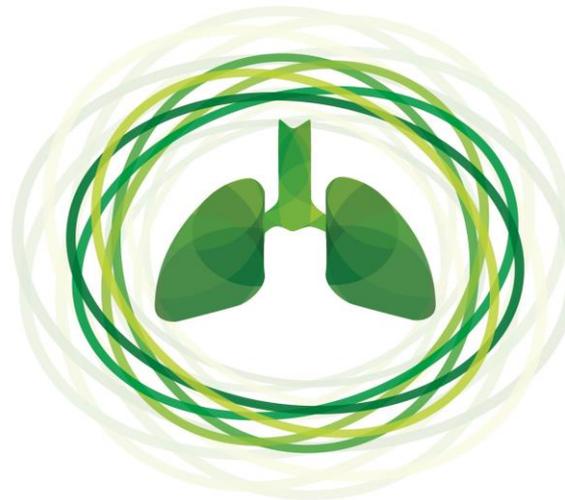


SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



CENAPRECE
CENTRO NACIONAL DE PROGRAMAS PREVENTIVOS
Y CONTROL DE EPIDEMIOLOGÍA

XX CURSO DE ACTUALIZACIÓN Y PRIMER
CONGRESO INTERNACIONAL EN TUBERCULOSIS
Y ENFERMEDADES RESPIRATORIAS



Ciudad de México
13 al 17 de junio de 2016



MANEJO DE REACCIONES ADVERSAS

Reacción adversa

- ✓ Todo efecto indeseado o nocivo, que aparece con las dosis normales de medicamentos utilizados con fines diagnósticos, terapéuticos, o para la modificación o restauración de una función fisiológica.

Es una respuesta a un producto médico, que es nociva y no intencionada.

REACCIONES ADVERSAS A LOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSIS (RAFA)

- ⦿ La acción de los fármacos es impredecible debido a las diferentes maneras en que los pacientes lo asimilan.
- ⦿ Estas diferencias pueden producirse en la absorción, distribución, metabolismo y excreción por el organismo.
- ⦿ Además, las enfermedades concomitantes pueden contribuir a la manifestación de reacciones adversas.

REACCIONES ADVERSAS A LOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFA)

1. Producirán efectos secundarios?
2. Cómo serán estos?
3. Es posible que sean peores que la enfermedad que traten?

RELACIÓN RIESGO-BENEFICIO

- Es necesario sopesar la eficacia terapéutica (beneficio) frente a la posibilidad que cause efectos secundarios (riesgo).

RAFA: DEFINICIÓN

- RAFA, es cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presenta después de la administración de un fármaco para profilaxis, diagnóstico o tratamiento a dosis adecuada.

TIPO DE REACCIÓN ADVERSA

Tóxicas o Tipo A

- A una determinada dosis ocurre en la mayoría de pacientes.

Tipo B

- **Idiosincrásicas Tipo B1:**

- Indican un defecto genético del individuo que causa una respuesta cualitativa anormal.

- **Hipersensibilidad o Tipo B2:**

- Son reacciones inmunológicas a un medicamento que no se puede predecir.

- **Ambas son poco frecuentes, NO DEPENDEN DE LA DOSIS Y CLINICAMENTE GRAVES.**

Reacciones que no se pueden clasificar de acuerdo a categorías anteriores.

Clasificación de las RAFA´s de acuerdo a la intensidad de las manifestaciones clínicas

Leves

- El paciente es capaz de realizar actividad normal, y no requiere suspender el tratamiento.

Moderadas

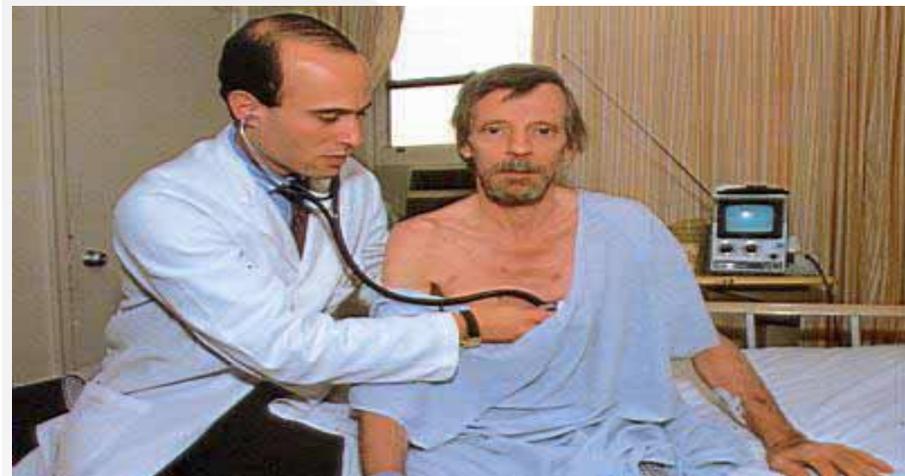
- El paciente no es capaz de realizar actividad normal, debe permanecer en reposo y requiere suspender el tratamiento por el segundo nivel de atención.

Graves:

- El paciente es incapaz de realizar actividad normal y requiere hospitalización y suspender el tratamiento. Puede llevarlo a la muerte.

RAFA

- Muchos pacientes pueden experimentar algunas dificultades o intolerancias.
- El personal de salud no puede predecir si el paciente tendrá o no una RAFA, sin embargo existen algunas condiciones de riesgo.
- No se debe restringir el uso de un medicamento por temor a la reacción que pueda ocasionar.
- La detección oportuna y el manejo adecuado de las RAFA's es una parte importante de un tratamiento exitoso.



- ⦿ Todos los medicamentos que se usan para tratar la TB y TB MDR pueden potencialmente causar RAFA's.
- ⦿ Son más comunes en:
 - > Las personas infectadas por VIH
 - > Las que tienen alguna condición comorbida
 - > Los que están recibiendo tratamiento para TB-MDR.

FARMACOS ANTIMICOBACTERIANOS

1. ISONIACIDA

3. PIRAZINAMIDA

5. ESTREPTOMICINA

7. KANAMICINA

9. ETION. – PROTIONAMIDA

11. P.A.S.

13. QUINOLONAS:

- CIPROFLOXACINA

- OFLOXACINA - ESPARFLOX.

2. RIFAMPICINA

4. ETAMBUTOL

6. CAPREOMICINA

8. AMIKACINA

10. CICLOSERINA

12. TIACETAZONA

14. CLOFAZIMINA

15. Otros:

- MACROLIDOS, CLAVULAN., Etc

¡Sólo 4 PARA UN BUEN RETRATAMIENTO!

Factores de Riesgo

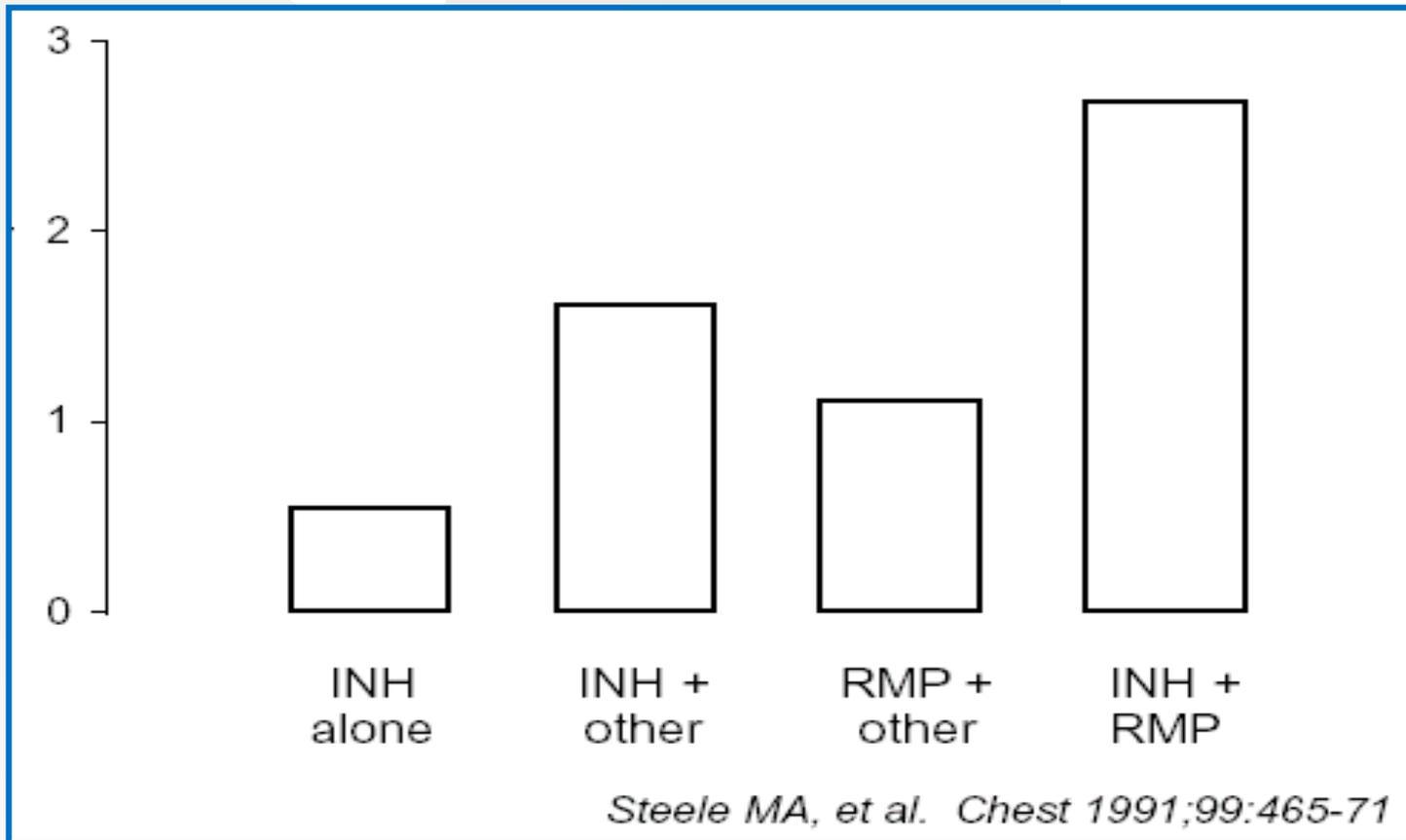
- 1.- **Edad Avanzada**
- 2.- **Malnutricion**
- 3.- **Embarazo o Lactancia**
- 4.- **Alcoholismo**
- 5.- **Insuficiencia Hepática**
- 6.- **Insuficiencia Renal Crónica**
- 7.- **Infeccion VIH**
- 8.- **TB Diseminada y Avanzada**
- 9.- **Atopia**
- 10.- **Anemia**
- 11.- **Diabetes mellitus**
- 12.- **Historia Familiar de RAFA**
- 13.- **Pacientes recibiendo tratamiento anti-TB irregular**
- 14.- **Pacientes recibiendo medicacion para otras enfermedades**

Caminero JA. Guia de la TB para Médicos Especialistas. La Union, 2003

DROGAS	EFECTOS ADVERSOS COMUNES
Isoniacida	Hepatotoxicidad Neurotoxicidad periférica Síndrome “lupus-like” Reacciones de hipersensibilidad
Rifampicina	Reacciones cutáneas Reacciones gastrointestinales Síndrome “flu-like” Hepatotoxicidad Diversas reacciones inmunológicas
Pirazinamida	Hepatotoxicidad Síntomas gastrointestinales Poliartralgias
Etambutol	Neuritis retrobulbar Neuritis periférica Reacciones cutáneas

Meta-Análisis de la Frecuencia de **Hepatitis** Asociada a INH y RIF

% Hepatitis



Evaluación de los pacientes con TB-FR

Línea basal	Frecuencia
Evaluación por el médico	Mensual
Observación e interrogatorio por el trabajador que administra tratamiento	Durante la administración de cada dosis de tratamiento.
Baciloscopías	Mensual
Cultivos	Mensual durante la administración del inyectable y luego cada dos meses.
Radiografía de tórax	Al inicio y cada seis meses
Creatinina y potasio sérico	Mensual durante la fase inyectable, cada tres meses durante la fase de continuación
Pruebas de Función Tiroidea	Cada 6 meses si se administra etionamida/protionamida o PAS, y control mensual de signos o síntomas de hipotiroidismo
Pruebas de Función Hepática	Bimensual cuando se administra Pirazinamida durante periodos prolongados o en pacientes con síntomas (o riesgo) de hepatitis.

Dosis a administrar según peso

Fármacos	< 33 Kg	33 - 50 Kg	51 - 70 Kg	> 70 Kg
Etambutol 400 mg	25 mg/Kg/día	2 a 3 tab.	3 a 4 tab.	4 a 5 tab.
Pirazinamida	30-40 mg/Kg/día	3 a 4 tab.	4 a 5 tab.	5 a 6 tab.
Kanamicina (Vial 1 gr)	15-20 mg/Kg/día	1/2 - 3/4 amp	1 amp	1 amp
Amikacina (Vial 500 mg)	15-20 mg/Kg/día	1 - 1 1/2 amp	2 amp	2 amp
Capreomicina (Vial 1 gr)	15-20 mg/Kg/día	1/2 - 3/4 amp	1 amp	1 amp
Ofloxacino (400 mg)	800 mg	2 tab	2 tab	2 a 3 tab.
Levofloxacino (250 mg)	750 mg	3 tab	3 tab	3 a 4 tab
Protionamida (250 mg)	15-20 mg/Kg/día	2 tab	3 tab	3 a 4 tab.
Cicloserina (250 mg)	15-20 mg/Kg/día	2 tab	3 tab	3 a 4 tab.
PAS (4 gr)	150 mg/Kg/día	2 sobres	2 sobres	3 sobres

¿Cómo administrar el tratamiento?

1. Administrar el inyectable, FPL (Z, E) y quinolona en una sola toma.
2. Pto, Cs y PAS iniciar con dosis escanoladas:
 - a. Ejem. Pto. Dar 250 mg por 3 días. 3 días siguientes 500 mg y completar dosis en 3 días mas.
 - b. Luego agregar Cs con el mismo esquema
 - c. En caso de usar PAS 4 gramos los 3 primeros días y luego completar en los siguientes días.
3. Es conveniente fraccionar dosis de Pto, Cs, PAS

Monitoreo de los efectos adversos

- ⦿ **Debe ser hecho en todo el curso del tratamiento.**
- ⦿ **Observación del paciente diariamente.**
- ⦿ **Monitoreo de efectos adversos debe ser mensual.**
- ⦿ **Se debe informar al paciente acerca de los efectos adversos.**
- ⦿ **Todos ellos deben ser registrados.**

TB MFR RAFA'S

- ⦿ Extrema importancia la detección precoz
 - > Pueden ser severas e incluso comprometer la vida del paciente.
- ⦿ Manejo por médicos especialistas.
- ⦿ Consultar con expertos
- ⦿ Intentar no suprimir el medicamento (en algunos casos es última oportunidad).
- ⦿ Los pacientes presentan dificultades para tolerarlos.

Manejo de efectos adversos

- Enseñar a los pacientes y a los familiares a reconocer los síntomas.
- Evaluar la severidad de la RAFA.
- Verificar dosificación, hacer ajustes.
- Ante una RAFA leve o moderada inicialmente tratar de no suspender los medicamentos.
- Si se presenta una RAFA grave hospitalizar al paciente.

Reinstauración del tratamiento

◎ MANTENER LA CALMA

1. **Fármaco causal**
2. **Determinar necesidad del uso del fármaco**
3. **Medicamentos para reinstauración**
4. **Reintroducción progresiva**
 - **Fármacos menos probables de causar reacción**
 - **Iniciar 1/6 parte de dosis total**
 - **Ir aumentando un sexto cada día**
5. **Reintroducir un fármaco por semana**

RAFA'S LEVES O MODERADAS

- ⦿ Intentar no suprimir el medicamento.
- ⦿ Tratamiento sintomático
- ⦿ Ajuste de dosis
- ⦿ Cambiar horario de fármacos
- ⦿ ¿Suspensión?

RAFA'S GRAVE

- ⦿ Hospitalización urgente
- ⦿ Suspensión del tratamiento
- ⦿ Evaluación durante 2 – 4 semanas.
 - > Exámenes de laboratorio
 - > Mejoría:  Reinstalación del tratamiento.
Desensibilización
 - > Complicación grave o evolución a forma severa de TB
Esquema de tratamiento alternativo
 Fármacos de 2ª línea?
Desensibilización inmediata

Intento de instauración de tratamiento y desensibilización

- **Acuciosa historia clínica, estimar cuál es el posible fármaco.**
- **Exámenes de laboratorio pertinentes.**
- **Determinar si es necesario continuar con el fármaco.**
- **Introducir medicamento a dosis gradual y progresiva**
- **Iniciar con el fármaco menos probablemente implicado en la reacción.**
- **Un fármaco por semana.**
- **Monitoreo por expertos.**

Desensibilización en reacciones alérgicas no anafilácticas

DROGA	DOSIS 1er día	DOSIS 2º día	DOSIS 3er día
H	50 mg	300 mg	300 mg
R	75 mg	300 mg	600 mg
ETIO	125 mg	375 mg	500-750 mg
CICLO	125 mg	250 mg	500-750 mg
Z	250 mg	1 gr	Dosis total
E	100 mg	500 mg	Dosis total
PAS	1 gr	4 gr	6-8 gr
No incluidos en el programa Philadelphia			
AMIKACINA	125 mg	500 mg	Dosis total
CAPREOMICINA	125 mg	500 mg	Dosis total
Fluoroquinolonas	50 mg	200-250 mg	Dosis total

No reiniciar tratamiento

En pacientes que han presentado reacciones severas:

PÚRPURA	HEPATITIS SEVERA
SHOCK ANAFILÁCTICO	DERMATITIS EXFOLIATIVA
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	AGRANULOCITOSIS
HEMÓLISIS	NEURITIS ÓPTICA RETROBULBAR

Estrategias de manejo

- **Piridoxina 200 mg/día.**
- **Antiácidos / Antieméticos.**
- **Analgésicos.**
- **Antidepresivos.**
- **Sustitución de hormonas tiroideas.**
- **Hospitalización al inicio del retratamiento para vigilancia**
- **Contar con medicamentos auxiliares para proporcionar en forma gratuita**

WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update

TABLE 5 Potentially overlapping toxicities of antiretroviral and anti-tuberculosis (TB) drugs (including first-line anti-TB drugs)

Potential toxicity	Antiretroviral drugs	Anti-TB drugs
Peripheral neuropathy	Stavudine, didanosine	Cycloserine, isoniazid, ethambutol, fluoroquinolones, streptomycin, kanamycin, amikacin, capreomycin, viomycin, ethionamide/prothionamide, linezolid
Psychiatric symptoms	Efavirenz	Cycloserine, isoniazid, fluoroquinolones, ethionamide/prothionamide,
Hepatitis	Nevirapine, ritonavir-boosted protease inhibitors, efavirenz, etravirine, maraviroc	Pyrazinamide, isoniazid, rifampin/rifabutin, PAS, ethionamide/prothionamide, fluoroquinolones
Gastro-intestinal intolerance	Zidovudine, protease inhibitors, didanosine	Ethionomide/prothionomide, PAS, pyrazinamide, isoniazid, rifampin, ethambutol, clofazimine
Renal toxicity	Tenofovir, indinavir	Streptomycin, kanamycin, capreomycin, amikacin, viomycin, rifampin
Bone marrow toxicity	Zidovudine	Linezolid, rifampin/rifabutin
Lactic acidosis	Stavudine, didanosine, zidovudine	Linezolid
Stevens–Johnson syndrome	Nevirapine, efavirenz, etravirine	Thioacetazone, cycloserine, linezolid, ethambutol, streptomycin
Arrhythmias/QT prolongation	Atazanavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir	Fluoroquinolones
Rash/pruritus	Nevirapine, efavirenz, etravirine, abacavir	Rifampin/rifabutin, pyrazinamide

PAS: *p*-aminosalicylic acid.

Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis

EMERGENCY UPDATE 2008



TABLE 9.2 Adjustment of antituberculosis medication in renal insufficiency^{ab}

DRUG	CHANGE IN FREQUENCY?	RECOMMENDED DOSE* AND FREQUENCY FOR PATIENTS WITH CREATININE CLEARANCE <30 ml/min OR FOR PATIENTS RECEIVING HAEMODIALYSIS
isoniazid	No change	300 mg once daily, or 900 mg three times per week
rifampicin	No change	600 mg once daily, or 600 mg three times per week
pyrazinamide	Yes	25–35 mg/kg per dose three times per week (not daily)
ethambutol	Yes	15–25 mg/kg per dose three times per week (not daily)
ofloxacin	Yes	600–800 mg per dose three times per week (not daily)
levofloxacin	Yes	750–1000 mg per dose three times per week (not daily)
moxifloxacin	No change	400 mg once daily
cycloserine	Yes	250 mg once daily, or 500 mg/dose three times per week ^d
terizidone	–	Recommendations not available
prothionamide	No change	250–500 mg per dose daily
ethionamide	No change	250–500 mg per dose daily
p-aminosalicylic acid ^e	No change	4 g/dose, twice daily
streptomycin	Yes	12–15 mg/kg per dose two or three times per week (not daily) ^f
capreomycin	Yes	12–15 mg/kg per dose two or three times per week (not daily) ^f
kanamycin	Yes	12–15 mg/kg per dose two or three times per week (not daily) ^f
amikacin	Yes	12–15 mg/kg per dose two or three times per week (not daily) ^g

Reacciones Adversas MENORES

Efectos adversos	Prob. agente responsable	Manejo
Anorexia, náusea, dolor abdominal	Z, R, H	Tx posterior a la ingesta de comidas pequeñas o incluso por la noche. Si los síntomas persisten, y/o hay datos sugestivos de STD referir al paciente
Artralgias	Z	Paracetamol o AINES
Ardor entumecimiento u hormigueo en manos o pies	H	Piridoxina 50 – 75mg/d
Somnolencia	H	Tx por la noche
Sd. Flu-like	R (Fase intermitente)	Tx sintomático Administrar R a diario

Reacciones Adversas MAYORES

Efectos adversos	Prob. agente responsable	Manejo
Rash cutáneo sin o con prurito	Z, R, H, S	SUSPENDER TX
Ataque agudo de gota	Z	SUSPENDER Z
Disminución de agudeza auditiva / Vértigo	S	SUSPENDER S
Ictericia, hepatitis	H, Z, R	SUSPENDER TX
Confusión	H, Z, R	SUSPENDER TX
Alteraciones visuales	E	SUSPENDER E
Shock, purpura, falla renal aguda	R	SUSPENDER R
Falla renal aguda	S	SUSPENDER S

Efectos adversos*

Efecto adverso	DM2 (n=35)	No DM2 (n=31)	p	OR [95% Conf. Interval]
Alt. Psiquiaticas	4	5	0.579	-----
Hipotiroidismo [†]	10	2	0.02	5.8 (1.1 - 31.5)
Nefrotoxicidad	17	6	0.013	3.93 (1.2 - 12.7)
Ototoxicidad	10	7	0.5	-----
Infecciones del acceso venoso	4	3	0.818	-----

*Datos en pacientes MDR y Pre-XDR PTB.

[†]Dos paciente tenia hipotiroidismo desde el inicio del Tx

Hepatotoxicidad por fármacos antituberculosis

- ✓ Es un diagnóstico de exclusión.
- ✓ Se confirma cuando una vez que se suspenden los fármacos, se normalizan las PFH y al volver a administrar el fármaco produce una nueva elevación de las PFH.
- ✓ Es un fenómeno idiosincrático, y por que no está en relación a las propiedades farmacológicas de los medicamentos.
- ✓ Mas frecuente durante los primeros 2 meses de tratamiento

TGO/TGP > 5v
TGO/TGP >3v + síntomas de hepatotoxicidad

SUSPENDER TODO TX

SOLO en algunos casos

Tx temporal con fármacos no hepatotóxicos

Esperar a normalizar las PFH o al menos < 2 veces los basal

Reiniciar etambutol + Rifampicina (ascendente)

Suspender el último fármaco agregado

Si persisten las alteraciones

Valorar esquema modificado con:
Etambutol
Fluoroquinolonas
Aminoglucósidos
Cicloserina

Si se tolera RIF 3-7 días después

Reiniciar Isoniacida (ascendente)

Si recurre la Sx o se alteran las PFH

PFH normales

CONTINUAR TX

En casp de hepatotoxicidad crónica o severa

NO USAR PZA

Reacciones adversas cutáneas

- ✓ No son reacciones predecibles
- ✓ No dependen de la dosis
- ✓ Se desconoce la incidencia
- ✓ 15-20% de las RAFA's antituberculosis
- ✓ Son reacciones variables con diverso grado de gravedad

Exantema maculopapular

- ✓ 95% de los casos
- ✓ Se presente 7-14 d
- ✓ No requiere suspender el Tx
- ✓ Requiere de monitorización



Datos de Alarma

- ✓ Urticaria
- ✓ Bullas en piel
- ✓ Ulceras
- ✓ Purpura palpable
- ✓ Compromiso de mucosas
- ✓ Edema facial
- ✓ Linfadenopatias
- ✓ Fiebre



**SUSPENDER Tx
ANTITB**

Urticaria & Angioedema

- ✓ Habones: Pápulas y placas edematosas, eritematosas o blanquecinas acompañadas de halo eritematoso, pruriginosas



- ✓ Aparece dentro las primeras 36hrs
- ✓ Desaparece rápidamente (24hrs)

Sd. De Hipersensibilidad a drogas

- ✓ Sd. De DRESS
- ✓ Mortalidad hasta 10%
- ✓ Reacción tardía (>3 sem.)
- ✓ Lesiones cutáneas variables
- ✓ Compromiso orgánico



Sd. Steven-Johnson (SJS)

Necrólisis epidérmica tóxica (NET)

- Mismo espectro de la enfermedad
 - **SJS <10% SC**
 - **NET >30% SC**
- Compromiso de mucosas
- Mortalidad hasta 30%



DATOS DE ALARMA:

CONSIDERAR:

CONDUCTA:

SUSPENDER TX

**REACCION
CUTANEA**

- Urticaria
- Edema Facial
- Brocoespasmo

URTICARIA
ANGIOEDEMA
CHOQUE ANAFILACTICO

Valorar enviar a Urgencias

- Adrenalina
- Esteroides
- Antihistaminicos

- Lesiones en diana
- Compromiso de mucosas
- Signo de Nikolsky (+)

SD. DE STEVEN JOHONSON/
NECROLISIS EPIDERMICA
TOXICA

HOSPITALIZACION

- **Cuidados intensivos**
- Esteroides
- Antihistamínicos
- Hidratación

- Eosinofilia
- Linfadenopatias
- Compromiso visceral:
Hepatitis, nefritis

SD. DRESS

HOSPITALIZACION

- Esteroides
- Antihistamínicos

Una vez remitida la reacción:
REINTRODUCCION CONTROLAD DE CADA DROGA POR SEPARADO

Diagnóstico/Tratamiento

REINTRODUCCION CONTROLADA DE CADA DROGA POR SEPARADO

DROGA	Dosis prueba (mg)					
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6
Etambutol (mg)	200	400	600	800	1000	1200
Isoniacida (mg)	50	100	150	200	250	300
Rifampicina (mg)	100	200	300	400	500	600
Pirazinamida (mg)	250	500	750	1000	1250	1500

Conclusiones

- ✓ Las RAFA son frecuentes en el Tx antituberculosis
- ✓ Las RAFA mayores mas frecuentes son la hepatotoxicidad, y las reacciones cutáneas
- ✓ La pirazinamida es el fármaco implicado en la mayoría de los casos
- ✓ Se requiere el manejo adecuado para evitar el abandono y la selección de cepas resistentes
- ✓ Siempre se debe intentar rescatar todos los fármacos de primera línea

Efecto Adverso	Medicamentos Presuntamente Causales
Hipotiroidismo	PAS, Eto/ Pto
Náuseas y vómitos	Eto/ Pto, PAS H E Z
Gastritis	PAS Eto/ Pto

Observaciones
<ol style="list-style-type: none"> 1. Analizar cuidadosamente los antecedentes de hepatitis para determinar los medicamentos más probablemente causales, que se evitarán en tratamientos futuros. 2. Generalmente reversible al interrumpir el medicamento presuntamente causal.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Los antecedentes de diabetes o nefropatía no son una contraindicación para el uso de los medicamentos mencionados aquí, aunque pacientes con esta comorbilidad pueden correr mayor riesgo de presentar insuficiencia renal. 2. La insuficiencia renal puede ser permanente.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Si hay hipopotasemia grave, considere la hospitalización. 2. La amilorida 5-10 mg por día o la espironolactona 25 mg por día pueden reducir las pérdidas de potasio y de magnesio y son útiles en casos refractarios.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Generalmente reversible al interrumpir la administración de E. 2. Existe algún informe de casos de neuritis óptica atribuidos a la estreptomicina.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Los síntomas de arralgia suelen disminuir con el transcurso del tiempo, aun sin intervención. 2. Los niveles de ácido úrico pueden elevarse en los pacientes que toman pizotiamida. En esos casos,

GUÍA PARA LA ATENCIÓN DE PERSONAS CON TUBERCULOSIS RESISTENTE A FÁRMACOS