

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN - TACNA

Facultad de Ciencias Médicas

ESCUELA DE MEDICINA HUMANA

**"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES QUE
PRESENTARON REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS,
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA, DEL HOSPITAL DE APOYO
HIPÓLITO UNANUE DE TACNA 1998 - 2005"**

TESIS

Presentado Por:

Bach. Raúl Antonio Ticona Illachura

Para optar el Título Profesional de:

Médico Cirujano

TACNA - PERÚ

2006

El presente trabajo de investigación ha sido aprobado por el siguiente jurado :



.....
PRESIDENTE
Dr. JAIME MIRANDA BENAVENTE



.....
PRIMER MIEMBRO
Dr.. ANTONIO SUCASACA RODRIGUEZ



.....
SEGUNDO MIEMBRO
Dr. NEIL FLORES VALDEZ



.....
DIRECTOR DE TESIS
Dra. ZULMA BOLUARTE SILVA

*Dedico el presente trabajo a la memoria de mi padre Cosme.
a mi madre Victoria
a mis hermanas Viviana, Marianela y Milagros
a mis tías y primos
por su cariño y apoyo
y a todos aquellos que confiaron en mi*

*Con singular agradecimiento a mi Director de Tesis
Med. Zulma Boluarte Silva por incentivarme a concretizar el presente trabajo*

INDICE

CONTENIDO	Página
INDICE	1
RESUMEN	3
SUMMARY	4
INTRODUCCIÓN	5
CAPÍTULO I : PROBLEMA	7
1.1 PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN	8
1.1.1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
1.1.2.- FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	10
1.1.3.- JUSTIFICACIÓN	10
1.1.4.- OBJETIVOS	12
1.1.4.1 OBJETIVO GENERAL	12
1.1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
1.2. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL	14
1.2.1.- ANTECEDENTES	14
1.2.2.- MARCO CONCEPTUAL	16
1.2.2.1. GENERALIDADES	16
1.2.2.2 FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS	17
1.2.2.3. REACCIONES ADVERSAS A LOS	31
MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS	
1.2.2.3.1 Generalidades	31
1.2.2.3.2. Definición	32
1.2.2.3.3. Clasificación	33
1.2.2.3.4. Frecuencia, edad, sexo	35

1.2.2.3.5. Manifestaciones Clínicas	37
1.2.2.3.6. Dosis de Presentación	43
1.2.2.3.7. Fármacos asociados a RAFA	44
1.2.2.3.8. Grupos de Riesgo y Enfermedades Asociadas a las Reacciones Adversas a los Medicamentos Antituberculosos	45
1.2.2.3.9. Hospitalización	47
1.2.2.3.10. Mortalidad	48
1.2.2.3.11. Tratamiento	49
1.3 GLOSARIO	50
CAPÍTULO II : MATERIAL Y MÉTODOS	53
2.1- TIPO DE ESTUDIO	54
2.2.- ÁMBITO DE ESTUDIO	54
2.3 UNIDAD DE ESTUDIO	55
2.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	55
2.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	56
2.4 UNIVERSO Y MUESTRA	56
2.5 MÉTODO DE INVESTIGACIÓN	57
CAPÍTULO III : RESULTADOS	58
CAPITULO IV : DISCUSIÓN Y COMENTARIOS	84
CAPÍTULO V : CONCLUSIONES	91
CAPÍTULO VI : RECOMENDACIONES	94
BIBLIOGRAFÍA	96
ANEXOS Y APÉNDICE	104

RESUMEN

El presente trabajo de investigación está referido a las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que presentaron Reacciones Adversas a los Fármacos Antituberculosos (RAFA), en el Servicio de Medicina del Hospital de Apoyo Hipólito Unanue de Tacna desde el año 1998 al 2002, encontrándose a distribución según sexo, es similar para ambos; según edad, es mayor entre 14 y 29 años.

La forma de inicio de RAFA, en la mayoría de los casos es insidioso (92.9%), el tipo de RAFA más frecuente fue por Hipersensibilidad sola o asociada; las manifestaciones clínicas más frecuentes, fueron Rash Cutáneo, Fiebre, Prurito y Vómitos; el fármaco asociado más frecuente, fue Pirazinamida. En más del 90% de los casos presentaron RAFA, antes del primer mes de tratamiento.

La estancia hospitalaria en promedio, fue de 16.10 días, la condición de egreso, es con mayor frecuencia Mejorado (82.7%), la mortalidad de los pacientes, fue de 12 casos, respecto a la edad y sexo de los fallecidos, fue mayor en el sexo masculino, y en mayores de 60 años.

SUMMARY

The present investigation work is referred to the clinical and epidemic characteristics of the patients to present Adverse Reactions to the Medications Antituberculosos, hospitalized in the Service of Medicine, in the Hospital of Support Hipólito Unanue of Tacna, from the year 1,998 at the 2,005, being that, the distribution according to sex is similar for both; according to age, it is bigger between 14 and 29 years.

The form of beginning of RAFA, in most of the case is insidious (92.9%). The type of more frequent RAFA was for alone or associate hypersensitivity; the most frequent clinical manifestations, were dermal rash, fever, itch and vomits; the most frequent associate medicine drug; was pyrazinamide. In more than 90% of the cases RAFA presented, before the first month of treatment.

The hospital stay on the average, was of 16.10 days, the expenditure condition, it is with Improved bigger frequency (82.7%), the mortality of the patients, was of twelve cases, regarding the age and the deceased's sex, it was bigger in the masculine sex, and in elders of 60 years.

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo de investigación está referido a las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que presentaron Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos, hospitalizados en el Servicio de Medicina en el HAHUT durante los años 1998 - 2005, y que dichas historias clínicas están registradas en el archivo de Estadística del referido Hospital.

La Tuberculosis (TB) es una de las enfermedades más antiguas conocidas por la humanidad, citadas incluso desde el antiguo Egipto. A través de la historia ha sido de las epidemias que más muertes ha causado en el mundo. Actualmente, la tuberculosis mata cerca de 3 millones de personas cada año, incluyendo más adultos que el Sida, Malaria y enfermedades tropicales combinadas. (1,2)

La TB continúa representando un importante problema de salud pública mundial y sigue generando un alto índice de hospitalización (3)

La TB es la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado un tercio de la población mundial (1772 millones de personas) está infectado por el *Mycobacterium tuberculosis* y que anualmente aparecen 10 millones de casos nuevos de TBC activa y fallecen 3 millones de

personas a consecuencia de esta enfermedad. El 95% de estos casos y 98% de las muertes ocurren en países en desarrollo; entre las regiones más afectadas son el Africa Subsahariana, el sureste de Asia y Europa del Este, así también los países de América Latina, entre ellos Perú y Bolivia. El 26% de estas muertes son evitables, porque a pesar de ser una enfermedad transmisible y de alta prevalencia, es prevenible y curable (4).

La terapia antituberculosa debe ser vigilada y su uso tiene que ser racional, con criterios únicamente de beneficio. La adherencia al tratamiento farmacológico de la tuberculosis por parte del paciente es un factor determinante para conseguir el éxito en la terapia antituberculosa. Se sabe que la falta de adherencia es la principal causa de fracasos terapéuticos, recaídas y aparición de resistencias a los fármacos antituberculosos. (3)

CAPÍTULO I

PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

1.1.1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La TB, enfermedad conocida por el hombre desde hace siglos, y que en la última mitad del siglo XX, parecía que finalmente podría ser controlada, quizás no en muy lejano tiempo, ha tenido, a partir de la década de los años 80, un alza mundial, no esperada por los médicos. (5)

Esto continuará empeorando a menos que el mundo haga un mejor uso de las herramientas disponibles en la lucha contra la epidemia. Recientemente el mundo ha ganado la oportunidad de liberarse del antiguo terror. (6)

Desde 1944, cinco muy efectivas drogas antituberculosas han sido descubiertas. En 1977 nuevas estrategias de control desarrolladas en Tanzania, probaron que fue posible derrotar la enfermedad en los países pobres y en 1993 la OMS declaró la tuberculosis como una emergencia global, haciendo el esfuerzo de movilizar los recursos para luchar contra el empeoramiento de la epidemia. (7)

La administración de medicamentos antituberculosos pueden ocasionar reacciones adversas a los mismos, se les conoce como RAFA que se refiere "aquella reacción que es nociva y no intencionada que

ocurre con las dosis normales utilizadas en los seres humanos, como profilaxis y terapia de la Tuberculosis (8,9,10)

La frecuencia de reacciones adversas a las drogas antituberculosas en los regímenes recomendados en la actualidad es variable y puede obligar a suspensión o cambios en alrededor del 3% de los casos, cifra que asciende a 8% si se incluye estreptomina. Afectan al paciente de manera individual y pueden tener implicaciones epidemiológicas dado que la introducción de cambios en los esquemas terapéuticos puede conducir a la tan temida aparición de resistencia. (11)

Se estima que la frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en los EE.UU., corresponde al 7% de todos los internamientos. (8,9)

En el Perú, estudios realizados en la Unidad de Farmacovigilancia del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis durante los años de 1991-1999 muestran una morbilidad relacionada a reacciones adversas del 1%. En el año 2000 de 3.4% (12,13).

En Tacna, existen informes estadísticos sobre Reacciones Adversas a los Medicamentos Antituberculosos, elaborados por el Programa de Control de Tuberculosis.

Además se ha realizado la Tesis: por la Dra. Zulma Boluarte el año 2003 titulada: Estudio Clínico y Epidemiológico de los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina, con Diagnóstico de Reacciones Adversas a los Medicamentos Antituberculosos, en el HAHUT 1998-2002, por lo que se quiere con el presente trabajo, continuar con la investigación y comparar resultados. (14)

1.1.2.- FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Formulamos nuestro problema de estudio de la siguiente manera :

¿ CUÁLES SON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES QUE PRESENTARON REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFA), HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA EN EL HAHUT, DURANTE LOS AÑOS 1998 - 2005 ?

1.1.3.- JUSTIFICACIÓN

La Tuberculosis es un problema grave vigente, ya que la incidencia de Tuberculosis es cada vez mayor, por ende, el estudio de las reacciones adversas de los medicamentos antituberculosos, también es

un problema actual y su estudio es importante para que el tratamiento de la enfermedad sea exitoso. (10,12)

El problema es, en especial, de los pacientes del Hospital de Apoyo Hipólito Unanue de Tacna, hospitalizados en el Servicio de Medicina que presentaron reacciones adversas a fármacos antituberculosos, que durante el año 2002, el porcentaje de hospitalización alcanza el 57.69% respecto a los casos notificados de RAFA de la Región de Salud de Tacna, que fue mucho mayor que otros estudios, lo que significó mayor morbilidad en los pacientes con Tuberculosis. (14)

La investigación es esencialmente útil desde el punto de vista clínico ya que el pronóstico del paciente con Tuberculosis se ensombrece cuando se presenta reacciones adversas a los medicamentos antituberculosos, lo que origina irregularidad o abandono del tratamiento y contribuye a la falla del tratamiento o a incrementar la resistencia.(7,8)

Por lo tanto es imprescindible conocer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes hospitalizados que presentaron RAFA, en el HAHUT, para de esa manera reconocer signos y síntomas en forma oportuna, y dar un manejo correcto, que permita mejorar el pronóstico de dicha patología, además de evitar fracasos terapéuticos y/o resistencia a los medicamentos. (10)

Por todas estas consideraciones, creemos que el desarrollo del tema propuesto es importante y se justifica ya que servirá de referencia para otros trabajos.

1.1.4.- OBJETIVOS

1.1.4.1 OBJETIVO GENERAL

* Determinar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que presentaron Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos, hospitalizados en el Servicio de Medicina, en el HAHUT durante los años 1998 al 2005”.

1.1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar el grupo poblacional más frecuente que presentaron RAFA, en el Servicio de Medicina en el HAHUT durante los años 1998 al 2005”.
2. Precisar las características clínicas más frecuentes en los pacientes que presentaron RAFA, hospitalizados en el Servicio de Medicina, en el HAHUT durante los años 1998 al 2005”.

3. Identificar qué fármaco antituberculoso y a qué dosis se relaciona con mayor frecuencia a RAFA, de los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina, en el HAHUT los años 1998 a 2005”.

4. Determinar la evolución clínica de los pacientes que presentaron RAFA, hospitalizados en el Servicio de Medicina, en el HAHUT los años 1998 a 2005”.

1.2. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL .-

1.2.1.- ANTECEDENTES

En la perspectiva del presente trabajo de investigación detallaremos los antecedentes del problema planteado, los cuales reflejan en las diferentes investigaciones que directa o indirectamente están relacionados con dicho problema :

- **Carlos Peña**, Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos de Primera Línea. Se analiza la experiencia publicada por Yee y colaboradores de Montreal, Canadá. Se revisaron 408 casos de tuberculosis tratados consecutivamente para pesquisar reacciones adversas (mayores) a medicamentos (RAM), que son aquellas que obligan a discontinuar el tratamiento o a hospitalizar. Se detectaron 37 RAM mayores (9%). (15)
- **Victorino Farga**, en investigaciones realizadas en Chile, encuentra una frecuencia de RAFA que fluctúa entre 1 al 14%, y afirma que la proporción de efectos desfavorables que obligan a la suspensión de una o más de las drogas empleadas para el tratamiento de la Tuberculosis alcanza solamente al 2 a 3% de los casos. (11)

- **Bonilla, Suárez, Portocarrero y Gutarra** en el estudio realizado en nuestro país 1991-2000 : Patrón de Presentación de Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos en tratamientos directamente observados, analizaron 5079 casos de Tuberculosis, encontrando una frecuencia para RAFA de 1.3 % sin embargo, cuando procesaron los datos únicamente correspondiente al año 2000, de 1206 pacientes, encuentran una frecuencia de 3.4%. (13)
- **Boluarte Z.**, en la Tesis presentada en el año 2003, titulada: Estudio Clínico y Epidemiológico de los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina, con Diagnóstico de Reacciones Adversas a los Medicamentos Antituberculosos, en el HAHUT 1998-2002, encontrando una frecuencia para RAFA de 6.6 % durante ese periodo. Teniendo el mayor porcentaje en el año 1998 con 9.27%, y el menor para el año 2002 de 4.11%. (14)

1.2.2.- MARCO CONCEPTUAL

1.2.2.1. GENERALIDADES

La tuberculosis es una enfermedad mortífera, que recién modifica su pronóstico cuando aparecen los tratamientos específicos con quimio-antibióticos. (16)

En la actualidad está ampliamente aceptado que la quimioterapia de la Tuberculosis debe basarse en dos importantes consideraciones bacteriológicas: la asociación de fármacos para prevenir la aparición de resistencia por parte del bacilo de Koch y la necesidad de mantener durante largo tiempo la quimioterapia con el fin de poder evitar la recidiva. Estas dos consideraciones junto con la acción de los distintos fármacos nos harán comprender los principios generales del tratamiento de la enfermedad tuberculosa. (17)

Los factores propios del huésped, tales como la edad, el sexo, la dotación genética, la nutrición, la tensión física y emocional, los cambios endocrinos y las enfermedades intercurrentes, tienen gran importancia clínica y epidemiológica en la aparición de la Tuberculosis. Los mismos factores determinan en gran medida el curso clínico y el resultado de la enfermedad (incluida la recaída) en individuos no tratados, o que lo han sido con una quimioterapia inadecuada. (18)

Accinelli , comenta en su artículo “ **Evaluación del tratamiento de la Tuberculosis**”, que la aplicación de las nuevas técnicas de Biología molecular y de Genética al estudio del *Mycobacterium Tuberculosis* ha permitido conocer el mapa genético de varias de las proteínas que intervienen activamente en su metabolismo. El ácido micólico es un componente, fundamental y específico de la pared celular de esta bacteria. El uso de las enzimas que intervienen en su síntesis para determinar la evolución del paciente con Tuberculosis es de suponer que pueda darnos una mejor sensibilidad y especificidad. (4)

1.2.2.2 FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS

La Introducción en la década de 1960 de dos nuevas drogas para la quimioterapia de la Tuberculosis, Etambutol y Rifampicina, cambió mucho los conceptos y prácticas que prevalecían hasta entonces, las drogas usadas para esta enfermedad pueden dividirse en dos categorías principales. Las de **primera elección** combinan el mayor nivel de eficacia con un grado aceptable de toxicidad, dichos agentes incluyen Isoniazida (H), Rifampicina (R), Etambutol (E), Estreptomina (S) y Pirazinamida (Z). La gran mayoría de los enfermos pueden tratarse exitosamente con estas drogas. (19)

Ocasionalmente sin embargo, debido a la resistencia microbiana o factores propios del paciente, puede ser necesario recurrir a una droga de

“segunda línea”, esta categoría de agentes incluye “Etionamida, Ácido Aminosalicílico, Amikacina, Kanamicina, Capreomicina y Cicloserina”. (20)

ISONIAZIDA (H)

Tiene acción bactericida y esterilizante, si bien esta última es menos intensa que la de R y Z. Actúa sobre bacilos intra y extracelulares. Tiene buena absorción oral y su pico sérico máximo se consigue al cabo de 12 horas de la ingesta (pico 5 mg/L, CMI 0.05-0.2) Se distribuye por todo el organismo, si bien su concentración en líquido cefalorraquídeo es superior cuando las meninges están inflamadas. Se metaboliza en el hígado mediante acetilación. (7,8,9,20)

EFFECTOS INDESEABLES .-

La frecuencia de reacciones adversas a la Isoniazida se estimó en 5,4% en más de 2000 pacientes tratados con la droga; las más prominentes de estas reacciones fueron: Erupción o Rash (2%), Fiebre (1,2%), Ictericia (0,6%) Neuritis periférica (0,2%). (21)

La *hipersensibilidad a la isoniazida* puede traer fiebre, diversas erupciones cutáneas, hepatitis, rash morbiliforme, maculopapular, purpúrico y urticariano. (22,23)

Reacciones Hematológicas (agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia, anemia). La vasculitis asociada con anticuerpos antinucleares puede aparecer durante el tratamiento pero desaparece al cesar este. (20)

Síntomas artríticos (dolor dorsal, compromiso articular interfalángico proximal bilateral, artralgia de rodillas, codos y muñecas y síndrome de "hombro – mano"). Si no se administra concomitantemente piridoxina, la neuritis periférica es la respuesta más frecuente a la Isoniazida, la cual se produce en un 2% de los pacientes que reciben 5mg/kg/día. (20)

Puede precipitar *convulsiones* en pacientes con crisis epilépticas y raras veces en enfermos sin antecedentes en tal sentido. *Neuritis óptica y atrofia* se han producido también durante el tratamiento con la droga. *Espasmos musculares, mareos, ataxia, parestesia, estupor y encefalopatía tóxica* que puede ser mortal son otras manifestaciones de la neurotoxicidad de la Isoniazida. (24)

La edad parece ser un factor muy importante para determinar el riesgo de hepatotoxicidad debido a la Isoniazida. Los daños hepáticos son raros en menor de 20 años; la complicación se observa en 0,3% de los pacientes de 20 a 34 años y las cifras son de 1,2 y 2,3% en personas entre 35 y 49 años y mayores de 50 respectivamente. Los pacientes que

reciben Isoniazida deben ser cuidadosamente evaluados a intervalos mensuales en busca de síntomas de hepatitis (anorexia, malestar, fatiga, náuseas e ictericia). Algunos prefieren determinar la actividad de la transaminasa glutámicooxalacética sérica a intervalos mensuales. Creen que una elevación mayor de cinco veces del valor normal justifica la suspensión de la droga. Casi todas las hepatitis se producen de 4 -8 semanas después del comienzo del tratamiento. La Isoniazida debe administrarse con cuidado en pacientes con enfermedad hepática preexistentes. (20,23)

La Isoniazida sigue siendo la droga más importante para el tratamiento de todos los tipos de tuberculosis. Los efectos tóxicos pueden minimizarse mediante la profilaxis con piridoxina y la vigilancia cuidadosa del paciente. La droga debe usarse en combinación con otro agente, aunque se usa sola para la profilaxis. (25)

La Isoniacida (hidracida del ácido isonicotínico) se vende en tabletas oficiales que contienen 50,100 y 300 mg., en jarabe que contiene 10 mg/dl,. La dosis diaria oral comúnmente usada de la droga es de 5 mg/kg, con un máximo de 300 mg.; las dosis orales e intramusculares son idénticas. La Isoniazida se administra generalmente por vía oral en una sola dosis diaria, pero puede administrarse en dos veces. Aunque dosis de 10 mg/kg, con un máximo de 600 mg. se emplean ocasionalmente en

pacientes gravemente enfermos, no hay pruebas de que este régimen sea más efectivo. (20,26)

RIFAMPICINA (R)

Es bactericida y esterilizante y actúa a través de la inhibición de la síntesis de RNA (Ácido Ribonucleico). Actúa sobre bacilos intra y extracelulares. Su absorción oral es rápida y, buena; su pico máximo sérico se consigue al cabo de 1.5-2 horas de la ingesta (pico 6-7 mg/L, CMI 0.5). Su distribución es amplia. Atraviesa la barrera placentaria. La penetración a través de las meninges es escasa, pero aumenta cuando están inflamadas. Se elimina por vía renal y biliar, pasando a líquidos orgánicos como orina, lágrimas y sudor, que cogen un color anaranjado, lo cual permite un cómodo control de la automedicación. (27)

EFFECTOS INDESEABLES .-

No causa efectos indeseables con gran frecuencia. Cuando se administra en las dosis habituales menos del 4% de los pacientes con tuberculosis presenta reacciones adversas, significativas, las más comunes son: rash 0,8%; fiebre (0,5%); náuseas y vómitos (1,5%). El principal problema es el desarrollo de ictericia. (22,23,24)

La administración intermitente de Rifampicina (menos de dos veces por semana) o de dosis diarias de 1200 mg. o más se asocia con efectos secundarios frecuentes y la droga no debe ser empleada de este modo. En un 20% de los pacientes tratados de esta manera se observa la aparición de un síndrome de tipo gripal, con fiebre, escalofríos, mialgias. Este síndrome también puede incluir eosinofilia, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, trombocitopenia, anemia hemolítica y shock. (25,26)

La Rifampicina es un inductor potente de las enzimas microsomales hepáticas su administración resulta en una disminución de la vida media de numerosos compuestos incluyendo la prednisona, la digitoxina, quinidina, ketoconazol, el propanolol, el metoprolol, el clofibrato y las sulfonilureas. Existe una reacción similar y significativa entre la rifampicina y los anticoagulantes orales del tipo cumarínico, lo que conduce a una disminución de la eficacia de estos últimos agentes. Este fenómeno se observa de 5 a 8 días después del comienzo de la administración de rifampicina y persiste durante 5 a 7 días después que dicha medicación es interrumpida. La Rifampicina parece aumentar el catabolismo de una serie de esteroides y por esta razón disminuye la eficacia de los anticonceptivos orales. El metabolismo de la metadona también es acelerado y se ha registrado la precipitación de los síndromes de abstinencia de la droga. La rifampicina puede reducir la excreción biliar de los medios de contraste utilizados para visualizar la vesícula biliar. (20)

Los disturbios gastrointestinales producidos por la rifampicina (molestias epigástricas, náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea) han exigido ocasionalmente la suspensión de la droga. Diversos síntomas asociados con el sistema nervioso también se ha notado: fatiga, somnolencia, cefalea, mareos, ataxia, confusión, incapacidad para concentrarse, hipoestesia generalizada, dolor en las extremidades y debilidad muscular. Entre las reacciones de hipersensibilidad tenemos fiebre, prurito, urticaria, diversos tipos de erupciones cutáneas, eosinofilia, boca y lengua hipersensibles. Hemólisis, hemoglobinuria, hematuria, insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda se han observado raramente; también se consideran reacciones de hipersensibilidad. Trombocitopenia, leucopenia transitoria y anemia se han producido durante el tratamiento. (27)

La Rifampicina suprime la transformación de linfocitos sensibilizados por antígenos . La administración de rifampicina en dosis convencionales suprime la hipersensibilidad cutánea a la tuberculina y la función de células T. La rifampicina también causa inmunosupresión en modelos animales; esto puede tener relación con la inhibición de la síntesis proteica por las células que intervienen en el proceso inmunológico. (20,21,22)

Preparados y dosis .- Se ofrece en cápsulas de 300 mg, también se comercializa en combinación con la isoniazida (150mg de isoniazida y 300 de rifampicina, rifamate) la dosis para el tratamiento de la tuberculosis en adultos es de 600 mg una vez por día, 1 hora antes o 2 después de las comidas. Los niños deben recibir 10-20 mg/kg con un máximo diario de 600 mg en la misma forma. La dosis de 15 mg/kg o mayores se asocian a hepatotoxicidad en los niños 3,2%. Las dosis mas elevadas se reservan para otros empleos. (20)

PIRAZINAMIDA (Z)

Es un compuesto sintético redescubierto en la década de los 80 que ha permitido los tratamientos cortos de la tuberculosis. Se desconoce su mecanismo de acción. Actúa fundamentalmente sobre los bacilos intracelulares en ambiente ácido. La absorción intestinal es completa; consigue el pico sérico a las 2 horas (pico 30-50 mg/L, CMI 20). Su distribución es buena. Atraviesa bien la barrera hemato-encefálica, incluso con meninges intactas. Se elimina por vía renal, en forma metabolizada. La pirazinamida, derivado de la nicotinamida, tiene gran actividad sobre los gérmenes durmientes. Es una prodroga, que debe activarse al compuesto activo, el ácido pirazonoico, vía la enzima piramidasa/nicotinamidasa (Pzase) (Risk y col). (27,28)

Su principal efecto adverso es la hepatotoxicidad, que es dosis-dependiente, y rara si no se sobrepasa la dosis de 30 mg/kg/día. El temor de que la adición de Z, aumentara la hepatotoxicidad de la combinación HR, no se confirmó en los ensayos clínicos controlados, a raíz de los estudios de los tratamientos cortos, observándose frecuencia similar cuando a la combinación H, R se añadía Z. (10)

Otros efectos adversos son: reacciones cutáneas de hipersensibilidad, fotosensibilidad, artralgias, e hiperuricemia que raras veces desencadena crisis de gota si el paciente no es un gotoso previo, y que es un buen marcador de la ingesta del fármaco. (10,11)

Un estudio de Tahaoglu y col analizó la incidencia de hepatotoxicidad drogo-inducida en el tratamiento de la tuberculosis. En un estudio prospectivo, randomizado con primer tratamiento de la tuberculosis, consistente en un régimen de isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol o estreptomina, por dos meses y luego 7 meses de isoniacida-rifampicina. Los pacientes que desarrollaron hepatotoxicidad fueron divididos en dos grupos, el primero con un régimen de isoniacida, rifampicina, etambutol y estreptomina con aumento gradual y progresivo del número de drogas y su posología; y un segundo grupo al que se trató con el mismo esquema previo. La hepatotoxicidad no estuvo presente en el primer grupo y reapareció en el 24% del segundo grupo, lo que sugiere la acción deletérea de la pirazinamida sobre la esfera hepática. En

administración prolongada modifica el metabolismo del ácido úrico provocando su aumento y aparición de sintomatología que desaparece al suspender el medicamento. (29)

ESTREPTOMICINA (S)

Es un antibiótico aminoglucósido bactericida. Actúa inhibiendo la síntesis del RNA-DNA (Ácido Desoxiribonucleico), dañando las membranas celulares del bacilo. Se administra vía intramuscular. Difunde por todos los tejidos, pero pasa con dificultad la barrera hemato-encefálica (pico 40 mg/L con 15 mg/kg, CMI 8). Se elimina por vía renal. (20,27)

Su efecto adverso más importante es la afectación de la rama vestibular del octavo nervio craneal, que provoca una laberintitis que se revela precozmente por vértigo, debida a lesiones neuronales irreversibles pero que se llega a compensar bien por los mecanismos nociperceptivos osteoarticulares y oculares. La dihidroestreptomicina no se ha de utilizar porque afecta la rama coclear del octavo nervio y produce una sordera difícil de detectar, ya que suele tener un largo período de latencia, es irreversible y no se puede compensar. La toxicidad sobre el octavo nervio es dosis dependiente y se incrementa con la edad, sobre todo a partir de los 50 años, y con la insuficiencia renal. Por sí misma, la S también puede producir nefrotoxicidad aunque es poco frecuente. Otros efectos adversos

son: reacciones de hipersensibilidad, parestesias peribucales, anemia aplásica, agranulocitosis, y bloqueo neuromuscular. (28,29)

La dosis es de 15 a 20mg/Kg peso/día por vía intramuscular en una sola inyección. Corresponde a 1 g diario en personas de más de 50 Kg y con 0,75g diarios en menos de ese peso. En los pacientes de más de 50 años, con una posible insuficiencia renal latente desconocida que impide la eliminación del antibiótico, conviene hacer administración de la dosis total día por medio a efectos de evitar acumulación de estreptomicina en el organismo y la aparición de fenómenos tóxicos.(20)

ETAMBUTOL (E)

Es un compuesto sintético que actúa como bacteriostático a las dosis habituales. Inhibe la síntesis del RNA. Es un fármaco bien tolerado que se utiliza como complemento de los esquemas terapéuticos en la fase inicial. Su absorción oral es buena; consigue el pico sérico a las 2-4 horas (pico 4 mg/L con dosis de 15 mg/kg, CMI 1-5). Se distribuye ampliamente por los tejidos y atraviesa con dificultad la barrera hemato-encefálica incluso con meninges inflamadas. Se excreta por vía renal y en escasa cantidad por heces. (20,21,26,27)

EFFECTOS INDESEABLES .-

El etambutol produce muy pocas reacciones. Dosis diarias de 15 mg/kg son mínimamente tóxicas. Menos del 2% de casi 2000 pacientes que recibieron 15mg/kg de etambutol tuvieron reacciones adversas; de ellos el 0,8% sufrió disminución de la agudeza visual, el 0,5% tuvo un rash y el 0,3% fiebre por drogas. Otros efectos secundarios se observados son prurito, dolores articulares, molestias gastrointestinales, dolores abdominales, cefalea, mareos, confusión mental, desorientación y posibles alucinaciones. La hipoestesia y parestesia de los dedos por neuritis periférica son infrecuentes. Anafilaxia y leucopenia son raras. (10)

El efecto secundario más importante es la neuritis óptica que produce disminución de la agudeza visual y pérdida de la capacidad para diferenciar el color rojo del verde. La frecuencia de esta reacción es proporcional a la dosis de etambutol y se observa en el 15% de pacientes que reciben 50 mg/kg por día, 5% de pacientes que reciben 25 mg/kg por días y menos de 1% de los que reciben dosis diarias de 15 mg/kg. (28,29)

La intensidad de la dificultad visual se relaciona con la duración del tratamiento después de que la disminución de la agudeza visual se manifiesta por primera vez, y puede ser unilateral o bilateral. Se recomiendan las pruebas de agudeza visual antes de comenzar el tratamiento y luego periódicamente. (20)

La terapéutica de etambutol aumenta la concentración sanguínea de urato en un 50% de los pacientes, debido a la menor excreción renal de ácido úrico. El efecto puede detectarse ya a las 24 horas de una sola dosis o recién a los 90 días del comienzo del tratamiento. Este efecto indeseable aumenta posiblemente con isoniazida y piridoxina. El etambutol se ha usado con notable éxito en la terapéutica de varias formas de tuberculosis, en combinación con la isoniazida. Debido a la menor frecuencia de efectos secundarios tóxicos y a la mejor aceptación por los pacientes, ha reemplazado esencialmente al ácido aminosalicílico.

(28)

Preparados y vía de administración y dosis .- El clorhidrato de etambutol se vende en comprimidos oficiales que contienen 100 a 400 mg. del isómero d. la dosis adulta habitual es de 15mg/kg una vez por día. Algunos médicos prefieren una dosis inicial de 25 mg/kg por día durante los primeros 60 días y luego reducen la dosis a 15 mg/kg por día. El etambutol se acumula en los pacientes con deterioro de la función renal y es necesario ajustar la dosis . El etambutol no se recomienda para niños menores de 13 años debido a las dificultades para evaluar en forma segura la agudeza visual en estos pacientes. (20)

ETIONAMIDA Y PROTIONAMIDA

La **etionamida**, desarrollada por Kreis en 1956, es un derivado de la isoniacida, que posee un radical azufre en la molécula (a-etil-tio-isonicotinamida). Tiene una posología de 15mg/Kg peso/día y presenta iguales fenómenos tóxicos que la isoniacida, pero tiene una mayor intolerancia digestiva (15%). Un derivado de ella con un radical es la **protionamida**. Esta droga tiene igual posología por vía bucal, mejor tolerancia, pero hay marcada acción tóxica hepática (4% de los enfermos) (Pilheu y col). (10,20)

KANAMICINA

La Kanamicina es un aminoglucósido como la estreptomina, pero sin resistencia cruzada con ésta. Es bastante activa, aunque tiene el inconveniente de ser inyectable y de alto costo. Su toxicidad sobre el VIII par es parecida a la de la estreptomina pero lo que tiende a producir es más sordera que alteraciones del equilibrio. (21,22)

Chile tiene la experiencia con el tratamiento de la Tuberculosis polirresistente con Kanamicina asociada a otras drogas. Se emplea a la dosis de 1 gr. Diario o de 2 gr. Dos veces por semana, a veces por largos meses, observando sólo alteraciones audiométricas ocasionales. (11)

1.2.2.3. REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS

1.2.2.3.1 Generalidades .-

Es difícil determinar y medir la eficacia o toxicidad de un medicamento en particular, ya que los productos antituberculosos casi invariablemente se suministran en regímenes combinados. Sin embargo, si se toman dos o más fármacos simultáneamente, pueden presentarse interacciones sinérgicas y antagónicas entre estos y el huésped, y por lo general es imposible establecer una relación de causa o efecto. (26,30)

Hoy en el Perú lo más importante es el seguimiento minucioso del paciente. La administración del tratamiento totalmente supervisado, DOTs (Direct observe Treatment of short course), permite el éxito de su curación, pero además permite la detección de las diferentes reacciones adversas de los medicamentos antituberculosos. (12,13)

Todos los medicamentos de acción antituberculosa tienen una cuota de efectos secundarios indeseables. Con la llamada quimioterapia estándar de la Tuberculosis a base de Estreptomina, Isoniacida y thioacetazona, entre el 6 al 8% de los enfermos presentan reacciones adversas, de tal significación, que obligan a cambios significativos del esquema terapéutico. Con los actuales tratamientos abreviados a base de

Estreptomicina, Rifampicina, Isoniacida y Pirazinamida, la proporción de efectos desfavorables que obligan a la suspensión de una o más de las drogas empleadas, alcanza solamente al 2 a 3% de los casos. (3,13,16,17,30)

1.2.2.3.2. Definición .-

Bonilla y colabs., en 1994 definen como reacción adversa a fármacos antituberculosos a cualquier reacción nociva y no intencionada que se presenta con dosis normalmente usadas en el hombre, con fines de profilaxis o para la modificación de una función biológica. Esta definición excluye la dosificación excesiva, accidental o deliberada o la mala administración del fármaco. Las reacciones adversas a los medicamentos son el resultado de una interacción entre el medicamento administrado y algunas características, inherentes o adquiridas del paciente, y que determina el patrón individual de respuesta a los medicamentos. (12,13)

CAUSAS DE REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS

a) HIPERSENSIBILIDAD ALÉRGICA .- Para su producción es necesaria la sensibilización previa de la persona y la activación de algún mecanismo inmunitario . (30,31,32)

b) EFECTOS COLATERALES .- Son los inherentes a la propia acción farmacológica del medicamento, pero cuya aparición resulta indeseable en un momento determinado de su aplicación. (30,31,32)

c) EFECTOS SECUNDARIOS .- Son los debidos no a la acción farmacológica principal sino a la consecuencia de su efecto buscado. (30,31)

d) IDIOSINCRACIA .- Es decir la sensibilidad peculiar a un producto determinado, motivada por la singular estructura de algún sistema enzimático. (31,32)

Boluarte, Z., en su Tesis Estudio Clínico y Epidemiológico de los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina, con Diagnóstico de Reacciones Adversas a los Medicamentos Antituberculosos, en el HAHUT 1998-2002, de los 51 casos estudiados de RAFA hospitalizados, en cuanto a la causa de RAFA, se encontró al 31.37% de los casos por enfermedad asociada y dosis del medicamento, el 21.57% por Idiosincracia. (14)

1.2.2.3.3. Clasificación.-

Victorino Farga en su libro "Tuberculosis" clasifica a las Reacciones Adversas a los Medicamentos Antituberculosos en :

a) Las Manifestaciones de Intolerancia .- Son las manifestaciones secundarias más frecuentes. Están relacionadas con la vía de administración del medicamento y suelen ser fácilmente controlables con la suspensión transitoria de la quimioterapia, el ajuste de las dosis o medidas sintomáticas simples. (11)

b) Las Reacciones Tóxicas .- Son aquellas que comprometen la estructura o la función de un órgano, generalmente dependen de la dosis, de modo que pueden prevenirse en gran medida ajustando la posología a la edad y peso del enfermo . Las alteraciones tóxicas casi siempre tienen una relación con el metabolismo o con el sistema de excreción del fármaco, por lo que se debe reducir las dosis en caso de insuficiencia renal o hepática, ya sea por causas patológicas o simplemente por edad avanzada. Estas manifestaciones pueden aparecer en forma imprevista en algunos individuos que, genéticamente, producen catabolitos intermediarios que son dañinos durante la metabolización de determinadas drogas. Existe una forma extrema que afortunadamente es rara y es la referida a la reacción por idiosincrasia, que presentan en la primera administración del medicamento. (11)

c) Reacciones de Hipersensibilidad .- Todos los medicamentos pueden producir reacciones alérgicas o de Hipersensibilidad generalizada, que obedece a un mecanismo inmunológico. Las drogas que habitualmente

tienen una estructura demasiado simple como para actuar como antígenos, al unirse por ejemplo, a proteínas del enfermo, pasan a comportarse como haptenos. Están así, en condiciones de despertar la respuesta del sistema inmune. Generalmente se presentan en forma precoz, a menudo entre la segunda y la cuarta semana de iniciado el tratamiento. (11)

Boluarte, Z., en su Estudio Clínico y Epidemiológico de los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina, con Diagnóstico de Reacciones Adversas a los Medicamentos Antituberculosos, en el HAHUT 1998-2002, al evaluar los 51 casos de RAFA hospitalizados, encontró en cuanto a los tipos de RAFA, en primer lugar al RAFA por Hipersensibilidad al 31.4%, por Intolerancia al 19.6%, por Toxicidad al 13.7%, por Intolerancia más Hipersensibilidad al 17.6%, por Toxicidad más Hipersensibilidad 5.9%, y por Intolerancia más Toxicidad al 11.8%. (14)

1.2.2.3.4. Frecuencia, edad, sexo .-

Bonilla, Gutarra, y otros en su artículo sobre Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos y Farmacovigilancia en 1995, encuentra una frecuencia para RAFA de 1.28%. Predominó el sexo femenino con 51.21% y el masculino con 48.69% (12)

Farga V., en investigaciones realizadas en Chile, encuentra una frecuencia de RAFA que fluctúa entre 1 al 14%, y afirma que la proporción de efectos desfavorables que obligan a la suspensión de una o más de las drogas empleadas para el tratamiento de la Tuberculosis alcanza solamente al 2 a 3% de los casos. (11)

Bonilla, Suárez, Portocarrero y Gutarra en el estudio : Patrón de Presentación de Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos en tratamientos directamente observados. Perú 1991-2000, analizaron 5079 casos de tuberculosis, encontrando una frecuencia para RAFA de 1.3 % sin embargo, cuando procesaron los datos únicamente correspondiente al año 2000, de 1206 pacientes, encuentran una frecuencia de 3.4%. El sexo femenino predominó en forma discreta con 50.9% con respecto al masculino con 49.1%. La edad de mayor presentación está entre 21 y 30 años con 33.58% .(13)

Boluarte, Z., en su estudio realizado en el HAHUT 1998-2002, analiza 51 casos de RAFA hospitalizados, encontrando una ligera predominancia del sexo femenino (50.98%) con respecto al sexo masculino (49.02%). En cuanto a la edad, hay mayor proporción entre las edades 14 y 20 años (37.25%). (14)

1.2.2.3.5. Manifestaciones Clínicas .-

Forma de inicio .- La forma de inicio de las reacciones adversas a los medicamentos antituberculosos cuando son leves o moderadas generalmente es insidiosa. Las formas graves por lo general, son de inicio brusco en la mayor parte de los casos, poniendo en riesgo la vida del paciente, pero casi siempre pueden ser controladas rápida y eficazmente. (5,16)

Boluarte, Z., en su estudio de 51 casos de RAFA hospitalizados, encontró que el 94.1 % los pacientes iniciaron el cuadro en forma insidiosa, y que el 5.9% en forma brusca. En cuanto a la manifestación clínica más frecuente se considera al rash dérmico en 56.9%, le sigue los vómitos (54.9%), fiebre (49%), prurito (29.4%), ictericia (21.6%), cefalea (17.6%) y compromiso de conciencia (2%). (14)

Cuando durante un tratamiento antituberculoso, aparece algún síntoma inesperado, lo primero que hay que plantear es que éste se deba a algún cuadro intercurrente, ya que en las terapias prolongadas existe una tendencia natural a culpar al medicamento que se está tomando de todas las alteraciones nuevas que aparecen. (7,11,33)

Dado que, las manifestaciones clínicas son muy diversas en su presentación y que, dependen de factores farmacológicos y del huésped,

es conveniente estudiarlas de acuerdo a la severidad del cuadro clínico.

(10)

Desde este punto de vista, las manifestaciones clínicas de las Reacciones Adversas a los Medicamentos Antituberculosos pueden ser :

(11,12,13,16,34).

RAFA : LEVE Y MODERADA		
MEDICAMENTOS	REACCION ADVERSA	DECISIÓN
RIFAMPICINA	Dolor Abdominal Náuseas Síndrome Gripal	Tratamiento sintomático Rifampicina diaria
ISONIACIDA	Euforia, insomnio Gastritis	Ajustar dosis Piridoxina Antagonistas H2
ETAMBUTOL	Náuseas	Suspensión transitoria
KANAMICINA	Vértigos	Reajustar dosis o retirar medicamento Evaluación audiométrica
	Hipoacusia	Retirar medicamento Evaluación audiométrica

RAFA GRAVES Y LETALES		
MEDICAMENTO	REACCIÓN ADVERSA	DECISIÓN
CUALQUIER FÁRMACO	Hipersensibilidad generalizada Sínd. Steves Jonson Sínd. Lyell	1.- Suspensión de todos los medicamentos. 2.- Tratar de identificar los medicamentos responsables 3.- Cambio de medicamentos.
ETAMBUTOL	Neuritis óptica retrobulbar	Suspensión total y definitiva
RIFAMPICINA	Púrpura Hemólisis Insuficiencia Renal Aguda	1.-Suspensión del tratamiento 2.- Identificación del fármaco 3.- Suspensión definitiva 4.- Diálisis si fuera necesario 5.- Apoyo por especialista para manejo terapéutico
RIFAMPICINA ISONIACIDA PIRAZINAMIDA ETAMBUTOL	Ictericia	1.- Suspensión del tratamiento 2.- Identificación del fármaco 3.- Probable cambio o suspensión definitiva
ISONIACIDA	Epilepsia Polineuropatía Síndr. Psiquiátricos	1.- Ajuste a dosis mínimas. 2.- Piridoxina
La principal responsabilidad es conocer estas posibilidades, identificarlas precozmente y derivar al paciente para estudio y decisión de la conducta a seguir.		

Los Fármacos Antituberculosos pueden causar una variedad de reacciones adversas, como:

A.- Manifestaciones clínicas dermato-cutáneas

Las manifestaciones clínicas de Hipersensibilidad son diversas pero las más frecuentes son la erupción cutánea y la fiebre. La erupción cutánea es habitualmente eritematosa y pruriginosa, puede ser macular o papulosa y afecta más el tronco que las extremidades (11,16)

Las erupciones cutáneas pruriginosas y la fiebre, pueden aparecer por separado sucederse una con la otra. La erupción de la piel, exantema o rash cutáneo, es la reacción más frecuente y generalmente más benigna, pudiendo ser del tipo del exantema morbiliforme, eritematoso, macular, macropapular, pleomorfo francamente urticarial y generalmente se acompaña de eosinofilia sanguínea. (9,11,35).

Algunas veces la hipersensibilidad adopta la triada de fiebre, urticaria y artralgias. En su forma más severa se acompaña de escalofríos, con fiebre elevada, edema de cara y cuello, adenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia, pudiendo terminar en una dermatitis exfoliativa y aún comprometer las mucosas como ocurre en el temido Síndrome de Stevens Jonson o en un shock anafiláctico. (11,14)

Generalmente las reacciones de hipersensibilidad aparecen en forma precoz en el curso de tratamiento, a menudo durante las cuatro primeras semanas, se puede producir una reacción grave después de una sola dosis si el paciente ya estaba sensibilizado al medicamento. (11,35,36).

B .- Manifestaciones Clínicas Digestivas :

Anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, sialorrea. (10,13, 14)

C .- Manifestaciones Clínicas Hepáticas :

Todos los medicamentos antituberculosos pueden provocar Hepatitis, sin embargo, cuando ésta aparece en el curso de una quimioterapia antituberculosa no siempre es evidente que sea causada por el tratamiento, y si lo es, no siempre es claro cuál o cuáles medicamentos son los responsables, por lo que, es importante considerar no sólo la toxicidad de los medicamentos, sino también la toxicidad de las asociaciones de los medicamentos. (1,7,21)

Las hepatitis puede manifestarse por síntomas gastrointestinales tales como anorexia, náuseas y vómitos que preceden la aparición de ictericia. En algunos casos el único síntoma puede ser debilidad, y en

otros pueden estar acompañados de hipersensibilidad, como fiebre y rash cutáneo Puede también presentarse con ictericia y coluria. (37,38).

D .- Manifestaciones Clínicas del Sistema Nervioso :

Cefalea, convulsiones, mareos, polineuropatía, alteración del sensorio parestesias, confusión, coma, etc. (11,13,35,36)

E .- Manifestaciones Clínicas Respiratorias

Disnea, dolor torácico, síndrome gripal .(39)

F .- Manifestaciones Clínicas Músculo-Esqueléticas :

Artralgias. (37,38,39).

G .- Manifestaciones Clínicas Auditivas :

Hipoacusia, sordera. (11,29,38)

H .- Manifestaciones Psiquiátricas :

Cambios de conducta, trastornos de personalidad. (11,38)

I.- Manifestaciones Oftalmológicas :

Disminución de la visión, neuritis óptica. (39,40)

Boluarte, Z., en su estudio en el HAHUT 1998-2002, al analizar los 51 casos de RAFA hospitalizados, encuentra como la manifestación clínica más frecuente al rash dérmico en 56.9%, le sigue los vómitos (54.9%), fiebre (49%), prurito (29.4%), ictericia (21.6%), cefalea (17.6%) y compromiso de conciencia (2%). (14)

1.2.2.3.6. Dosis de Presentación .-

En la investigación de 1995 " Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos y Farmacovigilancia " presentado por Gutarra y otros, reportan que las reacciones adversas a los medicamentos antituberculosos son más frecuentes (94.76%), en la primera fase. (13)

Bonilla y otros en 1998, reportan que en el primer mes de tratamiento se presentan el 75% de los casos de RAFA. (12)

Portocarrero y Molero en 1999, reportan que el 72% de reacciones adversas a los medicamentos antituberculosos, ocurre en el primer mes, siendo la primera y la segunda semana en que se notifican la mayor proporción de RAFA. (30)

Bonilla, Suárez, Portocarrero y Gutarra en el estudio : Patrón de Presentación de Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos en tratamientos directamente observados. Perú 1991-2000, encontraron que el 69% de casos de RAFA, se presentaron en el primer mes de tratamiento antituberculoso. (13)

Boluarte, Z., en su estudio, se observó que de los 51 casos de RAFA hospitalizados, 14 casos que hacen un 27.6%, los síntomas y signos de RAFA, se hicieron presentes entre la vigésima sexta y trigésima dosis. (14)

1.2.2.3.7. Fármacos asociados a RAFA .-

Mostajo y Col. En un estudio de 6545 pacientes con RAFA, menciona que la Estreptomicina seguida de la Thiocatazona, Rifampicina, Pirazinamida e Isoniacida fueron los fármacos más frecuentes relacionados a las reacciones adversas. (32)

Al analizar la experiencia publicada por Yee y colaboradores de Montreal, Canadá. Se revisaron 37 casos de *reacciones adversas (mayores) a medicamentos (RAM)*. Las RAM mayores tuvieron una incidencia por 100 personas/mes de exposición: 1,48 para Pirazinamida, 0,49 para isoniacida, 0,43 para Rifampicina y 0,07 para Etambutol. (15)

Bonilla y Col. En el lapso de 1991 al 2000, en 6291 notificaciones, ubicaron a la Rifampicina en primer lugar, seguido de Pirazinamida, Isoniacida, Etambutol y estreptomycinina. (12,13)

Boluarte, Z., en su estudio de 51 casos de RAFA hospitalizados, se apreció que el fármaco más asociado a la patología en estudio es la Pirazinamida con un porcentaje de 19.6%, seguido de Rifampicina, Etambutol e Isoniacida y Estreptomycinina, lo cual fue determinado mediante un seguimiento clínico durante la hospitalización del paciente. (14)

1.2.2.3.8. Grupos de Riesgo y Enfermedades Asociadas a las Reacciones Adversas a los Medicamentos Antituberculosos .-

En el artículo: " Manejo clínico de las Reacciones Adversas a los Fármacos Antituberculosis (RAFA): primun non noscere", los Dres. Bonilla, Gutarra y Suárez, hacen mención a los grupos e riesgo, y refieren y recomiendan evaluar cada caso cuidadosamente, detectando si el paciente se encuentra en algún grupo de riesgo de presentar toxicidad farmacológica, como :

- El envejecimiento es responsable de cambios en el metabolismo, excreción y aumento de la variabilidad interindividual de los

medicamentos, lo que convierte a las personas de edad avanzada en muy vulnerables a presentar RAFA. (41)

- En desnutrición existe alta prevalencia de hígado graso, por lo que hay una disminución de Glutathione en el hepatocito. De igual manera existe hipoalbuminemia, que provoca aumento de la droga libre en el plasma, lo que ocasiona mayor injuria del medicamento en el organismo. (42)
- El hígado y el riñón tienen doble relación con el tratamiento antituberculoso, por un lado los fármacos pueden provocar injuria hepática o renal y por otro lado debe tenerse especial cuidado cuando se administra estos medicamentos a pacientes con disfunción de estos órganos. (43)
- La Tuberculosis diseminada o avanzada está relacionada a la presencia de RAFA, debido probablemente a malnutrición o compromiso hepático por la misma enfermedad. (10)
- En pacientes antes tratados con tuberculosis o irregulares al tratamiento existe alta probabilidad de daño por los fármacos. (42,43)
- Se ha encontrado relación con Atopía y presencia de otros casos de RAFA en grupos familiares, por lo que es importante la acuciosidad en la elaboración de la Historia Clínica. (44)
- Las RAFA en los pacientes coinfectados TBC/VIH, son más frecuentes que en los que no tienen infección VIH. A mayor inmunosupresión mayor probabilidad de RAFA. (45)

Bonilla, Suárez, Portocarrero y Gutarra en el estudio : Patrón de Presentación de Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos en tratamientos directamente observados. Perú 1991-2000, El 81.3% no se manifestó la presencia de enfermedad asociada, pero si en el 18.7%. Las Enfermedades asociadas más frecuentes fueron : VIH (25%), enfermedades del Hígado (16%), alcoholismo, anemia, atopía, gastritis (10% cada una), desnutrición (9%), diabetes (5%), Enfermedades del SNC (2%) e infecciones el 1%. (12)

Boluarte, Z., en su estudio de 51 casos de RAFA hospitalizados, se encontraron 33 casos en que existe enfermedad asociada a RAFA, de los cuales 33.33% asociada a Desnutrición, 21.22% a enfermedad hepática, 15.15% a Atopía, le sigue Anemia e Infecciones con 9.09% cada uno, y en menor porcentaje las otras patologías (Alcoholismo, Coagulopatía, Gastritis). (14)

1.2.2.3.9. Hospitalización .-

La gran mayoría de las RAFA notificadas, corresponden a las del tipo leve a moderado, no siempre requieren hospitalización, pero las de tipo grave y algunas moderadas, requieren ser hospitalizadas. (10)

En el estudio de Vigilancia intensiva de RAFA en tratamiento directamente observados, encuentran que el 27% de los pacientes con esta patología ameritaron hospitalización. (30)

Boluarte, Z., en su estudio hace mención que de los 227 casos de RAFA Notificados en la Región Salud-Tacna, 51 tuvieron que ser hospitalizados que corresponde a 22.47% del total, de los cuales el mayor número de casos de RAFA permanecen hospitalizados entre 6 a 10 días lo que corresponde al 29.4%. (14)

1.2.2.3.10. Mortalidad .-

Para el año 2000, Bonilla y colaboradores, reportan como fallecidos por RAFA, de 1.4%. Según distribución por sexo, el 61% correspondió a varones y el 39% a mujeres, de los cuales el 70% de fallecidos estaban en el grupo menor de 40 años. (13)

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas entre los fallecidos por hepatotoxicidad (74%) y dermatitis exfoliativa más ictericia (27%). El 54% de fallecidos tenían enfermedad asociada. Las enfermedades notificadas más frecuentemente fueron VIH (49%), enfermedad hepática (29%). El fármaco más frecuentemente asociado fue la Isoniacida. (12,13)

Boluarte, Z., en su estudio de 51 casos de RAFA hospitalizados, se encontraron que 7 casos (13.73%) fallecieron, de los cuales el 71.42% (5 casos) corresponden al sexo masculino y el 28.5% (2 casos) al sexo femenino. (14)

1.2.2.3.11. Tratamiento .-

Después de producida y detectada una RAFA, es necesario determinar con el mayor grado de precisión, la identificación de los fármacos responsables de la RAFA. Con este propósito una vez controlado el cuadro clínico de la reacción, se procederá al RETO cuando sea necesario. El RETO consiste en reiniciar la medicación luego de haberse suspendido la totalidad de los medicamentos. (10)

Esta contraindicada el RETO en los siguientes casos de RAFA :
Síndrome de Steven Jonson, Síndrome de Lyell (Dermatitis Exfoliativa), Púrpura, hemólisis, Insuficiencia Renal Aguda, Neuritis Optica. (10,18)

La desensibilización consiste en la reexposición repetida, gradual y progresiva del fármaco que desencadenó la RAM hasta que el paciente pueda tolerarlo. (10,13)

Se realiza el RETO y la desensibilización, medicamento por medicamento y a dosis gradual y progresiva, tal como lo recomiendan las

guías del Ministerio de Salud. El tiempo de RETO y desensibilización van a estar determinados por la severidad de la reacción adversa y la tolerancia del paciente. Se recomienda iniciar por el fármaco de mayor sospecha de producir RAM. (10)

1.3 GLOSARIO

ATOPIA .- Relativo o concerniente a una tendencia a desarrollar reacciones alérgicas inmediatas.

CMI .- Concentración mínima del fármaco requerido para inhibir el crecimiento del microorganismo.

DERMATITIS EXFOLIATIVA .- Cualquier proceso inflamatorio de la piel en el que se produce una excesiva descamación de la piel.

GLUTATION .- Enzima cuya deficiencia se asocia frecuentemente a anemia hemolítica.

HAPTENO .- Sustancia no proteica que actúa como antígeno cuando se combina con las zonas particulares de unión de un anticuerpo.

HEPATITIS .- Enfermedad inflamatoria del hígado caracterizado por ictericia, hepatomegalia, anorexia, molestias abdominales y gástricas, función hepática anormal, heces despigmentadas y orina oscura.

HIPERSENSIBILIDAD .- Trastorno caracterizado por una reacción excesiva a un estímulo particular.

IDIOSINCRASIA A UN FÁRMACO .- Sensibilidad individual a los efectos de un fármaco, debido a factores hereditarios o a otros factores constitucionales del cuerpo.

MAPA GENÉTICO .- Representación gráfica de la disposición lineal de los genes de un cromosoma y la distancia relativa entre ellos, expresada en un mapa o en unidades morgan.

NEURITIS PERIFÉRICA .- Inflamación o degeneración diseminada, aguda o subaguda, de nervios periféricos de distribución simétrica, caracterizada inicialmente por acorchamiento, hormigueo de las extremidades, sensación de calor y frío y fiebre ligera, que progresa a dolor.

QUIMIOTERAPIA.- Tratamiento de infecciones y de otras enfermedades con agentes químicos.

RASH .- Erupción cutánea que puede tener las características diagnósticas específicas de una enfermedad infecciosa.

REACCIÓN ADVERSA .- Cualquier efecto nocivo o no intencional de una medicación, de una prueba diagnóstica o de una actuación con fines terapéuticos.

RESISTENCIA BACTERIANA .- Capacidad de ciertas cepas de bacterias para desarrollar tolerancia a antibióticos específicos.

SINDROME DE STEVEN JOHNSON .- Enfermedad inflamatoria grave, en ocasiones mortal, puede ser una reacción alérgica a determinados fármacos.

TOXICIDAD .- Enfermedad que se produce como consecuencia de la exposición a una toxina o a cantidades tóxicas de una sustancia que no causa efectos adversos en cantidades menores.

CAPÍTULO II

MATERIAL Y MÉTODOS

2.1- TIPO DE ESTUDIO :

DESCRIPTIVO :

Al describirse las características de la población que presenta Reacciones Adversas a los Fármacos Antituberculosos.

RETROSPECTIVO :

Ya que los datos extraídos corresponden a las historias clínicas de la sección de archivo del HAHUT, de los pacientes que presentaron Reacciones Adversas a los Fármacos Antituberculosos entre los años 1998-2005.

TRANSECCIONAL :

Los diseños transeccionales descriptivos tienen como objeto indagar la incidencia y los valores en que se manifiesta una o más variables; como lo es este caso.

2.2.- ÁMBITO DE ESTUDIO

El presente trabajo de investigación se llevará a cabo en el Hospital de Apoyo Departamental Hipólito Unanue de Tacna, en el Servicio de Medicina.

2.3 UNIDAD DE ESTUDIO -

Todos los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina del Hospital de Apoyo Departamental Hipólito Unanue de Tacna, que presentaron Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos, durante los años 1998-2005.

2.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN :

- Pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina de HAHUT, con Diagnóstico de ingreso y egreso de RAFA.
- Pacientes con Diagnóstico de RAFA, que ingresan al Servicio de Medicina, y que durante su hospitalización se realizaron pruebas terapéuticas para determinar el fármaco antituberculoso causante de las reacciones adversas.
- Pacientes que presentaron RAFA, durante el tratamiento con fármacos antituberculosos de primera línea (H, R, Z, E y S).
- Pacientes que cuenten con datos necesarios en sus respectivas Historias Clínicas, para ser recolectados en la Ficha de recolección de Datos.

2.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN :

- Pacientes con Diagnóstico de RAFA, pero que ingresan al Servicio de Medicina para Desensibilización, sin manifestaciones clínicas de RAFA.
- Pacientes que durante su tratamiento anti-TBC recibieron fármacos de segunda línea (Ethionamida, Kanamicina, y otros)
- Pacientes con Diagnóstico de RAFA y otras patologías que predisponen a RAFA (Hepatopatías, Desnutrición, Alcoholismo, VIH-SIDA, Diabetes, Atopías y otros).
- Pacientes que no cuenten con Historias Clínicas adecuadas para recolección de datos.

2.4 UNIVERSO Y MUESTRA

Respecto al Universo, se trabajó con 110 historias clínicas de pacientes que presentaron Reacciones Adversas a los Fármacos Antituberculosos, durante el periodo de estudio; de las cuales, luego de aplicarse los criterios antes mencionados sólo quedaron 98 historias clínicas que cumplen con los requisitos pre-establecidos. Las Historias Clínicas no tomadas en cuenta se debieron a que no se contó con la historia clínica respectiva, los datos no eran completos o pertenecían a pacientes con antecedentes de RAFA pero que ingresaron al Hospital

sólo para Desensibilización y/o Reto de fármacos, sin manifestaciones clínicas.

2.5 MÉTODO DE INVESTIGACIÓN

Los casos estudiados fueron recabados por revisión del Libro de Egreso del Servicio de Medicina, del Hospital de Apoyo Hipólito Unanue de Tacna, durante los años 1998-2005, y cuyo diagnóstico fuera Reacción Adversa a Fármaco Antituberculoso. A continuación se solicitaron las historias clínicas al Servicio de Estadística del mismo nosocomio. Obtenidas dichas historias clínicas, se procedió a aplicar los criterios de inclusión y exclusión, luego de lo cual, se obtuvo 98 casos que cumplían con los requisitos de la investigación. Luego se procedió a aplicar la Ficha de Recolección de Datos (Anexo 1).

Concluído el proceso de recolección de datos, se ingresó la información a la base de datos en el programa SPSS Versión 10.0, Microsoft Excel 2003 for Windows, para la estructuración de las tablas y gráficas estadísticas, de los resultados obtenidos se realizaron a su vez los análisis estadísticos respectivos.

CAPÍTULO III

RESULTADOS

**“ CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS
PACIENTES QUE PRESENTARON REACCIONES ADVERSAS A
FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS, HOSPITALIZADOS EN EL
SERVICIO DE MEDICINA EN EL HOSPITAL DE APOYO HIPÓLITO
UNANUE DE TACNA 1998-2005 ”**

CUADRO N° 01-A

RAFA SEGÚN SEXO

SEXO	N°	%
MASCULINO	51	52,04
FEMENINO	47	47,96
TOTAL	98	100,00

FUENTE: Historias Clínicas del Archivo del HAHUT

GRÁFICO N° 01-A

RAFA SEGÚN EDAD Y SEXO

SEXO= Femenino

Frequency	Stem & Leaf
1.00	1 . 4
11.00	1 . 56777788899
10.00	2 . 0011223444
10.00	2 . 5556788889
4.00	3 . 0023
2.00	3 . 78
4.00	4 . 0114
2.00	4 . 59
3.00	Extremes (>=55)

Stem width: 10
Each leaf: 1 case(s)

SEXO= Masculino

Frequency	Stem & Leaf
18.00	1 . 444556667778888899
13.00	2 . 0012356678899
4.00	3 . 0368
8.00	4 . 03457889
3.00	5 . 048
4.00	6 . 1248
1.00	7 . 0

Stem width: 10
Each leaf: 1 case(s)

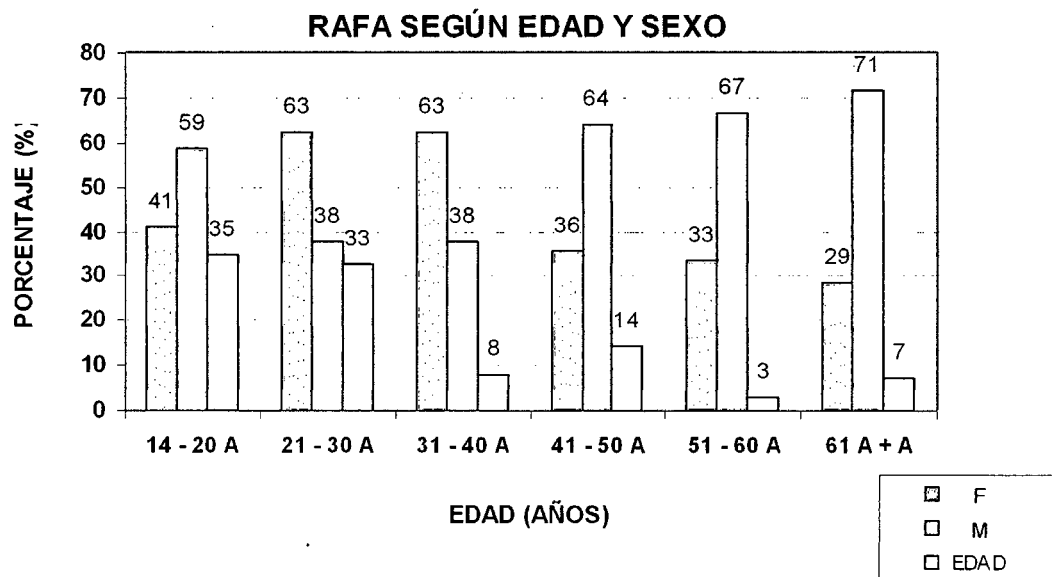
FUENTE: Historias Clínicas del Archivo del HAHUT

CUADRO N° 01- B
RAFA SEGÚN EDAD Y SEXO

Estadísticos	PACIENTES	
	Femenino	Masculino
Media	28.70	31.59
Mediana	25.00	26.00
Varianza	167.648	273.167
Mínimo	14	14
Máximo	71	70

FUENTE: Historias Clínicas del Archivo del HAHUT

GRÁFICO N° 01-B



FUENTE: Historias Clínicas del Archivo del HAHUT

El Cuadro 01-A, 02-A y el Gráfico 01-A, nos indica la distribución de casos de RAFA según sexo. Observamos que existe una ligera predominancia del sexo masculino (52,04%), con respecto al sexo femenino (47,96%). En cuanto a la edad, en forma general, los casos de RAFA hospitalizados en el Servicio de Medicina del HAHUT; se encuentran en mayor proporción entre las edades 14 y 19 años; le sigue entre 20 y 29 años, y más alejado de 30 y 49 años, y más de 50 años.

Además en el Cuadro 01-B, esto lo demuestra una media de 31.59 y 28.70 para los varones y mujeres respectivamente, una mediana de 25.00 y 26.00 para varones y mujeres respectivamente, la varianza nos indica que la población objeto de estudio es heterogénea.

Asimismo la edad mínima y máxima para los varones fue de 14 y 70 años respectivamente, para las mujeres de 14 y 70 años respectivamente.

**“ CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LOS
PACIENTES QUE PRESENTARON REACCIONES ADVERSAS A
FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS, HOSPITALIZADOS EN EL
SERVICIO DE MEDICINA EN EL HOSPITAL DE APOYO HIPÓLITO
UNANUE DE TACNA 1998-2005 ”**

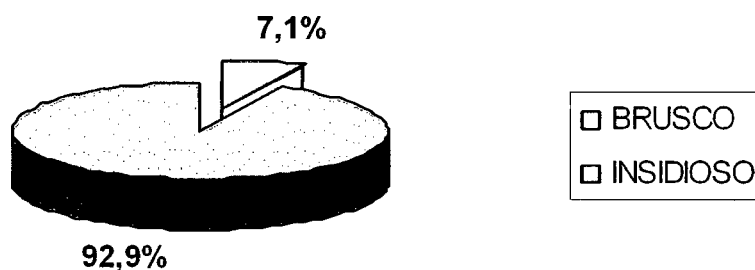
CUADRO N° 02

RAFA SEGÚN FORMA DE INICIO

FORMA DE INICIO	PACIENTES	
	N°	Porcentaje
BRUSCO	7	7.1
INSIDIOSO	91	92.9
Total	98	100.0

FUENTE: Historias Clínicas del Archivo del HAHUT

GRÁFICO N° 02



FUENTE: Cuadro N° 02

Según el cuadro y gráfico N° 02 referido a la forma de inicio de las reacciones adversas a fármacos antituberculosos observamos que :

De un total de 98 pacientes hospitalizados por RAFA, 7 pacientes iniciaron el cuadro en forma brusca (que presentaron signos y síntomas ya sean leves como graves en forma súbita), que corresponde a 7.1%, y 91 pacientes en forma insidiosa (que fueron presentando manifestaciones clínicas lentamente), lo que corresponde a 92,9%.

Por lo tanto, en nuestra investigación, la forma de inicio más frecuente para las Reacciones Adversas de los medicamentos Antituberculosos es la forma insidiosa.

**“ CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS
PACIENTES QUE PRESENTARON REACCIONES ADVERSAS A
FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS, HOSPITALIZADOS EN EL
SERVICIO DE MEDICINA EN EL HOSPITAL DE APOYO HIPÓLITO
UNANUE DE TACNA 1998-2005 ”**

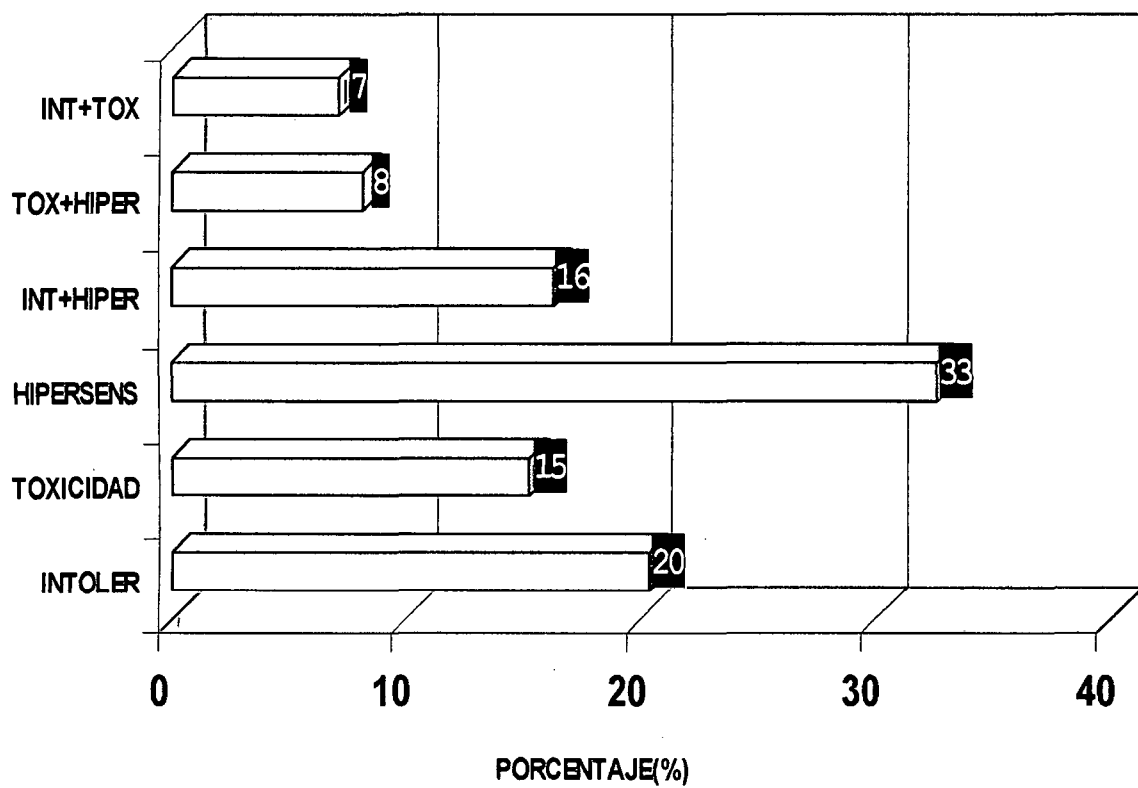
CUADRO N° 03

TIPO DE RAFA

TIPO DE RAFA	PACIENTES	
	N°	%
INTOLERANCIA	20	20,4
TOXICIDAD	15	15,3
HIPERSENSIBILIDAD	32	32,7
INTOLERANCIA + HIPERSENSIBILIDAD	16	16,3
TOXICIDAD + HIPERSENSIBILIDAD	8	8,2
INTOLERANCIA + TOXICIDAD	7	7,1
TOTAL	98	100,0

FUENTE: Historias Clínicas del Archivo del HAHUT

GRÁFICO N° 03



FUENTE: Cuadro N° 03

El cuadro N° 03, muestra los tipos de RAFA. Observamos que el primer lugar lo ocupa el RAFA por Hipersensibilidad (en donde interviene algún mecanismo inmunitario) con 32 casos, que corresponde a 32.7%, le sigue RAFA por Intolerancia (cuando el cuadro está relacionado con molestias sobre todo digestivas: náuseas, vómitos, epigastralgia, etc.), con 20 casos (20.4%).

Luego RAFA por Intolerancia más Hipersensibilidad con 16 casos (16.3%), y RAFA por Toxicidad (que depende de la dosis) con 15 casos (15.3%), le sigue RAFA por Toxicidad más Hipersensibilidad con 8 casos (8.2%), y en último lugar RAFA por Intolerancia más Toxicidad con 7 casos (7.1%).

**“ CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS
PACIENTES QUE PRESENTARON REACCIONES ADVERSAS A
FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS, HOSPITALIZADOS EN EL
SERVICIO DE MEDICINA EN EL HOSPITAL DE APOYO HIPÓLITO
UNANUE DE TACNA 1998-2005 ”**

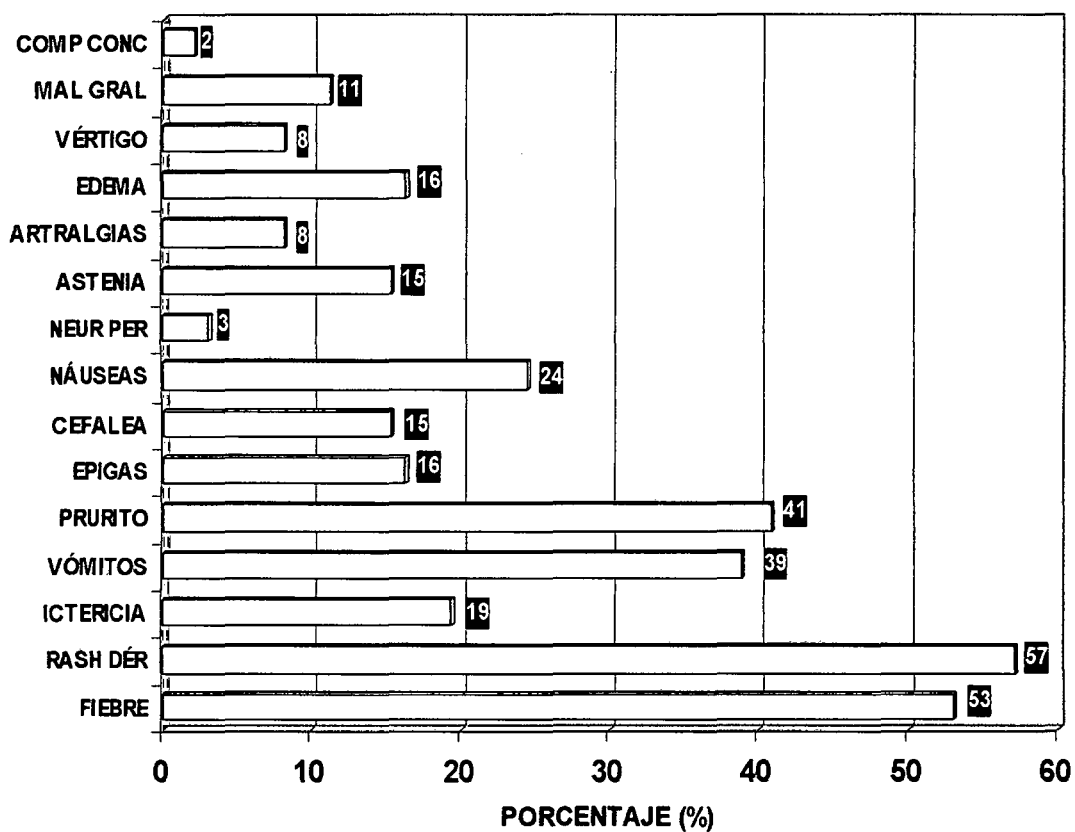
CUADRO Nº 04

MANIFESTACIONES CLÍNICAS MÁS FRECUENTES

SIGNOS Y SINTOMAS	FRECUENCIA	
	Nº	%
FIEBRE	52	53,1
RASH DÉRMICO	56	57,1
ICTERICIA	19	19,4
VÓMITOS	38	38,8
PRURITO	40	40,8
EPIGASTRALGIA	16	16,3
CEFALEA	15	15,3
NÁUSEAS	24	24,5
NEURITIS PERIFÉRICA	3	3,1
ASTENIA	15	15,3
ARTRALGIAS	8	8,2
EDEMA	16	16,3
VÉRTIGO	8	8,2
MALESTAR GRAL	11	11,2
COMPROMISO DE CONCIENCIA	2	2,0

FUENTE: Historias Clínicas del Archivo del HAHUT

GRÁFICO N° 04



FUENTE: Cuadro N° 04

En el Cuadro N° 04 observamos que, la manifestación clínica más frecuente es el Rash Cutáneo que se presentó en 56 pacientes, que corresponde a 57.1%; le sigue en frecuencia la Fiebre presente en 52 pacientes (53.1%), ocupando el tercer lugar el Prurito como síntoma importante en 40 pacientes (40.8%). Le sigue los Vómitos con 38.8%, , Náuseas con 24.5%, Ictericia con 19.4%, Epigastralgia y Edemas en 16.3%, Cefalea y Astenia con 15.%, Malestar general en el 11.2%, Artralgias y vértigo en el 8.2% (8 casos) y por último 2 casos de compromiso de conciencia (2.0%).

Se debe aclarar que para la elaboración del cuadro estadístico, se tomó en cuenta todos los signos y síntomas que se presentaron.

**“ CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS
PACIENTES QUE PRESENTARON REACCIONES ADVERSAS A
FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS, HOSPITALIZADOS EN EL
SERVICIO DE MEDICINA EN EL HOSPITAL DE APOYO HIPÓLITO
UNANUE DE TACNA 1998-2005 ”**

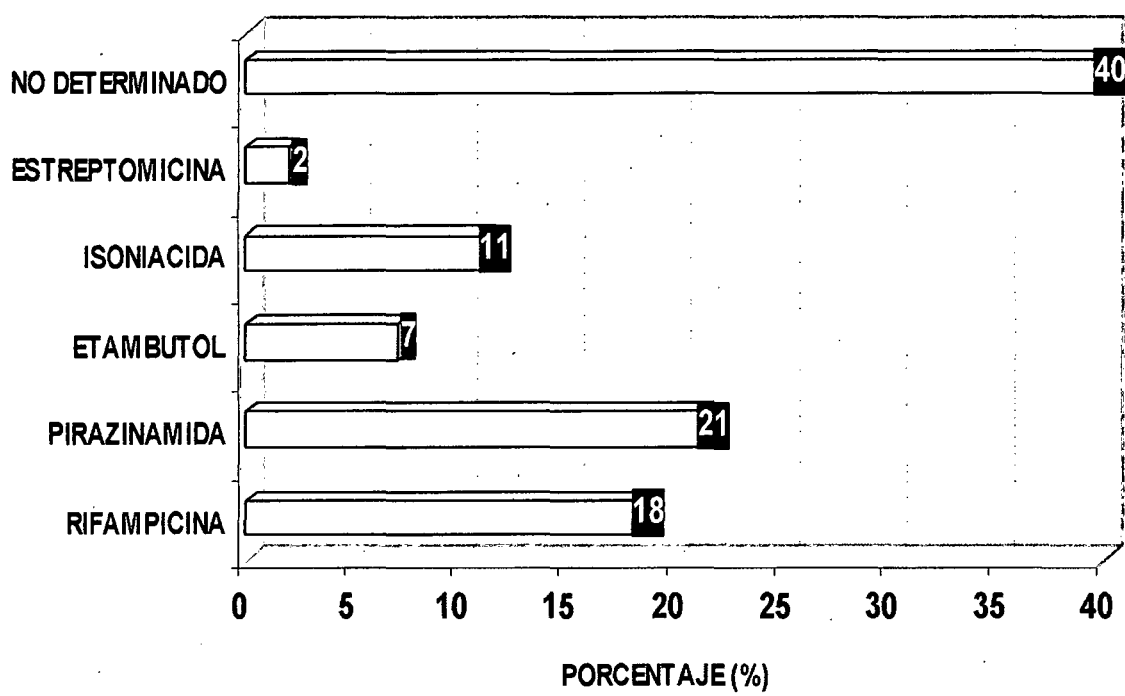
CUADRO N° 05

RAFA SEGÚN FÁRMACO ASOCIADO

FÁRMACO ANTITUBERCULOSO	PACIENTES	
	N°	%
RIFAMPICINA	18	18,4
PIRAZINAMIDA	21	21,4
ETAMBUTOL	7	7,1
ISONIACIDA	11	11,2
ESTREPTOMICINA	2	2,0
NO DETERMINADO	39	39,8
TOTAL	98	100,0

FUENTE: Historias Clínicas del Archivo del HAHUT

GRÁFICO N° 05



FUENTE: Cuadro N° 05

En el cuadro N° 05, se observa la asociación de las Reacciones Adversas a los fármacos Antituberculosos y el fármaco que las produce, en los 98 casos de pacientes hospitalizados por RAFA en el Servicio de Medicina del HAHUT, se aprecia que, 21 casos de RAFA se asocian a la Pirazinamida con un porcentaje de 21.4%; seguido de Rifampicina con 18 casos (18.4%), Isoniacida con 11 casos (11.2%), Etambutol con 7 casos (7.1%) y 2 casos de Estreptomina con 2.0%, y en 39 casos (39.8%) no se llegó a determinar el fármaco causante de RAFA.

El fármaco más asociado a la patología en estudio es Pirazinamida.

**“ CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS
PACIENTES QUE PRESENTARON REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS
ANTITUBERCULOSOS, HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA
EN EL HOSPITAL DE APOYO HIPÓLITO UNANUE DE TACNA 1998-2005 ”**

CUADRO N° 06

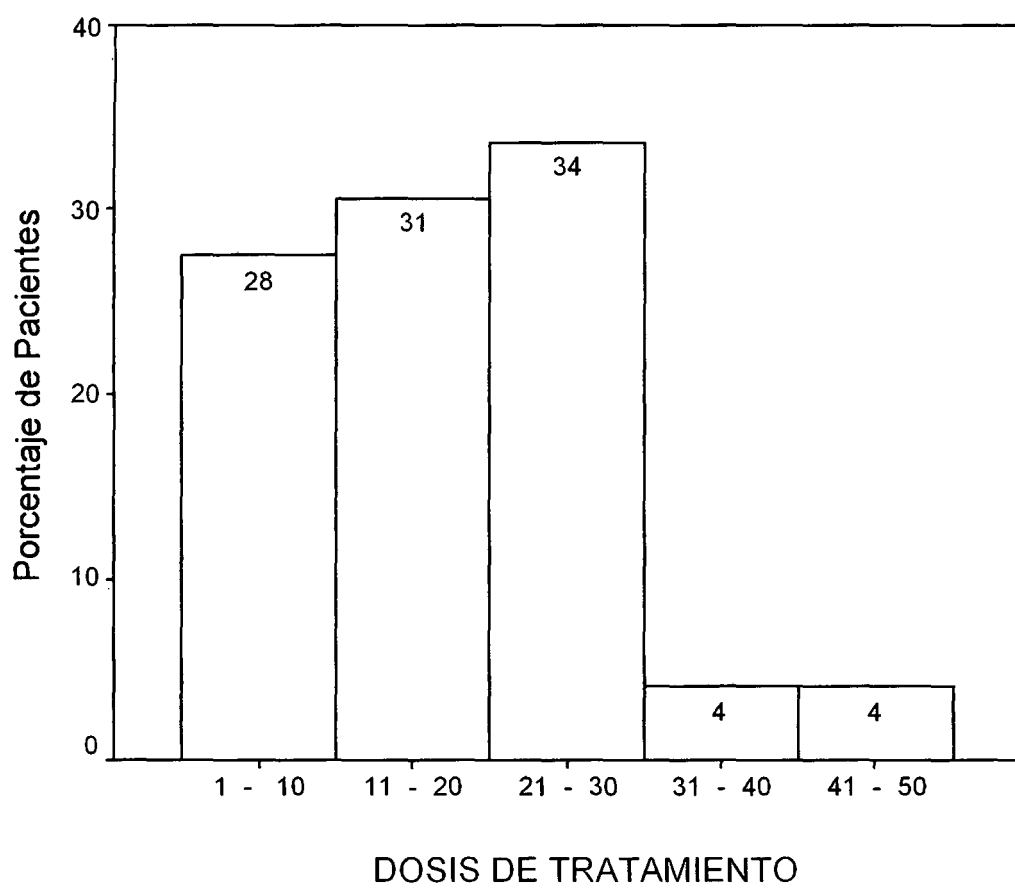
RAFA SEGÚN DOSIS DE TRATAMIENTO

DOSIS DE TRATAMIENTO	PACIENTES		
	N°	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1 - 10	27	27.6	27.6
11 - 20	30	30.6	58.2
21 - 30	33	33.7	91.8
31 - 40	4	4.1	95.9
41 - 50	4	4.1	100.0
Total	98	100.0	

MEDIA : 14.18
 MEDIANA : 17.5
 VALOR MÍNIMO : 2
 VALOR MÁXIMO : 50

FUENTE: Historias Clínicas del Archivo del HAHUT

GRÁFICO N° 06



FUENTE: Cuadro N° 06

El cuadro N° 06 nos indica en que dosis se presentaron con mayor frecuencia los síntomas de RAFA. Observamos que, de los 98 casos de RAFA hospitalizados en el Servicio de Medicina del HAHUT, en mayor proporción (33 casos que hacen 33.7%), los síntomas y signos de RAFA, se hicieron entre la vigésima primera y trigésima dosis. Le sigue con 30.6% (30 casos) las dosis de 11 a 20, con 27.6% (27 casos) las dosis de 1 a 10, con igual porcentaje (4.1% cada una) las dosis de 31 a 40 y de 41 a 50. Cabe mencionar que dosis del fármaco antituberculoso se refiere al número de días que estuvo recibiendo el tratamiento (para la aparición de RAFA), establecido por el Programa de Control de Tuberculosis, en los diferentes esquemas de tratamiento.

A la vez considerando el valor máximo de presentación de RAFA en la dosis 50, la media a la dosis 14, la mediana en la dosis 17, se afirma que la presentación de RAFA en días dosis no es uniforme.

**“ CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES
QUE PRESENTARON REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS
ANTITUBERCULOSOS, HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA
EN EL HOSPITAL DE APOYO HIPÓLITO UNANUE DE TACNA 1998-2005 ”**

CUADRO Nº 07

RAFA SEGÚN ESTANCIA HOSPITALARIA

Descriptivos de ESTANCIA HOSPITALARIA	
	Estadístico
Media	16.10
Mediana	14.00
Varianza	106.629
Desv. típ.	10.33
Mínimo	2
Máximo	48

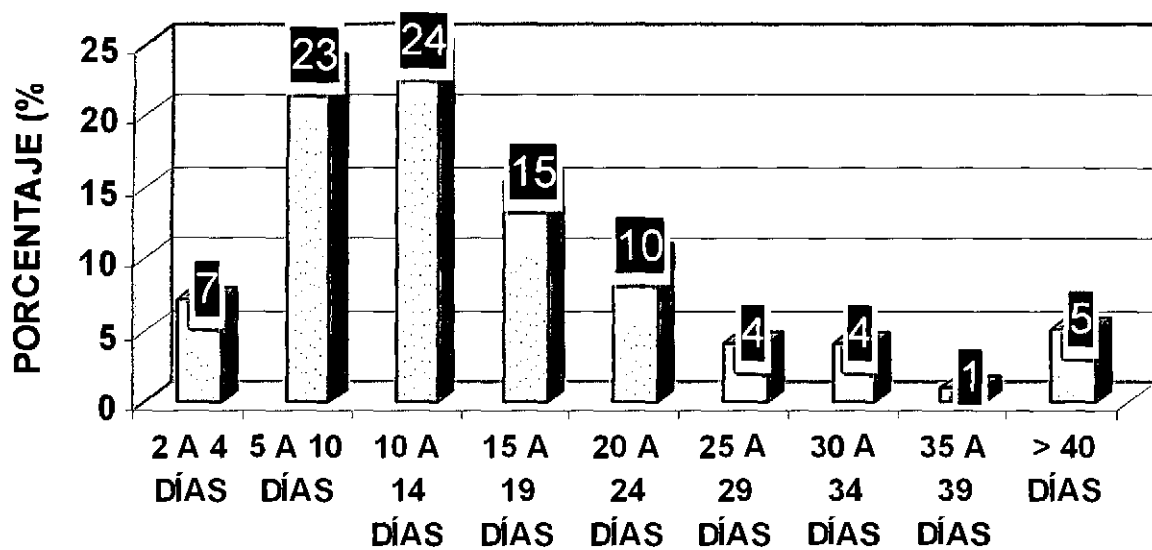
FUENTE: Historias Clínicas del Archivo del HAHUT

GRÁFICO Nº 07 – A

Frequency	Stem & Leaf
7.00	0 . 2333344
23.00	0 . 55555667778888888999999
24.00	1 . 0000000112222333334444444
15.00	1 . 55555577888899
10.00	2 . 0000233444
9.00	2 . 556888999
4.00	3 . 0034
1.00	3 . 8
5.00	Extremes (>=42)
Stem width:	10
Each leaf:	1 case(s)

FUENTE: Historias Clínicas del Archivo del HAHUT

GRÁFICO N° 07 – B



FUENTE: Gráfico 07 – A

El cuadro N° 07, gráfico 07-A, nos informa sobre la estancia hospitalaria en pacientes que presentaron Reacciones Adversas a los Fármacos Antituberculosos.

Observamos en este recuadro que, el mayor número de casos de RAFA (24 casos) permanecen hospitalizados entre 10 a 14 días. Le sigue 5 a 9 días con 23 casos, a continuación de 15 a 19 días con 15 casos, de 20 a 24 días con 10 casos, de 25 a 29 días con 9 casos, de 2 a 4 días con 7 casos, de 30 a 34 días con 4 casos, y 1 caso de 38 días, además cabe mencionar que hubieron 5 casos extremos de \geq a 40 días de hospitalización.

La media aritmética fue de 16.10 días. El valor máximo para la estancia hospitalaria fue de 48 días y valor mínimo de 2 días.

**“ CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LOS
PACIENTES QUE PRESENTARON REACCIONES ADVERSAS A
FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS, HOSPITALIZADOS EN EL
SERVICIO DE MEDICINA EN EL HOSPITAL DE APOYO HIPÓLITO
UNANUE DE TACNA 1998-2005 ”**

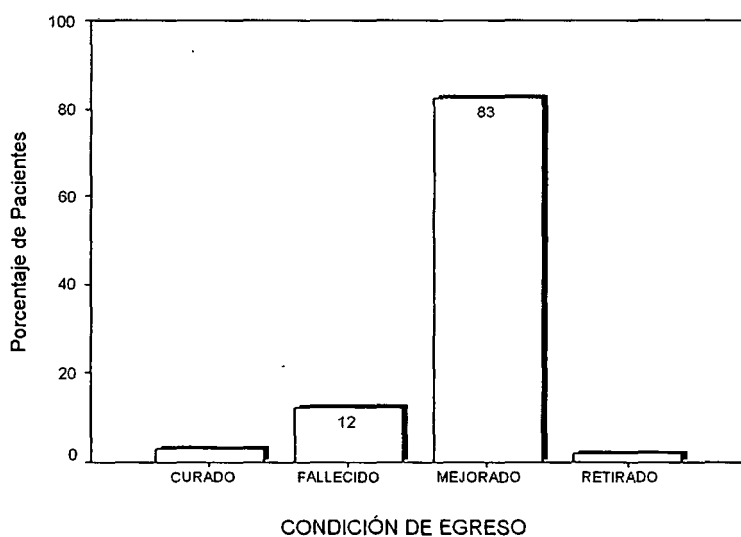
CUADRO N° 08

RAFA : CONDICIÓN DE EGRESO

CONDICIÓN DE EGRESO	PACIENTES	
	N°	Porcentaje
CURADO	3	3.1
FALLECID	12	12.2
MEJORADO	81	82.7
RETIRADO	2	2.0
Total	98	100.0

FUENTE: Historias Clínicas del Archivo del HAHUT

GRÁFICO N° 08



FUENTE: Cuadro N° 09

El cuadro N° 08, nos indica la condición de egreso de los casos de RAFA, hospitalizados en el Servicio de Medicina del HAHUT.

Observamos que de los 98 casos, en 81 de ellos (82.7%), la condición de egreso fue Mejorado. En sólo 3 casos (3.1%) se consideró como condición de egreso Curado, en 2 casos (2.0%) como Retirado. Es de notar que 12 casos (12.2%) egresaron como fallecidos.

**“ CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS
PACIENTES QUE PRESENTARON REACCIONES ADVERSAS A
FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS, HOSPITALIZADOS EN EL
SERVICIO DE MEDICINA EN EL HOSPITAL DE APOYO HIPÓLITO
UNANUE DE TACNA 1998-2005 ”**

CUADRO Nº 09 - A

RAFA : MORTALIDAD SEGÚN EDAD Y SEXO

Estadísticos de EDAD	SEXO	
	Femenino	Masculino
Media	45.80	48.00
Mediana	45.00	54.00
Varianza	556.700	310.333
Desv. típ.	23.59	17.62
Mínimo	20	20
Máximo	71	70

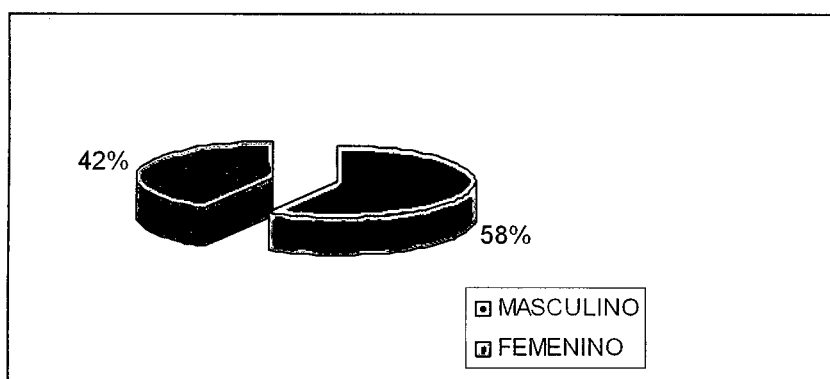
FUENTE: Historias Clínicas del Archivo del HAHUT

GRÁFICO Nº 09 - A

EDAD Stem-and-Leaf Plot for SEXO= Femenino		EDAD Stem-and-Leaf Plot for SEXO= Masculino	
Frequency	Stem & Leaf	Frequency	Stem & Leaf
3.00	0 . 224	3.00	0 . 234
2.00	0 . 67	4.00	0 . 5567
Stem width:	100	Stem width:	100
Each leaf:	1 case(s)	Each leaf:	1 case(s)

FUENTE: Historias Clínicas del Archivo del HAHUT

GRÁFICO N° 09 – B



FUENTE: Gráfico 09 - A

El gráfico 09-A, relaciona las Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos y la mortalidad según edad y sexo. Se observa en este cuadro con respecto al sexo, 12 casos de fallecidos de los cuales 7 corresponden a sexo masculino y 5 al sexo femenino.

En cuanto a la edad, nuestros resultados son muy diversos, observando igual número de casos tanto para varones y mujeres (3 casos) que se encuentran entre 20 y 40 años, 2 casos entre los 60 y 70 años para las mujeres y 4 casos entre los 50 y 70 años para los varones.

Además se encuentra un valor mínimo para ambos sexos de 20 años de edad, y un valor máximo de 70 años para los varones y 71 años para las mujeres.

Hay que resaltar que en más del 50%, las edades de los pacientes fallecidos tanto varones y mujeres que presentaron Reacciones Adversas a los Fármacos Antituberculosos hospitalizados en el Servicio de Medicina del HAHUT, se encuentran entre 20 y 60 años (8 casos).

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

En términos generales, los fármacos antituberculosos son tolerados de manera satisfactoria. Sin embargo siempre existe la probabilidad de reacciones adversas generalmente leves, aunque algunas pueden llegar a comprometer la vida del paciente. (10)

La toxicidad del tratamiento antituberculoso es causa importante de discontinuación del tratamiento y de morbilidad. En nuestro país existen pocos estudios recientes y locales sobre toxicidad del tratamiento. (15)

De acuerdo a los objetivos previamente ya establecidos, se discutirá lo que a nuestro criterio han sido los aspectos más importantes encontrados en nuestro estudio.

De acuerdo a los resultados obtenidos del total de 98 pacientes que presentaron Reacciones Adversas a los Fármacos Antituberculosos, 51 de sexo masculino que corresponde el 52.04%, mientras que 47 son de sexo femenino que equivale 47.96%. (Cuadro 01-A)

Nuestros resultados, en cuanto al Sexo no están de acuerdo con la bibliografía revisada en donde se encuentra todo lo contrario con ligera predominancia del sexo femenino sobre el masculino. (11,12,13,14,30).

Además como nos podemos dar cuenta, el mayor número de casos de RAFA, se encuentran entre las edades de 14 a 29 años (31 casos para el sexo masculino y 32 casos para el sexo femenino), hubieron 3 casos extremos para los varones \geq a 55 años.

En cuanto a la Forma de Inicio del cuadro de RAFA, la más frecuente es la forma Insidiosa con 92.9% (Cuadro N° 02).

En la bibliografía revisada refieren Domínguez y Girling (5,16), las formas graves, son por lo general de presentación brusca, en la mayoría de los casos, poniendo en riesgo la vida del paciente; mientras que, en las leves y moderadas el inicio generalmente es insidioso. Es de suponer, que los casos que necesitaron hospitalización en nuestra investigación fueron catalogados como moderados en su mayoría (91 casos con inicio insidioso) y, solamente 7 casos como graves.

Respecto al Tipo de RAFA, es importante señalar que el RAFA por Hipersensibilidad sola o asociada a Intolerancia y toxicidad representa el 57.1% del total de casos de RAFA, lo que nos reafirma que el tipo de RAFA más frecuente es por Hipersensibilidad (Cuadro N° 03), que concuerda con el estudio realizado por Boluarte Z. (14). Creemos que es importante conocer que tipo de RAFA es el predominante, ya que ello nos va a permitir obtener mayor conocimiento sobre los tipos de reacciones

adversas a los fármacos antituberculosos y a la conducta terapéutica a seguir.

Según la bibliografía revisada las Manifestaciones Clínicas de las RAFA depende de los diferentes fármacos. (11,12,14). Al analizar los resultados, se observa que el Rash Cutáneo, Fiebre y Prurito son las 3 primeras manifestaciones clínicas más frecuentes, lo que concuerda con el Cuadro N° 04 donde el tipo de RAFA por Hipersensibilidad solo o asociado, es el más frecuente. Siendo las otras manifestaciones clínicas Vómitos, Náuseas en importancia también concuerdan, con el Cuadro N° 04, donde se observa que las RAFA por Intolerancia son los segundos en presentación.

Cabe mencionar que dentro de los signos y síntomas menos frecuentes tenemos: Ictericia, Epigastralgia, Cefalea, Astenia, Edema, Malestar general, Artralgias, Vértigo, y por último 3 casos de Neuritis Periférica y 2 casos con compromiso de conciencia. En la bibliografía revisada (14) concuerda que el rash cutáneo ocupar el primer lugar en frecuencia, pero que los Vómitos están en segundo lugar, que no coincide con nuestro estudio.

Todo esto conlleva a aseverar que las manifestaciones clínicas están íntimamente relacionadas al tipo de RAFA y a los diferentes fármacos (10).

De acuerdo al Fármaco Antituberculoso asociado a RAFA con mayor frecuencia (Cuadro N° 05), nuestros resultados (Pirazinamida con 21.4% de los casos) sólo están de acuerdo con los encontrados por Osmerod y colabs. quienes en 1996, encuentran a la Pirazinamida como causante de RAFA en 4.9% de los casos, también por Boluarte Z. con 19.6% de los casos. En la mayoría de las investigaciones revisadas, indican a la Rifampicina como el fármaco desencadenante de los síntomas y signos de RAFA (12,13), sin embargo en nuestro estudio ocupara el segundo lugar (con 18.4% de los casos). Asimismo, en otras revisiones bibliográficas refieren que la Estreptomicina es la primare droga causante de RAFA (16,32); sin embargo, la Estreptomicina para nuestro estudio tiene valores bajos (2.0% de los casos), lo cual se deba probablemente a que los pacientes estudiados dentro de su esquema terapéutico no estaban recibiendo en su mayoría esta droga.

Es de notar que en 39 casos (39.8%) no hay asociación a fármacos antituberculosos demostrada, lo que probablemente se deba a que durante la determinación del fármaco causante de RAFA mediante pruebas terapéuticas (RETO), ya no se volvió a evidenciar manifestaciones clínicas de RAFA, no pudiendo documentar el fármaco causante de RAFA.

En cuanto a la Dosis del Fármaco Antituberculoso necesario para producir RAFA (Cuadro N° 06), se puede deducir, en más del 50% de los casos

de RAFA hospitalizados en el Servicio de Medicina del HAHUT, el cuadro clínico aparece cuando el paciente tuberculoso en tratamiento, se encuentra antes de la vigésima dosis.

Vale la pena mencionar que otro dato obtenido de nuestro trabajo es la media de aparición de síntomas, que resultó ser de 14,2 días desde el inicio del tratamiento, un dato que no es frecuentemente analizado en otros estudios.

Así mismo podemos aseverar que, en más de 90% de los casos, el cuadro clínico de RAFA se presente antes de la trigésima dosis; y, prácticamente en el 100% de los casos, las Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos, se presentaron antes de concluir la primera fase de tratamiento, concuerda con la bibliografía revisada, ya que en todas las investigaciones realizadas (13,14,16), el cuadro clínico de RAFA se hace presente en mayor porcentaje en la primera fase del tratamiento antituberculoso, sobre todo dentro las primeras treinta dosis.

Con respecto a la Estancia Hospitalaria de los pacientes con RAFA (Cuadro N^o 07), se ha encontrado en la bibliografía (14) que permanecen hospitalizados entre 6 a 10 días (29.4%) en su mayoría, que coincide en cierta manera con nuestros resultados de 27.6% entre 5 a 14 días de hospitalización. Es de resaltar que el valor promedio de estancia es bastante alto (16.10 días) para un paciente que generalmente se

encuentra dentro de una población económicamente activa para nuestra región, lo que ocasiona problemas laborales y acrecienta la crisis económica que es el denominador común de los pacientes con Tuberculosis.

En cuanto a la Condición de Egreso de los pacientes hospitalizados con RAFA (Cuadro N° 08), se encuentra estrecha relación entre nuestros resultados y la bibliografía revisada. A excepción de la mortalidad que para nuestro estudio es bastante alta (12.2%) en comparación con otros reportes nacionales, en donde las cifras oscilan entre 2% y 4.34%. (13,30) Pero si se asemeja al encontrado por Boluarte, Z. (13.73%). (14)

Con respecto a la Distribución de la Mortalidad según Edad y Sexo (Cuadro N° 09), nuestros resultados concuerdan con los datos obtenidos en la revisión bibliográfica (12,13), sobre todo en cuanto al Sexo de los pacientes fallecidos por RAFA. Así tenemos en un estudio realizado que el porcentaje de fallecidos varones fue de 68% y el de mujeres 32%. (12,13). En lo referente a la Edad, nuestros resultados difieren con los encontrados en la bibliografía revisada (14), donde se acepta que la mortalidad es mayor entre 16 y 35 años (> 60 años en nuestro estudio) o en menores de 40 años . Al parecer la edad avanzada está más relacionada con la mortalidad.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Concluido el trabajo de investigación” Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que presentaron Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos, hospitalizados en el Servicio de Medicina en el Hospital de Apoyo Hipólito Unanue de Tacna 1998-2005 ”, hemos llegado a las siguientes conclusiones :

- 1.- La distribución de RAFA según sexo, en los pacientes hospitalizados en Servicio de Medicina del HAHUT en los años 1998-2005 es similar en ambos sexos, es mayor entre 14 y 29 años.
- 2.- En los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina del HAHUT en los años 1998-2005, la forma de inicio de RAFA, en la mayoría de casos es insidiosa (92.9%).
- 3.- El tipo de RAFA más frecuente en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina del HAHUT, en los años 1998-2005, fue por Hipersensibilidad sola o asociada.

4.- En los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina del HAHUT, que presentaron RAFA, en los años 1998-2005, las manifestaciones clínicas más frecuentes, fueron Rash Cutáneo, Fiebre, Prurito y Vómitos.

5.- El fármaco que con mayor frecuencia se asoció a RAFA, en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina del HAHUT, que presentaron RAFA, en los años 1998-2005, fue Pirazinamida.

6.- En los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina del HAHUT, que presentaron RAFA, en los años 1998-2005, en más del 90% de los casos se presentaron antes del primer mes de tratamiento para TBC.

7.- La estancia hospitalaria en promedio de los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina del HAHUT, que presentaron RAFA, en los años 1998-2005, fue de 16.10 días; la condición de egreso, fue con mayor frecuencia Mejorado (82.7%).

8.- La mortalidad de los pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina del HAHUT, que presentaron RAFA, en los años 1998-2005, fue de 7 casos; respecto a la edad y sexo de los fallecidos, fue mayor en el sexo masculino y en mayores de 60 años.

CAPÍTULO VI

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

- 1.- Plantear la realización de un estudio prospectivo con mayor número de pacientes que permita encontrar datos estadísticamente significativos, tanto en nuestra ciudad como en otras ciudades del país, con el fin de establecer con toda objetividad la prevalencia del padecimiento de RAFA en la población de pacientes con Tuberculosis.

- 2.- Es conveniente la elaboración de Protocolo de Reacciones Adversas a los Fármacos Antituberculosos en el Hospital de Apoyo Hipólito Unanue de Tacna, para unificar criterios en el manejo clínico y terapéutico de esta enfermedad. De esta manera se facilitará investigaciones posteriores.

- 3.- Es necesario capacitar e incentivar al personal de salud a notificar pacientes tuberculosos en tratamiento y que en el transcurso del mismo presenten RAFA. De esta manera evitaremos la subnotificación.

- 4.- Continuar investigando sobre los mecanismos fisiopatológicos, orientados a precisar aún más los mecanismos inmunológicos involucrados en la etiología y desarrollo de RAFA, con el propósito de favorecer el desarrollo de nuevas estrategias preventivas y farmacológicas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) American Thoracic treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1359-1374
- 2) Andersen W. Interacciones farmacológicas adversas clínicamente importantes para el dermatólogo. Arch. Dremaig 1995; 131: 468-473. Armijo Rojas. Epidemiología Básica. Vol I.
- 3) Carrasco E. Reacciones adversas a las drogas empleadas en la quimioterapia abreviada de la Tuberculosis. Rev. Méd. Chile 1981; 109: 566
- 4) Revista Médica Diagnóstico. Vol.37. Núm 6 – Evaluación y tratamiento de la Tuberculosis.1998.
- 5) Domínguez H. Los acontecimientos adversos producidos por medicamentos : “ Una patología emergente “, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 1999.
- 6) Leston, JM; González Montaner, LJ; Calvete,Cycol, Evaluación del tratamiento de la tuberculosis pulmonar con drogas subsidiarias; Jornada Med;1971;359:6-9
- 7) Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax 1998; 3: 536-548.
- 8) Goble M, Iseman MD, Madse LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR. Treatment of 171 patients with pulmonary

tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. N Engl J Med 1993; 328:527-32.

- 9) Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Five-year follow-up of a clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. Am. Rev Resp Dis 1988; 137:1147-1150.
- 10) Revista Médica Herediana V.13 Nº 4. Efectos Adversos de consecuencia fatal por tratamiento con fármacos antituberculosos. Lima-Perú Oct-Dic 2002; 1-6
- 11) Farga, Victorino. Tuberculosis Mediterráneo, Santiago Chile, 2ª edición 1992.
- 12) Bonilla, Portocarrero, Suárez D. y Molero. Vigilancia intensiva de Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos (RAFA) en tratamientos directamente observados (DOTS). Perú 1991-1999.
- 13) Bonilla, Suárez, Portocarrero. Patrón de presentación de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en tratamientos directamente observados. Perú 1991-2000.
- 14) Boluarte, Zulma. 2003. Estudio Clínico y Epidemiológico de los Pacientes Hospitalizados en el Servicio de Medicina con el Diagnóstico de Reacciones Adversas a los Medicamentos Antituberculosos, Hospital de Apoyo Hipólito Unzué de Tacna 1998-2002. Universidad Católica de Santa María-Arequipa. Págs. 55-100.

- 15)OPS - Organización Panamericana de la Salud, Programa de Publicaciones (DBI/E) Revista Panamericana Salud Pública .Vol 12 N° 1 Washington July 2001: 1-5
- 16)Girling DJ: Efectos adversos de los medicamentos antituberculosos Drogas 1982; 56-74
- 17)Combs DL, O'Brien Rj, Geiter L.J. USPHS Tuberculosis Short Course Chemotherapy Trial 21: Effectiveness, Toxicity, and Acceptability. Ann Intern Med. 1990; 112: 397-406
- 18)Migliori, GB; Raviglione, MC;Schaberg, Tycol; Tuberculosis management in Europe;EurRespirJ;1999;14:978-992
- 19)Revista Clínica Española, 06 2002 ; 202: 335-338 Comentarios clínicos Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis multirresistente de Arriba Méndez, J J.Solera Santos, J.
- 20)Bertram Katzung . Farmacología Básica y Clínica. 7ª Edición. Editorial Manual Moderno. 1999. 887-894.
- 21)Atención Primaria 4 1999;24 209-214 Tuberculosis resistente al tratamiento por fármacos antifímicos. Estudio en el Estado de Chiapas, México .C. Álvarez Gordillo.H. Sandoval Trujillo.L.F. Bojalil Jaber
- 22)Atención Primaria, 4 1999 ; 23: 222-226 Utilización de antituberculosos en atención primaria A. Blázquez Pérez.R. Mateos Campos.

- 23)Jano, Medicina Y Humanidades, 1220 1997 ; 53: 35- Terapéutica
Manejo de la hipersensibilidad a antituberculosos M.D. Alonso
Díaz de Durana.
- 24)Offarm, 08 2002 ; 21: 102-110 Ámbito Farmacéutico
Farmacoterapia. Tuberculosis. Patogenia, diagnóstico y
tratamiento
- 25)Farreras R. Medicina Interna. Vol II. 13ª Edición: 2357-2366.
- 26)Flores, J. Farmacología Humana. Ed. Masson Salvat. 1997
- 27)Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica.
1996.
- 28)Harrison . Principios de Medicina Interna. 15ª Edición . Editorial
Mc Graw Hill. 1201-1207, 2002.
- 29)Kopanoff DE; Snider DE Jr; Caras GJ Isoniazid-related hepatitis:
a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. Am
Rev Respir Dis 1978; 117: 991-1001.
- 30)Bonilla C. Gutarra K. Suarez P. Manejo Clínico de las reacciones
adversas a fármacos antituberculosos (RAFA) Primun non
noscere. Informe 1998. Octubre: 77-82
- 31)Ramos, Iatrogenia en el Tratamiento de la Tuberculosis.
Bronconeumología 1993;29; 116-122.
- 32)Mostajo Pr, Paz Ge, Accinelli R, Carcelen A. Reacciones adversas
a drogas antituberculosas; estudio retrospectivo en 6545
pacientes. Rev Gastroenterol Perú 1987; 7(3):178-197.

- 33) Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Acceptability, compliance, and adverse reactions when isoniazid, rifampin, and pyrazinamide are given as a combined formulation or separately during three times-weekly antituberculosis chemotherapy. *Am Rev Resp Dis* 1989; 140:1618-22.
- 34) Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso Nacional para el control de la tuberculosis en España. *Med Clin* 1992; 98:24-31.
- 35) Dorland. Diccionario de Ciencias Médicas. 6ª Edición. Editorial Ateneo. Argentina. 1979.
- 36) OMS. Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos. Medicamentos utilizados en las enfermedades micobacterianas. OMS. Ginebra, 1992.
- 37) Nolan CM; Goldberg SV; Buskin SE Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA* 1999 17; 281: 1014-8. 2.
- 38) Kopanoff DE; Snider DE Jr; Caras GJ Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Resp Dis* 1978; 117: 991-1001.
- 39) Pelly t, Moore Daj, Gilman R. Recent tuberculosis advances in Latin America. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 17:397-403.
- 40) Davidson PT, Le HQ. Drug Treatment of Tuberculosis 1992; 43: 651-73
- 41) Raviglioni et al. Global Epidemiology of Tuberculosis. *JAMA* 1995; 273:220-226.

- 42) Sbarbaro J. Tuberculosis: Yesterday, Today and Tomorrow. *Ann of Intern Med.* 1995;122:906-12.
- 43) Zimmerman HJ. Drug induced liver disease. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. *Schiff's Diseases of the liver.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999: 973.
- 44) Collazos, J; España, P; Mayo, J; Jocol; Sequential evaluation of serum gamma-glutamyl aminase in patients treated for tuberculosis; *Chest*; 1998;114:432-435
- 45) Oficina Central Asuntos Del SIDA y Enfermedades Transmisibles (OCASET) Programa Control de Tuberculosis – Puerto Rico Protocolo Manejo Clínico de Tuberculosis; ; 69-76
- 46) Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, Torre Cisneros J, Blanes M, Rufi G, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. *Transplantation.* 1997;63:1278-86.
- 47) Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49:185-189.
- 48) Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, Garcia ML, Hafner R, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV infected persons: an international randomized trial. *JAMA* 2000;283:1445-50.

- 49) John GT, Vincent L, Jeyaseelan L, Jacob CK, Shastry JCM. Cyclosporine immunosuppression and mycobacterial infections. *Transplantation*. 1994 ; 58: 247-9.
- 50) Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD.Jr. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993;342:268-72.
- 51) Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: Impact and implications for management. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1266-77.
- 52) Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugenyi P, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;337:801-8.
- 53) Bukharie H. Department of Medicine, King Fahad Paradoxical response to anti-tuberculous drugs: resolution with corticosteroid therapy. Hospital of the University, Khobar, Saudi Arabia. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 96-7.
- 54) Ellard GA. Chemotherapy of tuberculosis for patients with renal impairment. *Nepron* 1993;64:169-181.
- 55) Davidson PT, Le HQ. Drug Treatment of tuberculosis 1992; 43:651-73.
- 56) Dooley SW, Jarvis WR, Martone WJ, Snider DE. Multidrug-resistant Tuberculosis. *Ann Intern Med* 1992; 117:257-8.

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**FILIACIÓN**

- NOMBRE :
- EDAD : Años
- SEXO : M () F ()
- N° HCL :
- FECHA DE INGRESO :
- FECHA DE EGRESO :

ENFERMEDAD ACTUAL

* FORMA DE INICIO : INSIDIOSO () BRUSCO ()

* MANIFESTACIONES CLÍNICAS

FIEBRE	()
RASH DÉRMICO	()
ICTERICIA	()
VÓMITOS	()
PRURITO	()
NEUROLÓGICAS	()
OTROS (Especificar: ...)	()

* TIPO DE RAFA :

Por :	INTOLERANCIA	()
	TOXICIDAD	()
	HIPERSENSIBILIDAD	()

* DOSIS DE TRATAMIENTO : Días ()

* FÁRMACO ANTITUBERCULOSO ASOCIADO A RAFA :

* ESTANCIA HOSPITALARIA : Días ()

* CONDICIÓN DE EGRESO :

CURADO () MEJORADO () RETIRADO () FALLECIDO ()