



REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSIS

Prof. Dr. Domingo Palmero
Hospital Muñiz, UBA, USAL, OPS

Una reacción adversa a un fármaco se puede definir como "cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento de una enfermedad".

Las RAFAs pueden ser causa de fracaso terapéutico o del uso de regímenes subóptimos.

Grupos de riesgo para Reacciones Adversas
Adulto Mayor.
Desnutrición.
Disfunción hepática o renal.
Tratamiento con otros fármacos.
Pacientes antes tratados por TB.
Atopia.
HIV/Sida

Reacciones Adversas a los Fármacos Antituberculosis (RAFAs)

EFFECTOS COLATERALES:

- Orinas coloreadas hasta 2-3 hs de ingerida la RMP, (también coloración de fluídos, lentes blandas).
- Parestesias peribucales luego de la administración de SM.

EFFECTOS TOXICOS (Girling DJ. Bol UICT 1984;59 N°. 3

- Leves: no obligan a suspender la medicación.
- Graves: si.

TOXICIDAD CONJUNTA DE FÁRMACOS ANTI-TB

- ✓ Intolerancia digestiva
- ✓ Hepatotoxicidad (valor máximo normal de TA x 5 o x 3 si hay síntomas). En orden de frecuencia. Z, R, H.
- ✓ Reacciones cutáneas (desde exantemas urticarianos hasta epidermolisis). Todos los fármacos pueden darlas.



Incidence of Serious Side Effects from First-Line Antituberculosis Drugs among Patients Treated for Active Tuberculosis.

Yee D et al. Am J Resp Crit Care Med 2003

- PZ : 1,48/100 personas/mes exposición
- INH: 0,49
- RMP: 0,43
- EMB: 0,07

Efectos adversos en 818 pacientes tratados bajo condiciones de programa.
 Nathanson E. Int J Tub Lung Dis. 2004.

Efecto adverso	Porcentaje
Náuseas-vómitos	32,8
Diarrea	21,1
Artralgias	16,4
Mareos/vértigo	14,3
Hipoacusia	12,0
Cefalea	11,7
Trastornos del sueño	11,6
Trastornos electrolíticos	11,5
Dolor abdominal	10,8
Anorexia	9,2
Gastritis	8,6
Polineuritis periférica	7,9
Depresión	6,2
Acúfenos	5,1
Reacciones alérgicas	5,1
Rash	4,6
Trastornos visuales	4,4
Convulsiones	4,0
Hipotiroidismo	3,5
Psicosis	3,4
Hepatitis	2,2
Insuficiencia renal!nefropatía	1,1

Toxicidad grave por fármacos de 2a. línea en 141 pacientes

(Palmero D. Int J Tub Lung Dis. 2004).

Efecto adverso	Fármacos	No. de pacientes
Gastrointestinal	PAS	19 (26,7%)
	Eto, Z, FQ	4 (2,9%)
Hepatotoxicidad*	Z, Eto	11 (7,6%)
Ototoxicidad	Inyectables	5 (6,7%)
Psiquiátricos, convulsiones	Cicloserina	5 (4,1%)
Tendinitis	FQ	1 (0,8%)

* TA x 5

ARTICULO ORIGINAL

Medicina (B Aires). 2010;70(5):427-33.

REACCIONES ADVERSAS A FARMACOS EN TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE*

**DOMINGO PALMERO¹, VICTOR CRUZ¹, TOMAS MUSELI², HERNAN PAVLOVSKY²,
JUAN FERNANDEZ², JAIME WAISMAN¹**

¹Hospital F. J. Muñiz, Sala 19; ²Facultad de Medicina, Universidad del Salvador

TABLA 3.– Tipos de reacciones adversas atribuidas a fármacos antituberculosos en pacientes HIV negativos y positivos con TBMDR

RAFAs	HIV negativos	HIV positivos
Digestivas	16 (41%)	7 (46%)
Hepatitis tóxica	10 (25%)	2+ (14%)
Cutáneas	5 (13%)	5* (33%)
Villo. par	9 (23%)	2 (13%)
Neuritis óptica	0	1 (6%)
Tendinitis	3 (8%)	1 (6%)
Hipotiroidismo	2 (5%)	0
Convulsiones	0	1 (6%)
Trastornos siquiátricos	3 (8%)	0
Total de eventos/pacientes con RAFAs	48/39 (1.23 RAFAs/paciente)	19/15 (1.26 RAFAs paciente)

+Uno de ellos HCV positivo.

*Dos casos de epidermolisis, uno de ellos con fallecimiento del paciente; relación con drogas: cicloserina en un caso, no determinada en el fallecido.

TABLA 4.– *Fármacos relacionados con RAFAs en pacientes HIV negativos y positivos con TBMDR*

Fármaco	HIV negativos	HIV positivos
Pirazinamida*	5	0
Etambutol*	0	0
Cicloserina	3	1
Etionamida	12	3
PAS	12	5
Fluoroquinolona	3	1
Aminoglucósidos*	8	1
Linezolid	0	3
No determinado	5	5
Total	48	19

* *Escasamente utilizados en HIV positivos por sus patrones de resistencia.*

HEPATOTOXICIDAD:

ATENCIÓN a los síntomas digestivos: náuseas, vómitos, pirosis pueden reflejar hepatitis tóxica

➤ SIGNOS DE ALARMA: transaminasas x 3 VMN en presencia de síntomas o x 5 VMN en asintomáticos. La asociación de hiperbilirrubinemia tiene mal pronóstico en caso de no suspender el fármaco (PZ).

ESQUEMA NO HEPATOTÓXICO:

ESTREPTO + LEVO + EMB + (CICLOSERINA) +
linezolid (si no pudimos readministrar DPL).

MOXI: NO

¿QUÉ DROGAS REINICIAR?:

1- ISONIACIDA.

2-RIFAMPICINA.

REACCIONES CUTANEAS:

LEVES: como exantema urticariano o prurigo, se indican antihistamínicos e inclusive dosis bajas de corticoides sin suspender el tratamiento.

GRAVES:

- Específicas: fotosensibilidad por FQ, clofazimina.
- Exantema generalizado, vesiculoso o con compromiso de mucosas (eritema polimorfo, síndromes de Stevens Johnson y Lyell) : suspender el tratamiento y administrar medicación antihistamínica y corticoidea hasta que mejore.

DRESS

Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms syndrome
(1996, Bocquet)

- Fiebre, exantema, linfadenopatía y compromiso hepático y renal.
- Intensa eosinofilia.
- Lesiones TB moderadas y que tienden a remitir pese a suspender el tratamiento y la administración de corticoides.
- Es una reacción de hipersensibilidad retardada.
- Mortalidad 10%, pacientes con grave compromiso multiorgánico.

Susana C. 35 años, enfermera en Neonatología. BK +, fracaso terapéutico: resistente a S-H-R-E (Z-Km-Am). Imagen cavitaria en LSD, nódulos en campo medio izquierdo.

- Inicia Km-Mfx-Cs-Eto-Z
- Con el antibiograma completo: Mfx-Cs-Eto-PAS (no había Cm en Argentina).
- Aproximadamente al 2º. mes de tratamiento comienza con fiebre, dolor abdominal, luego exantema (suspende el tratamiento). Hepatograma: TA x 20, Quick 35%; creatinina 2,4 mg/dl, eosinófilos: 1.145/mm³).

- Biopsia hepática: compatible con hepatitis tóxica por fármacos.
- Internada en UTI, el cuadro remite progresivamente (corticoides, antihistamínicos, control del medio interno).
- Se intenta reiniciar tratamiento con antihistamínicos y corticoides más: 1) Lfx: exantema generalizado. 2) Cs (exantema con ½ cápsula); 3) etionamida (exantema + elevación de TA con 125 mg).
- Siempre eosinofilia > 500 mg/mm³.
- Se interna en el Muñiz: corticoides (40 mg/d metil prednisona + hidroxicina 25 mg x 3). Al 3er día: Capreomicina (100 mg), tolera, se lleva a dosis estándar. Luego Linezolid (tolera) y Terizidona (tolera). Se externa. Eosinófilos: < 400/ mm³).
- 2 años de tratamiento (1 con capreo). A la fecha, curada, oye.

Difficult clinical management of anti-tuberculosis DRESS syndrome

D. Palmero,* J. Castagnino,* R. M. Musella,* C. Mosca,* P. González Montaner,* G. C. de Casado†

Table 2 Clinical features and treatment of 11 cases with anti-tuberculosis drug-related DRESS syndrome

Patient	Sex/age	Ethnic group	Localisation of TB*	Initial treatment†	Time to appearance of DRESS, days	Eosinophil count cells/ μ l	Related drugs	Total days of admission	Outcome	Treatment after DRESS
1	Female/27	Caucasian	Pulmonary, peritoneal	HRZE	30	3080	Unknown	35	Died	—
2	Female/31	Native	Pleural	HRZE	21	2134	R	70	Favourable	SLvxHECs
3	Female/32	Native	Pulmonary	HRZE	30	2880	R	80	Favourable	SLvxHE
4	Male/23	Native	Pulmonary	HRZE	40	5168	H	75	Favourable	SLvxRE
5	Female/30	Native	Pulmonary, ganglionar	HRZE	35	4200	EH	75	Favourable	SLvxRCs
6	Male/35	Native	Pulmonary, pleural	HRZE	30	3042	HRZE	85	Favourable	CsEthLvxE
7	Male/31	Caucasian	Pulmonary not cavitated	HRZE	12	4160	HRE	90	Favourable	SLvxCs
8	Male/41	Caucasian	Pulmonary, laringeal	HRZE	60	2000	HRZ	155	Favourable	KmLvxECs
9	Male/38	Native	Miliary	HRZE	21	3100	R	90	Favourable	SLvxEH
10	Female/18	Native	Pulmonary	KmZEthCsMfx	30	4235	ZMfx	60	Favourable	KmLvxCsEth
11	Female/34	Caucasian	Pulmonary	CsEthPASMfx	60	2500	CsEthMfxLvxPAS	30	Favourable	CpmCsLzd
Average (SD), days					33.5 (15.1)			76.8 (31.3)		





D



B



C

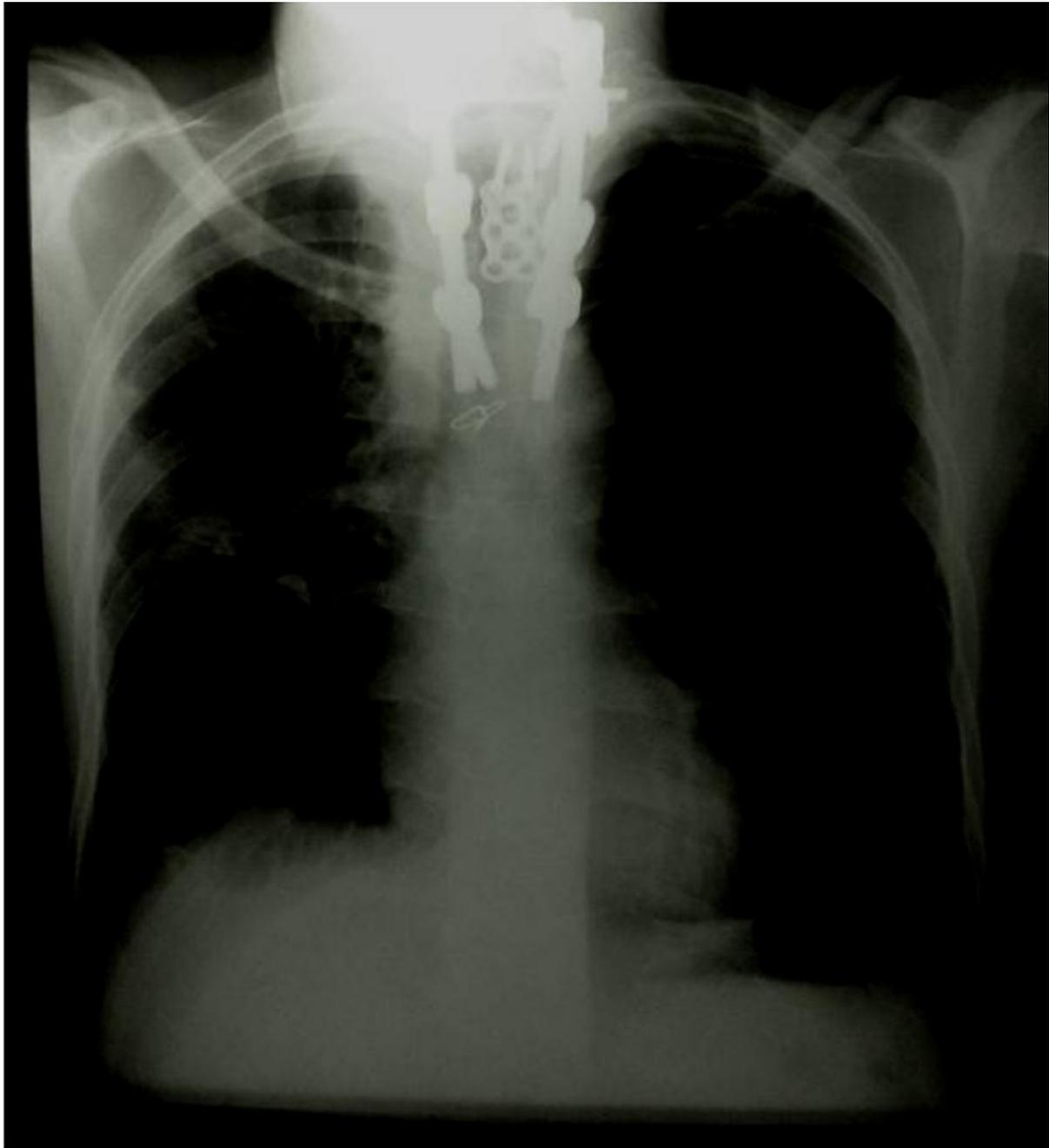
LES CUENTO DEL PACIENTE SANDRO.



COMPRESION MEDULAR



LAMINECTOMÍA DESCOMPRESIVA



¿Qué necesitamos para manejar un DRESS?:

Sapiencia y sobre todo, paciencia.

TRASTORNOS DEL SN

- Convulsiones: Cicloserina, FQ, H: suspender si se puede; administrar fenitoína, fenobarbital. Atención: pacientes con antecedentes. EEG y consulta con Neurología.
- Psicosis: Cs, FQ, raramente tioamidas. Suspender. Consulta con Siquiatría.

- Polineuropatía: Cs, inyectables, FQ, tioamidas. Complejo B (piridoxina: 100 a 200 mg/d), amitriptilina. Atención con pacientes diabéticos, desnutridos, VIH.
- Afectación del VII u. par: inyectables. Discontinuar, si no es posible, administrar intermitentemente.

INYECTABLES

- NEFROPATIA, INSUFICIENCIA RENAL. Suspende si es posible. Alternativas: rotar aminoglucósidos a capreomicina, administración intermitente, ajustar la dosis por clearance de creatinina. En diálisis: dosis post diálisis solamente.
- TRASTORNOS ELECTROLÍTICOS: suplementar K y Mg. Atención a la hipopotasemia.

MI OARTRALGIAS

- Pirazinamida: descartar hiperuricemia en el estudio inicial del paciente, interrogar sobre gota.
- Fluoroquinolonas: tendinitis. Puede ser muy invalidante. Kinesioterapia, AINE. Suspensión definitiva del fármaco en raras ocasiones.

- Neuritis óptica: EMB. SUSPENDERLO DEFINITIVAMENTE (puede ocasionarla la H). Es reversible en etapas iniciales. Control oftalmológico inicial, bimestral luego e interrogatorio frecuente del paciente respecto de agudeza visual y visión de los colores.
- Hipotiroidismo: etionamida y PAS. Terapia de sustitución, evaluación por Endocrinología.

REACCIONES ADVERSAS LEVES-MODERADAS	MEDICAMENTOS	CONDUCTA A SEGUIR
Parestesias peri bucales o de toda la cara	Estreptomina	Generalmente transitoria. Tranquilizar al paciente
Vértigos, Tinnitus, hipoacusia	Kanamicina Capreomicina Amikacina Estreptomina	Reajustar dosis, evaluar riesgo/beneficio del retiro del medicamento.
Neuropatías periféricas	Isoniacida Etionamida Fluoroquinolonas	Incrementar piridoxina dosis máxima 200 mg/día, kinesioterapia, analgésicos
Trastornos digestivos (anorexia, náuseas, vómitos, pirosis, acidez)	PAS Pirazinamida Etambutol Etionamida Fluoroquinolonas Cicloserina	Tratamiento sintomático. Fraccionamiento de la medicación, disminución de la dosis dentro del rango terapéutica

Artralgias, síndrome gótico	Pirazinamida	Administrar antiinflamatorios no esteroideos. En caso de síndrome gótico suspender la medicación.
Tendinitis	Ofloxacina Levofloxacina Moxifloxacina Gatifloxacina	Analgésicos, kinesioterapia, en casos invalidantes suspender la medicación
Exantema (eritema, urticaria, prurigo)	Inyectables Pirazinamida Etambutol Etionamida Fluoroquinolonas PAS Cicloserina	Tratamiento con anti-histaminicos y si es necesario corticoides. Si no mejora, suspender la medicación hasta la desaparición de la misma Reintroducción secuencial de las drogas verificando si reaparece o no la reacción (hasta 7 días).
Cefalea	Cicloserina Fluoroquinolonas	Analgésico

REACCIONES ADVERSAS GRAVES	MEDICAMENTOS	CONDUCTA A SEGUIR
Hipersensibilidad generalizada (Síndrome Steven Johnson, Síndrome Lyell: necrolisis Epidérmica).	Cualquier fármaco	Suspensión de todos los medicamentos. Administrar corticoides. Identificación del medicamento responsable. Evaluación por equipo multidisciplinario (dermatología, UCI, etc)
Neuritis óptica retrobulbar (alteración en el reconocimiento de colores sobre todo rojo y verde)	EMB INH Etionamida	Suspensión total y definitiva de la droga Evaluación por especialista.
Ictericia. Hepatitis medicamentosa	Z INH Eto RMP PAS	Suspensión del tratamiento a partir de: transaminasas x 5 veces el valor máximo normal en paciente asintomático; mayor de 3 veces en pacientes sintomáticos. Identificación del fármaco. Evaluar suspensión definitiva. Evaluación por especialista

Alucinaciones, depresión, Intento de suicidio, sicosis	Cs Eto FQ	Suspensión transitoria a definitiva. Evaluación por especialista
Púrpura trombocitopenica, Anemia hemolítica aguda Agranulocitosis	PAS Inyectables	Suspensión total y definitiva de la droga.
Insuficiencia renal por nefrotoxicidad	Inyectables	Suspensión total y definitiva de la droga
Convulsiones	Cs FQ	Anticonvulsivantes y piridoxina dosis máxima 200 mg/día (para cicloserina), reiniciar el antibacilar ,a dosis bajas si es indispensable para el esquema terapéutico
Diselectrolitemia (Hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia)	Inyectables	Corregir el medio interno

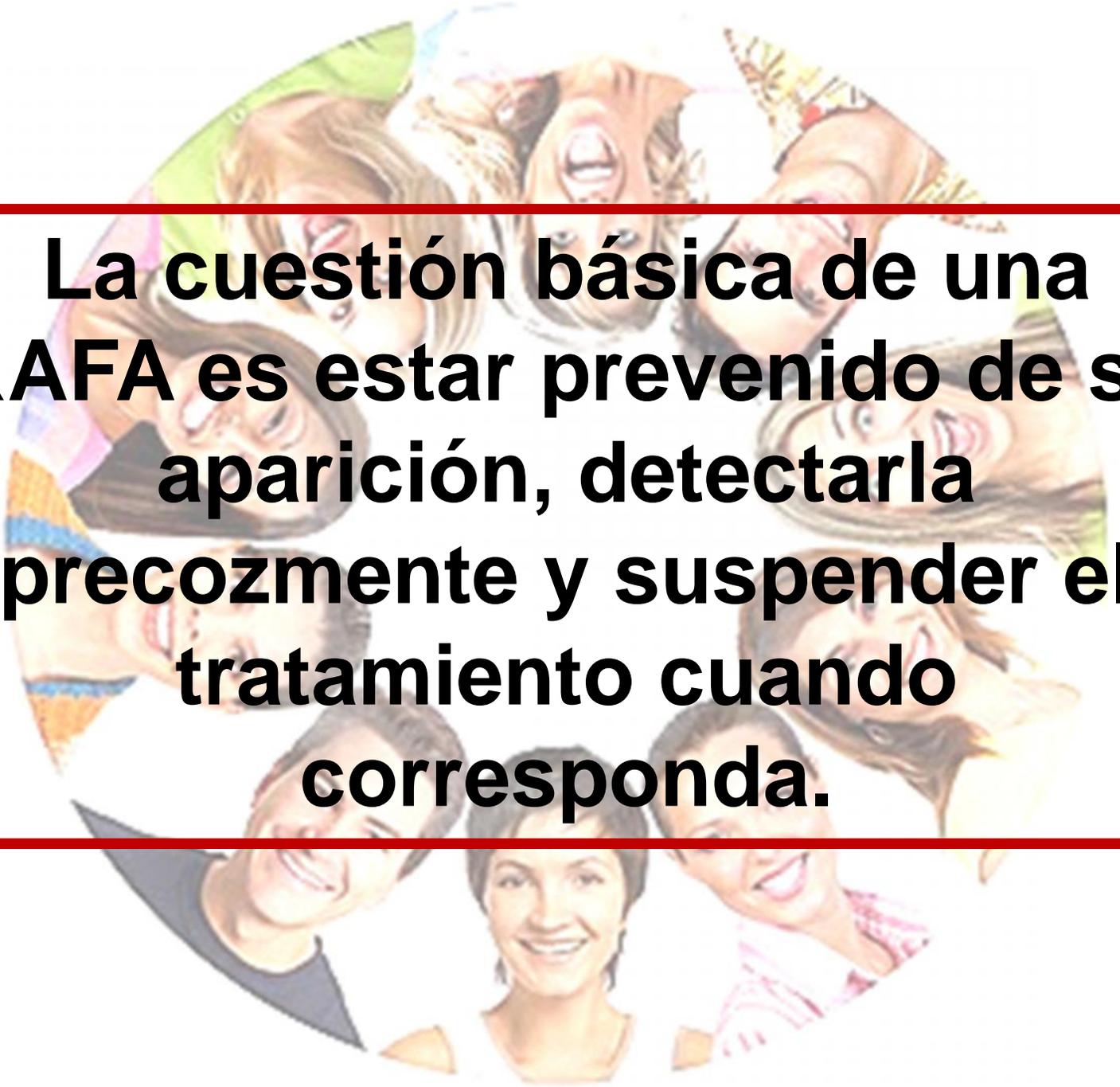
PASOS IMPORTANTES EN EL MANEJO DE RAFAs

- Evaluar la gravedad y establecer si la RAFA es dependiente o no de la dosificación, para hacer los ajustes necesarios.
- Evaluar la suspensión o no de todos los medicamentos o sólo el fármaco sospechoso en forma temporal o definitiva.
- Establecer la relación causal entre el efecto adverso y el medicamento sospechoso de causarla (desafío).
- Dependiendo del caso y la complejidad del establecimiento, manejar la reacción adversa con especialistas, según el tipo de RAFA presentada.

PASOS IMPORTANTES EN EL MANEJO DE RAFAs

- En RAFAs leves a moderadas, dar tratamiento sintomático, disminuir dosis o cambiar horario de administración de tratamiento y evaluar la suspensión temporal o definitiva del medicamento.
- En casos de RAFAs graves debe suspenderse de inmediato el tratamiento e indicar la hospitalización urgente hasta obtener la mejoría clínica y de laboratorio.

- Los estudios complementarios para monitorear las RAFAs deben incluirse de forma gratuita en el presupuesto y recursos operativos del manejo programático de la TBFR
- La provisión de medicación de soporte para morigerar los efectos adversos del tratamiento antituberculosis es fundamental en el manejo programático de la TBFR.
- El paciente puede obtener gratuitamente los fármacos de segunda línea así como la investigación bacteriológica y una Rx de tórax, pero si no existe gratuidad para los dos puntos mencionados arriba, lleva al abandono del tratamiento cuando se plantean RAFAs y hay carencia económica.



La cuestión básica de una RAFA es estar prevenido de su aparición, detectarla precozmente y suspender el tratamiento cuando corresponda.

djpalmero@intramed.net

