

- b. Condición de egreso según la resolución de la tuberculosis: En 1 paciente no había datos. La condición de egreso de los pacientes que presentaron RAFA se divide en dos grupos los cuales son: curado en el 80% de los casos (32 pacientes), y tratamiento terminado en el 20% (8 pacientes). (Ver anexo 3, Grafica 1.2).

VII. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

La presente investigación ha logrado satisfacer los objetivos planteados, exceptuando uno, por no encontrarse datos acerca de antecedentes familiares; por lo que se describen los resultados a continuación.

Incidencia de las reacciones adversas graves a fármacos antituberculosis de primera línea, referidos o en consulta en el Hospital Nacional General de Neumología y Medicina Familiar "Dr. José Antonio Saldaña", fue del 6.2% para el año 2016. En comparación con los casos de tuberculosis en El Salvador, a nivel nacional, se presentaron 3030,²¹ por lo que la incidencia de RAFA a nivel nacional es de 1.32%, suponiendo que todos los casos de RAFA grave fueron referidos a dicho hospital por ser el principal hospital de referencia ante estos casos.

La incidencia aproximada de RAFA graves, en pacientes con TB pulmonar para Cochabamba, Bolivia, fue de 0.8% el año 2003 y 1,6% el 2004.⁸ Sin embargo en Irán, en 2014, la incidencia de efectos secundarios graves fue el 5,2%.²⁴ Por tanto, comparado con la incidencia registrada en estos dos estudios, la incidencia de RAFA graves en nuestro país, es menor.

Según un estudio acerca de Reacciones adversas a los fármacos antituberculosis en pacientes con esquemas mixtos, se manifiesta que la frecuencia real de las RAFA graves se desconoce, debido a que con frecuencia no son notificados, por lo que no se tienen con exactitud estadísticas internacionales.²²

La razón Hombre/Mujer fue 1.6:1 por lo que se demuestra que la presencia de RAFA grave predomina en los hombres, lo que contrasta con el estudio hecho en Bolivia acerca de reacciones adversas a fármacos antituberculosis en hospitales de III nivel, caja nacional de salud- hospital viedma abril 2002 a abril 2005, en la cual se evidencia mayor afección en mujeres, pero en el estudio se observó una tendencia de que los hombres presentaron mayor riesgo social y biológico. En el

estudio de Bolivia también afirma que la tendencia de los sexos se invierte conforme avanza la edad, dicha afirmación se evidencia en el estudio.^{8, 23}

Las RAFA graves con mayor frecuencia se presentan en personas entre las edades de 20 a 30 años en un 35%. La edad media fue de 46.14 años. Lo que contrasta con lo que se muestra en el estudio en Bolivia citado anteriormente acerca de las reacciones adversas a fármacos antituberculosis⁸, el cual se evidencia que en las personas entre la tercera y la cuarta década son los más afectadas.⁸

La presencia de hepatotoxicidad es el efecto adverso más preocupante por su potencialidad de mortalidad si no es reconocida y si no se suspende el tratamiento, pero son más frecuentes otros efectos adversos que por su menor morbilidad están poco descritos en la literatura.²¹ En el caso de la presente investigación si bien es cierto las Hepatitis no fue la RAFA de mayor frecuencia, su presencia dentro del grupo, destaca la importancia de que en los procesos formativos de profesionales de salud, se refuerce que existe 3 fármacos del tratamiento de la tuberculosis que pueden provocar daño hepático.

La RAFA que tuvo mayor presencia en este estudio fue, la RAFA Gástrica, seguida de las hepáticas, dérmicas, Hematológica, Inmunológica y renal en orden descendente. Según el estudio de Bolivia, antes citado, se presentan en primer lugar las RAFA dérmicas. Las RAFA hepáticas continúan siendo el segundo lugar, tal como en la presente investigación.

No se observó la presencia de encefalopatías, neuropatía, síndrome gotoso, afecciones vestíbulo-cocleares, que son RAFAS graves descritas.

El momento de aparición de las RAFA graves, principalmente fue al final de la primera fase de tratamiento, entre los días 30 al 42, con predominio en el día 33, dato que difiere con el estudio de Cochabamba, Bolivia, en el que se presentaban predominantemente al inicio del tratamiento en el día 10.⁸ por lo que en este estudio son de aparición más tardía.

El 27.5% de los pacientes con RAFA recibió una dosis inadecuada, de los cuales 72.72% (8 pacientes) con dosis mayor en relación al peso y el 27.7% (3 pacientes) la dosis fue menor en base a su peso. Se presentaron más casos en pacientes con dosis adecuada, en cuanto a las dosis inadecuadas se observa una tendencia aumentada en las dosis mayores, lo que, el cálculo del tratamiento antifímico, al inicio del tratamiento, debería ser con la dosis mínima necesaria, principalmente en pacientes con factores de riesgo.

Los efectos adversos son en ocasiones predecibles por ser dosis dependientes o derivados de las interacciones farmacológicas, y en otras ocasiones su presencia es impredecible.

Son efectos adversos dependientes de las dosis del fármaco algunos casos de hepatotoxicidad por la Isoniacida y la pirazinamida, la neuritis óptica para las dosis de etambutol y la polineuropatía por Isoniacida. Por ello, estos efectos adversos pueden ser en parte prevenibles con un ajuste adecuado de las dosis, o evitando de entrada la utilización de etambutol en pacientes con insuficiencia renal, que disminuye la eliminación de este fármaco.²⁰ a pesar de ello no se evidencio en el caso de pacientes con insuficiencia renal que se diera un esquema distinto que no incluyera etambutol.

En cuanto al medicamento responsable de las RAFA, solo el 12.5% de los pacientes tenía registrado el fármaco responsable, por lo que se desconoce el dato real de los medicamentos responsables con mayor frecuencia del apareamiento de RAFA graves.

El 25% de los pacientes presentaron alguna enfermedad crónica, la más representativa fue la Diabetes Mellitus tipo II, la cual representa el 12%. Este grupo presentó RAFA hepática predominantemente. Existe, según la literatura interacción entre los antidiabéticos orales y la Rifampicina, aumentando el metabolismo de los antidiabéticos.²¹

El 3% de los pacientes con antecedente de consumo de Fenitoína y Fenobarbital, En este grupo se presentó RAFA gástrica. El Fenobarbital es un inductor

enzimático el cual esta mayormente asociado a alteraciones hepáticas, viéndose alterado el metabolismo de la Isoniacida, aumentando la concentración sanguínea de Fenitoína, y por consecuencia aumentando su toxicidad.¹⁵ en el estudio no se evidencio efectos adversos relacionado a la toxicidad de dichos fármacos.

El alcoholismo, está presente en el 15% de pacientes, con la presencia de RAFA hepática y menor presencia de RAFA gástrica. En este grupo de pacientes se encontró la triada, alcoholismo – anemia – desnutrición, representando el 10% del total de pacientes. Siendo su presencia poco significativa estadísticamente. De acuerdo al estudio realizado en Bolivia,⁸ se afirma que el alcoholismo es un factor de riesgo de las RAFAS, debido a que por lo general se asocia a desnutrición y anemia. En este estudio se observa la presencia de esta triada.

Se han definido como factores de riesgo para la aparición de RAFA grave, ser joven o mayor de edad, el ser mujer, la infección por el VIH.²⁰

Las personas con antecedente de VIH represento el 7%, los cuales permanecían en Terapia Antirretroviral (TAR), se calculó adecuadamente la dosis y presentaron RAFA hepática, lo cual se relaciona con la posible interacción entre la TAR y el tratamiento antifímico de primera línea, por lo que este último fue suspendió y se iniciaron antifímicos de segunda línea, continuando TAR de acuerdo con las normas de tratamiento.

La presencia de anemia mostro asociación con complicación global, $p= 0.050$, siendo la hepática la más frecuente en un 47.61%. por lo cual, esta se asocia principalmente con la presencia de RAFA hepática.

El 50% de los pacientes fueron tratados intrahospitalariamente y el otro 50% de forma ambulatoria (Ver anexo 9). Las conductas terapéuticas, por parte del Neumólogo, condujeron a que el 80% de los pacientes se les diera alta como pacientes curados de RAFA, y el 20% quienes terminaron tratamiento de tuberculosis, resolviendo así la presencia de RAFA grave. Se evidencio diferentes conductas de tratamiento a partir de 4 principales.

VIII. CONCLUSIONES

- La Incidencia de las RAFA graves a fármacos antituberculosis de primera línea, referidos o en consulta en el Hospital Nacional General de Neumología y Medicina Familiar "Dr. José Antonio Saldaña", en el periodo de 1 de enero al 31 de diciembre del año 2016, fue del 6.2% en el Hospital Nacional de Neumología y Medicina Familiar.
- La tuberculosis pulmonar es el diagnostico de base que más se encuentra en pacientes que presentan RAFA grave.
- Las RAFA graves se presentan principalmente en hombres.
- La edad media para presentar RAFA es de 46.14 años.
- Las RAFA que más se presentan son gástrica, seguido de las hepáticas, dérmica, hematológica, renal, en orden descendente de mención.
- Las RAFA graves que no se presentaron fueron: encefalopatías, neuropatía, síndrome gotoso, afecciones vestíbulo-cocleares.
- Se evidencio en los pacientes con RAFA grave dosis inadecuadas ya sean mayores o menores, aunque las RAFAS se presentaron con mayor frecuencia en dosis adecuadas y altas.
- No es posible vincular nexos familiares en pacientes con reacciones adversas graves para inferir factores genéticos implicados, debido a que no se registran datos.

- Existe uso de medicamentos que interaccionan con medicamentos antifímicos de primera línea en los pacientes que presentaron RAFA grave, como: Metformina, Fenobarbital, Fenitoína, Terapia antirretroviral.
- El uso de etambutol en pacientes con insuficiencia renal predispone a efectos adversos visuales.
- Las RAFA graves se presentan en su mayoría al final de la primera fase de tratamiento, a predominio del día 33 de tratamiento.
- Los factores biológicos encontrados fueron, pacientes con VIH, la anemia, enfermedades crónicas, desnutrición y obesidad.
- La anemia se asocia a la presencia de RAFAS graves.
- Todos los pacientes resolvieron la RAFA, la principal forma de manejo de RAFA fue, la suspensión temporal del tratamiento antifímico, seguido por la reducción de la dosis.
- No se reporta fatalidad ante la RAFA grave.

IX. RECOMENDACIONES

Al Programa Nacional de Tuberculosis de El Salvador

- Diseñar una hoja de control y seguimiento de las RAFAS para facilitar la documentación de datos con fines estadísticos.
- Mantener en capacitación continua al personal de salud encargado de tratar a los pacientes con tuberculosis, para garantizar la atención integral y dosificación adecuada.
- Garantizar que el personal conozca la documentación correspondiente a los casos de RAFA, para que en el primer momento de referir a un paciente se anexe la hoja de notificación de sospechas a reacciones adversas a un medicamento, establecida en el instrumento técnico jurídico denominado Listado Oficial de Medicamentos del MINSAL.
- Mantener un registro de los pacientes que presentan RAFA, para conocer las estadísticas y poder influir de acuerdo a esta en las conductas terapéuticas a seguir, para mejorar el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.
- Reforzar los programas de atención integral en los pacientes que presentan RAFA y tienen antecedente de alcoholismo, tales como atención psicológica, para disminuir los factores de riesgo sociales.
- Garantizar la atención integral en pacientes con factores de riesgo biológico como desnutrición, asegurándose que reciban atención nutricional y facilitando también el apoyo en la canasta básica de estos pacientes, para poder influir de forma positiva en su tratamiento.
- Garantizar el tratamiento de los pacientes que presentan anemia, por medio de la administración de folatos, hematínicos, o buscando la causa, para reducir la presencia de RAFA en pacientes con tratamiento antifímico.

- Garantizar la administración de antifímicos, reduciendo el riesgo de interacción de medicamentos, tal como en los pacientes con VIH, en los cuales se debe garantizar la atención integral por parte de Infectología y Neumología, para el ajuste o modificación de su tratamiento.
- Implementar una metodología estandarizada para el manejo de las RAFA, debido a la gran variabilidad de tratamientos instaurados que se utiliza actualmente.

Al personal de primer nivel

- Al momento de referir a un paciente, describir detalladamente datos antropométricos, antecedentes familiares, diagnóstico, tipo de tratamiento administrado, y dosis a la que se presenta la RAFA.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de salud, Lineamientos técnicos para la prevención y control de la tuberculosis, San Salvador, septiembre de 2015.
2. Gholami K, Kamali E, Hajiabdolbagh Mi, Shalviri G. Evaluación de las reacciones adversas de los antituberculosos en pacientes hospitalizados. Pharmacy Practice 2006.
3. Edgard Antonio Mendoza Castro, Diario oficial, tomo nº 403 san salvador, miércoles 4 de junio de 2014 numero 102, Norma Técnica de Tuberculosis capítulo viii reacciones adversas, criterios de hospitalización y referencia, pagina 58.
4. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Nota descriptiva octubre de 2016. Tuberculosis [citado, 20 marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>
5. Ministerio de salud, programa nacional de tuberculosis y enfermedades respiratorias, Situación epidemiológica de la tuberculosis en El Salvador. 2015. [citado, 23 marzo de 2017]. Disponible en: http://www.salud.gob.sv/archivos/pdf/TUBERCULOSIS_DOC/Vigilancia_epidemiologica/Situacion_epidemiologica_de_la_tuberculosis_en_el_salvador_2015.pdf
6. Luis Tomás Rivera, Gregorio Varujan Kevorkof, Enrique Eduardo Oviedo, María Alejandra Acosta, Martín Augusto Najó, Miriam Roxana Granados. Características epidemiológicas de pacientes con tuberculosis en el Hospital Tránsito Cáceres de Allende. RAMR. Diciembre 2014; (144): 404–411. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/ramer/v14n4/v14n4a08.pdf>
7. Bisero Elsa D., Luque Graciela F., Framarin Reinaldo G. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pediatría. A propósito de 4

hermanos. RAMR. Septiembre 2016; (163): 273 – 278. Disponible en:
<http://www.scielo.org.ar/pdf/ramer/v16n3/v16n3a10.pdf>

8. Dr. Antonio López L. Dra. Patricia Elizabeth Hernández C. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en hospitales de iii nivel, caja nacional de salud hospital viedma. Revista Médica de Bolivia. Abril 2002 a abril 2005. 32 – 41. Disponible en:
http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2074-46092007002800006&lng=es&nrm=iso
9. Dan L. Longo, Dennis L. Kasper, J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Joseph Loscalzo. Harrison, Principio de Medicina Interna. Volumen 1. Edición 18. Estados Unidos. McGraw-Hill. Año 2012.
10. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Nota descriptiva octubre de 2016. Tuberculosis [citado, 11 abril 2017]. Disponible en:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>
11. Goldman, Ausiello. Cecil, Tratado de Medicina Interna. Volumen 2. Edición 23. Nueva York. ELSERVIER. Año 2009
12. José Antonio Lozano. Farmacoterapia. Tuberculosis. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. OFFARM. 2002. [citado: 11-abril-2017]. Vol. 21 núm. 8 septiembre. Páginas 102-110. Disponible:
<http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-tuberculosis-patogenia-diagnostico-tratamiento-13035870>
13. Programa Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias. Descripción de la enfermedad, Tuberculosis. [internet]. 2016. [citado 11 abril 2017]. Páginas 1-5. Disponible:
http://www.salud.gob.sv/archivos/pdf/TUBERCULOSIS_DOC/descripcion_de_la_enfermedad_TB.pdf
14. Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker, Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Edición 11. California. McGraw-Hill. Año 2007.

15. Bertram G. Katzung, Susan B. Masters, Anthony J. Trevor. Farmacología Básica Y Clínica. Edición 12. California. McGraw-Hill. Año 2013.
16. P. Lorenzo, A. Moreno, I. Lizasoain, J. C. Leza, A.M. Moro, A. Portolés. Velásquez, Farmacología Básica y Clínica. Edición 18. Buenos Aires. Editorial Panamericana. Año 2008.
17. Organización Panamericana de la Salud. R. Bonita, R. Beaglehole, T. Kjellström. Medición de la salud y la enfermedad Epidemiología Básica, Capítulo 2, 2º ed. Publicación Científica y Técnica No. 629. Página 20. Disponible en: http://publications.paho.org/spanish/PC+629+Cap_2.pdf
18. María Estrada Campmany. Dosificación y márgenes terapéuticos Causas y detección de problemas. OFFARM. [en línea]. 2006. [citado 20 abril 2017]. Vol. 25 núm. 5. Página 76 – 80. Disponible: www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13088618-S300
19. Luis Ernesto Balcázar-Rincón, Yunis Lourdes Ramírez-Alcántara, María Rodríguez-Alonso. Depresión y funcionalidad familiar en pacientes con diagnóstico de tuberculosis. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas [en línea]. 2015. [citado 04 junio 2017]. Volumen 20, Núm. 2. Páginas 135 – 143. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/quirurgicas/rmq-2015/rmq152c.pdf>
20. José Francisco García Rodríguez. Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso. Galicia Clínica Sociedad de Galega de Medicina Interna [en línea]. 2008; Páginas 21-28. Disponible en: <http://www.galiciaclinica.info/PDF/1/11.pdf>
21. Ministerio de salud, programa nacional de tuberculosis y enfermedades respiratorias, Situación epidemiológica de la tuberculosis en El Salvador. 2016. Disponible en: http://www.salud.gob.sv/archivos/pdf/TUBERCULOSIS_DOC/Vigilancia_epidemiologica/Situacion_epidemiologica_de_la_tuberculosis_en_el_salvador_2016.pdf

22. Tania María Díaz Covarrubias-López, Rafael Laniado-Laborín. Reacciones adversas a los fármacos antituberculosos en pacientes con esquemas mixtos. *Neumol Cir Torax (NCT)* [en línea]. 2016. Vol. 75 - Núm. 2. Páginas 149-154. Disponible en:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2016/nt162d.pdf>
23. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of Serious Side Effects from First-Line Antituberculosis Drugs among Patients Treated for Active Tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med.* [en línea]. 2003. Vol. 167.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12569078>
24. Aliasghar Farazi, Masoomeh Sofian, Mansoureh Jabbariasl, and Sara Keshavarz. Adverse Reactions to Antituberculosis Drugs in Iranian Tuberculosis Patients. *Hindawi Publishing Corporation Tuberculosis Research and Treatment.* Volumen 2014, Artículo ID 412893, Páginas 1-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/412893>

XI. ANEXOS

ANEXO 1

Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a un Medicamento

Recomendaciones:

1. Por favor notifique todas las reacciones adversas a fármacos, aún las raras.
2. Notifique en la primera línea el fármaco que considera más sospechoso de haber producido la reacción.
3. Notifique todos los otros fármacos, también los de automedicación, tomados durante tres meses anteriores.
4. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante el embarazo.
5. No deje de enviar la hoja por causa de desconocimiento de alguna de la información que se le pide.
6. Envíe llena la hoja a la jefatura de Farmacia de su establecimiento de salud. Esta la enviará a la Dirección Local y luego a URMIM.
7. Escribir con letra clara y legible o letra molde, con lapicero o pluma negra o azul.
8. La información brindada es estrictamente confidencial.
9. Utilice páginas adicionales en blanco si es necesario ampliar la información.

INFORMACIÓN GENERAL DEL PACIENTE

Nombre del paciente y apellidos	N° de expediente clínico	Sexo	Fecha de Nacimiento	Edad	Peso (kg)
		M F	Día Mes Año		

Pacientes Hospitalizados Sí No

INFORMACIÓN QUE DEBE PROPORCIONAR EL PROFESIONAL SANITARIO

Fármacos	Dosis diaria y vía de administración	Fechas		Motivo de la prescripción (Dx)
		Inicio	Final	

REACCIONES	Fechas		Resultado (por ej. Mortal, recuperado, secuelas, etc.)
	Inicio	Final	

Listado Oficial de Medicamentos 20ª versión.

Observaciones Adicionales _____

Reposición al medicamento SI No

INFORMACIÓN QUE DEBE PROPORCIONAR EL SERVICIO DE FARMACIA

Fármaco	Laboratorio fabricante	Nº de lote	Fecha de vencimiento

Profesional que notifica:

Nombre _____ Teléfono _____ Fax _____

Hospital o Unidad de Salud: _____ Fecha: ___/___/___

MG () ME () QF () O () ENF ()

Firma: _____
Sello

Farmacéutico o Responsable de la Farmacia que notifica:

Nombre _____ Teléfono _____ Fax _____

Fecha: ___/___/___

Firma: _____
Sello

ANEXO 2



UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE MEDICINA

Objetivo: Este documento es una herramienta de recolección de información para establecer los factores de riesgo de las reacciones adversas graves a fármacos antituberculosis de primera línea, en pacientes referidos al Hospital Nacional General de Neumología y Medicina Familiar "Dr. José Antonio Saldaña" durante el año 2016.

DOCUMENTO PARA LA REVISION DE EXPEDIENTE CLINICO

Datos del paciente

Fecha:

N° de Expediente: _____

Edad _____

Valor de Hemoglobina: _____

IMC _____

Sexo: F _____ M _____

Categoría de Tratamiento: I _____ II _____ III _____ IV _____

Antecedentes Personales.

¿Presenta algún factor de riesgo?

Alcohólico: _____ Drogadicto: _____ Indigente: _____

Embarazada _____ VIH _____ Privado de libertad _____

Institucionalizado: _____ Dónde: _____

Historia: _____

Enfermedad crónica _____ ¿Cuál/Cuales? _____

Medicamento/s que consume por enfermedad crónica: _____

¿Tiene usted familiares que han padecido tuberculosis? Sí ___ No ___

¿Quién? Madre ___ Padre ___ hermano/a ___ Abuelos ___

¿Presentaron reacciones adversas? Sí ___ No ___

¿Cuál?

Esquema de Tratamiento

Primera Fase

Medicamento combinado

Numero de tabletas

Segunda Fase

Medicamento combinado

Numero de tabletas

N° de Dosis en la que presento RAFA

Reacciones Adversas a Medicamentos Antituberculosis

Medicamento

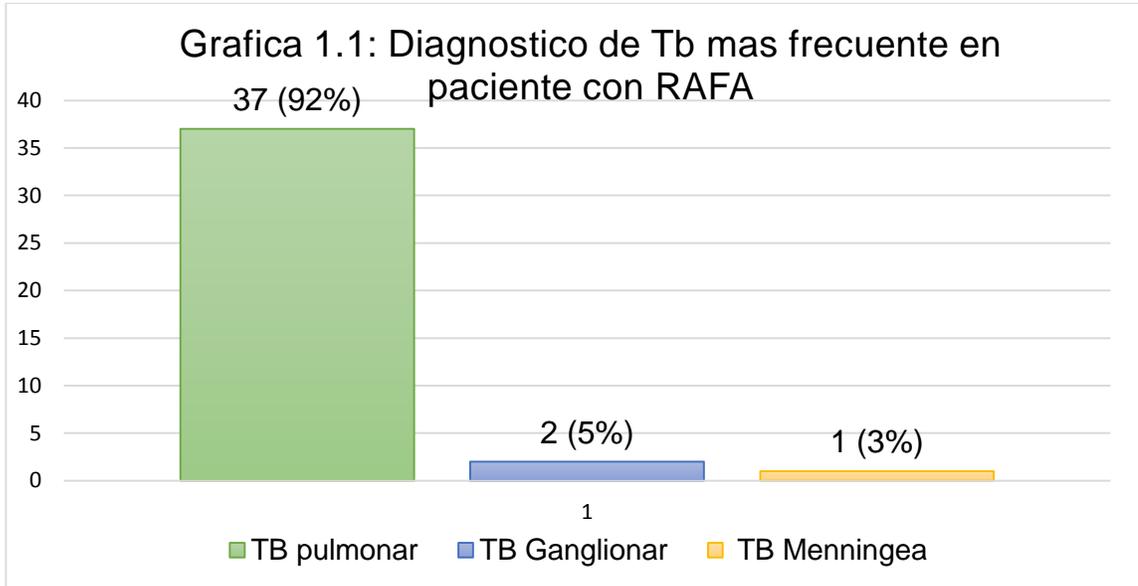
Reacción Adversa

--	--

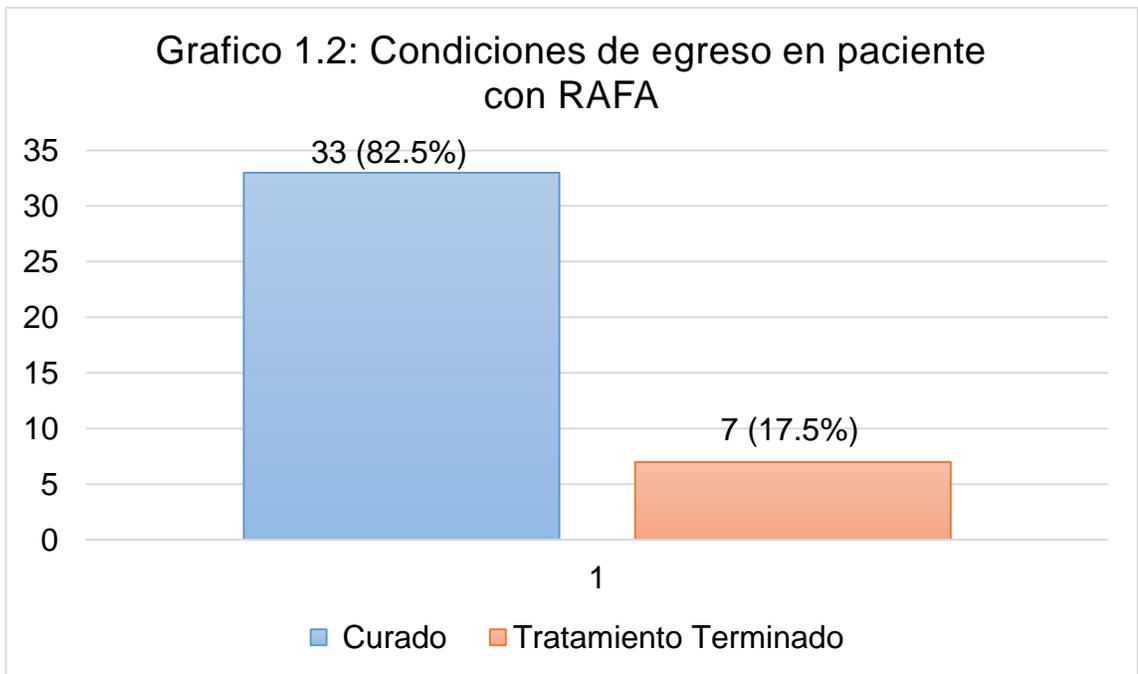
Isoniacida _____	Hepatitis	<input type="checkbox"/>
Pirazinamida _____	Neuropatía periférica	<input type="checkbox"/>
Rifampicina _____	Trastornos Hematológicos (trombocitopenia, anemia hemolítica)	<input type="checkbox"/>
Etambutol _____		
Estreptomycin _____	Neuritis óptica	<input type="checkbox"/>
No registrado _____	Hiperuricemia	<input type="checkbox"/>
	Ototoxicidad (lesión vestibular y del VIII par craneal)	<input type="checkbox"/>
	Desequilibrio hidroelectrolítico	<input type="checkbox"/>
	Otro	<input type="checkbox"/>
Tratamiento Hospitalario utilizado		
Medicamento	Dosis	
Observaciones		
Manejo Intrahospitalario:		
- Reducción de la dosis: ____		
- Medicamento combinado más medicamento de segunda línea: ____		
- Cambio de tratamiento a medicamentos de segunda línea: ____		
- Tratamiento sintomático		
- Suspensión de medicamento		

¿Qué medicamento de segunda línea fue administrado?	
Medicamento de segunda línea	Inicio de tratamiento
Dosis	Finalización de tratamiento
Observaciones:	
<p>Describa la condición de egreso en pacientes con Reacciones Adversas Graves:</p> <p>Curado <input type="checkbox"/></p> <p>Abandono <input type="checkbox"/></p> <p>Fallecido <input type="checkbox"/></p> <p>Tratamiento terminado <input type="checkbox"/></p>	

ANEXO 3



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con Tuberculosis del Hospital Nacional General de Neumología y Medicina Familiar "Dr. José Antonio Saldaña", que presentaron RAFA en el año 2016



Fuente: Expedientes clínicos de pacientes con Tuberculosis del Hospital Nacional General de Neumología y Medicina Familiar "Dr. José Antonio Saldaña", que presentaron RAFA en el año 2016

ANEXO 9

MANEJO INTRAHOSPITALARIO			
Reducción de la dosis medicamento	Suspensión de medicamento	Tratamiento sintomático	Tratamiento con medicamentos de segunda línea
10% se redujo el numero de tabletas.	25% de pacientes se les suspendió el medicamento temporalmente	14.5% recibió tratamiento sintomático	2.5% de pacientes permaneció con medicamentos antifímicos de segunda línea desde el inicio del tratamiento
12.5% se les redujo la dosis y se les agregó tratamiento sintomático	10% suspendiendo un fármaco de primera línea y se agregó tratamiento sintomático	5% recibió tratamiento sintomático y se le cambió a antifímicos de segunda línea	2.5% antifímicos de primera línea con antifímicos de segunda línea.
5%de pacientes se les redujo la dosis y se le agregaron antifímicos de segunda línea.	10% se le cambio a antifímicos de segunda línea		