

**REACCIONES ADVERSAS A
LOS FÁRMACOS
ANTITUBERCULOSOS DE
SEGUNDA LINEA**

Dr. LUIS ALEJANDRO RODRIGUEZ HIDALGO

CONSULTOR CRER

REACCIÓN ADVERSA MEDICAMENTOSA

Es cualquier reacción nociva y no intencionada, que se presenta con dosis normalmente usadas en el hombre con fines de tratamiento, profilaxis o diagnóstico de una enfermedad, o para la modificación de una función biológica.

CLASIFICACIÓN SEGÚN EL TIPO DE REACCIÓN ADVERSA

REACCIONES NEUROLÓGICAS

SEVERAS

(Generalmente
Infrecuentes)

- ❖ Convulsiones
- ❖ Síncope
- ❖ Neuropatía periférica
- ❖ Ototoxicidad
- ❖ Neuritis Óptica

COMUNES

(Generalmente No
Severas)

- ❖ Mareos
- ❖ Cefaleas
- ❖ Cansancio
- ❖ Insomnio

REACCIONES PSIQUIÁTRICAS

SEVERAS

(Generalmente
Infrecuentes)

- ❖ Psicosis
- ❖ Ideación suicida
- ❖ Suicidio

COMUNES

(Generalmente No
Severas)

- ❖ Depresión
- ❖ Irritabilidad
- ❖ Ansiedad

REACCIONES DERMATOLÓGICAS

SEVERAS

(Generalmente Infrecuentes)

- ❖ Stevens-Johnson
- ❖ Dermatitis Exfoliativa
- ❖ Edema Angioneurótico

COMUNES

(Generalmente No Severas)

- ❖ Cambio de color
- ❖ Fotosensibilidad
- ❖ Sequedad de la piel
- ❖ Prurito
- ❖ Acné

REACCIONES ENDOCRINOLÓGICAS

SEVERAS

(Generalmente
Infrecuentes)

- ❖ Hipotiroidismo con o
sin
bocio.

COMUNES

(Generalmente No
Severas)

- ❖ Hiperglicemia.
- ❖ Ginecomastia.

REACCIONES GASTROINTESTINALES

SEVERAS

(Generalmente Infrecuentes)

- ❖ Úlceras
- ❖ Hepatitis
- ❖ Ileo paralítico

COMUNES

(Generalmente No Severas)

- ❖ Náuseas
- ❖ Vómitos
- ❖ Diarrea
- ❖ Gastritis
- ❖ Síndrome dispéptico

ALTERACIONES ELECTROLÍTICAS

❖ Hipokalemia

❖ Hipomagnesemia

OTRAS REACCIONES

SEVERAS

(Generalmente Infrecuentes)

- ❖ Insuficiencia renal

COMUNES

(Generalmente No Severas)

- ❖ Artralgia
- ❖ Mialgia
- ❖ Tendinitis

REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS

EXPERIENCIA NACIONAL

(n=60)

- ❖ Edad Promedio : 30.4 (± 12.0) años
- ❖ Género : Masculino : 51.7 % Femenino: 48.3 %
- ❖ Tiempo Promedio de Tratamiento : 18.1 (± 6.4) meses
(mínimo seis meses de tratamiento)
- ❖ Enfermedades Basales Concomitantes: 21.7 %
- ❖ Resistencia Documentada Promedio : a 5.5 fármacos

REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS EXPERIENCIA NACIONAL

- ❖ Número De Medicamentos Prescritos: 7.8 (± 1.7)
- ❖ Tiempo de Aplicación del Inyectable: 14 (± 8.3)
meses
- ❖ Uso Concomitante de 2 Inyectables : 5 %

REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS

EXPERIENCIA NACIONAL

FÁRMACOS ANTITUBERCULOSAS (%)

■ H :	41.7	■ CS:	100.0
■ R :	5.0	■ ETHIO :	81.7
■ Z :	38.0	■ CPX:	88.3
■ E :	28.0	■ OFX :	11.7
■ S :	38.0	■ SPX :	15.0
■ K M:	36.7	■ AMX:	63.3
■ CM :	70.0	■ CLR :	5.0
■ AMK:	13.3	■ CFZ:	45.0
■ PAS :	95.0	■ RFB:	1.7
		■ THZ:	1.7

REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS

EXPERIENCIA NACIONAL

EXÁMENES AUXILIARES BASALES

- Hemograma completo
- Electrolitos
- Pruebas Hepáticas
- Urea y Creatinina
- VDRL
- HIV ELISA
- Audiometría
- Evaluación psiquiátrica

REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS

EXPERIENCIA NACIONAL

SEGUIMIENTO

De Electrolitos (Na y K)

➡ Basal normal : Control cada 3
meses

➡ Basal disminuido : Reposición y
control

mensual

REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS

EXPERIENCIA NACIONAL

SEGUIMIENTO

- ➡ **Pruebas Hepáticas, Urea y Creatinina :** **cada 6 meses**
(cada 3 meses en > 50 años o con enfermedades concomitantes)
- ➡ **TSH :** **A los 6 meses o con cuadro clínico de hipotiroidismo**
- ➡ **Evaluación adicional en cualquier momento, según el cuadro clínico**

EFFECTOS ADVERSOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- ➡ Cefalea severa y Convulsiones : 5 pacientes (8.3 %)
- ➡ Agentes Etiológico Probables: CS, H, Fluorquinolonas.
- ➡ Tiempo de Presentación : 6.4 meses de tratamiento
- ➡ Estrategias de Manejo:
 - ❖ Anti-convulsivantes
 - ❖ Corrección de otras posibles causas
 - ❖ Disminución de las dosis del agente etiológico probable
 - ❖ Analgésicos

EFECTOS ADVERSOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

- Neuropatía Periférica : 12 pacientes (20 %)
- Agentes Etiológicos Probables: AG, CM, H, ETHIO, Fluorquinolonas, CS, E
- Tiempo de Presentación: 9 meses de tratamiento
- Estrategias de Manejo:
 - ❖ Antidepresivos Triciclicos
 - ❖ Terapia Física
 - ❖ Corrección de otras causas posibles (DM, alcoholismo, HIV, etc.)
 - ❖ Cambiar el aminoglucosido a CM
 - ❖ Disminución de las dosis o suspensión del agente etiológico probable

OTOTOXICIDAD

- ➡ Hipoacusia moderada a severa : Cuatro pacientes (6.7%)
- ➡ Agentes Etiológicos Probables : AG, CM , CLR
- ➡ Tiempo de Presentación : 13.8 meses de tratamiento
- ➡ Estrategias de Manejo:
 - ❖ Cambio del medicamento parenteral a CM
 - ❖ Disminución de la dosis o suspensión del agente etiológico probable

PSICOSIS

- Síntomas sicóticos : 6 pacientes (10%)
- Agentes Etiológicos Probables : CS, FQ, H, ETHIO
- Tiempo de Presentación : 3 meses de tratamiento
- Estrategias de Manejo:
 - ❖ Terapia Antipsicótica (el 50% lo requirió durante todo el tratamiento)
 - ❖ Disminución de la dosis de CS
 - ❖ Suspensión de la CS por cortos periodos de tiempo
 - ❖ Suspensión de otros medicamentos no anti-TB implicados

DEPRESIÓN

- ➡ Síntomas Depresivos (basal normal) : once pacientes (18.3%)
- ➡ Depresión Basal : 23 pacientes
- ➡ Nueve (39.1%) de los 23 con depresión basal mejoraron sus síntomas depresivos durante el tratamiento
- ➡ Agentes Etiológicos Probables : Las circunstancias socioeconómicas desfavorables, estigmatización de la enfermedad, CS, etc.
- ➡ Estrategias de Manejo:
 - ❖ Corrección de los estresores socioeconómicos (cuando era posible)
 - ❖ Terapia Individual o de Grupo
 - ❖ Medicación Antidepresiva

HIPOTIROIDISMO

- ➡ Síntomas de Hipopotiroidismo : 6 pacientes (10 %)
- ➡ Agentes Etiológicos : ETHIO, PAS
- ➡ Tiempo de Presentación: 10.8 m. de tratamiento
- ➡ Estrategias de Manejo:
 - ❖ Levo-tiroxina (reacción adversa tratable durante la terapia anti-TBC y reversible cuando se suspende el agente etiológico)

EFECTOS ADVERSOS GASTROINTESTINALES

- ☞ Náuseas y vómitos : frecuentes durante los primeros meses de tratamiento anti-TBC.
 - ☞ Agentes Etiológicos Probables : PAS, ETHIO, H, E, CFZ, Z
 - ☞ Estrategias de Manejo :
 - ❖ Terapia Sintomática : antieméticos, anti-ácidos, sales de rehidratación oral
 - ❖ Fraccionamiento de las dosis
 - ❖ Disminución de las dosis o suspensión de PAS y/o Ethio
- ETHIO (en 2 pacientes [4.1%] se suspendio el PAS o por vómitos severos).

HEPATITIS

- ➡ **Hepatitis Medicamentosa :** 1 paciente (1.7 %)
- ➡ **Tiempo de Presentación :** 4 m. de tratamiento
- ➡ **Estrategias de Manejo :**
 - ❖ **Suspensión del Esquema de Tratamiento**
 - ❖ **Identificación de Agente Etiológico (RETO)**
 - ❖ **Agente Etiológico : Se identificó a la Pirazinamida**
(30mg/Kg)
 - ❖ **Se reinició la Pirazinamida con 15 mg/Kg .**

INSUFICIENCIA RENAL

➡ Insuficiencia Renal : 2 pacientes (3.3 %)

➡ Agentes Etiológicos Probables : AG y CM

➡ Tiempo de Presentación : 12.5 m. de tratamiento

➡ Estrategias de Manejo :

- ❖ Suspensión del agente etiológico probable

- ❖ Los 2 tenían condiciones co-mórbidas. Uno falleció por Sepsis

EFFECTOS ADVERSOS MÚSCULO-ESQUELÉTICOS

➔ Poliartralgias : 4 pacientes (6.7 %)

➔ Agentes Etiológicos probables : Z, FQ, ETHIO

➔ Tiempo de Presentación: 7.8 m. de tratamiento

➔ Estrategias de Manejo:

- ❖ Anti-inflamatorios no esteroideos o analgésicos comunes

- ❖ Terapia Física

- ❖ Disminución de la dosis de Pirazinamida

EFECTOS ADVERSOS DERMATOLÓGICOS

➡ Piel bronceada : 25 pacientes
(42 %)

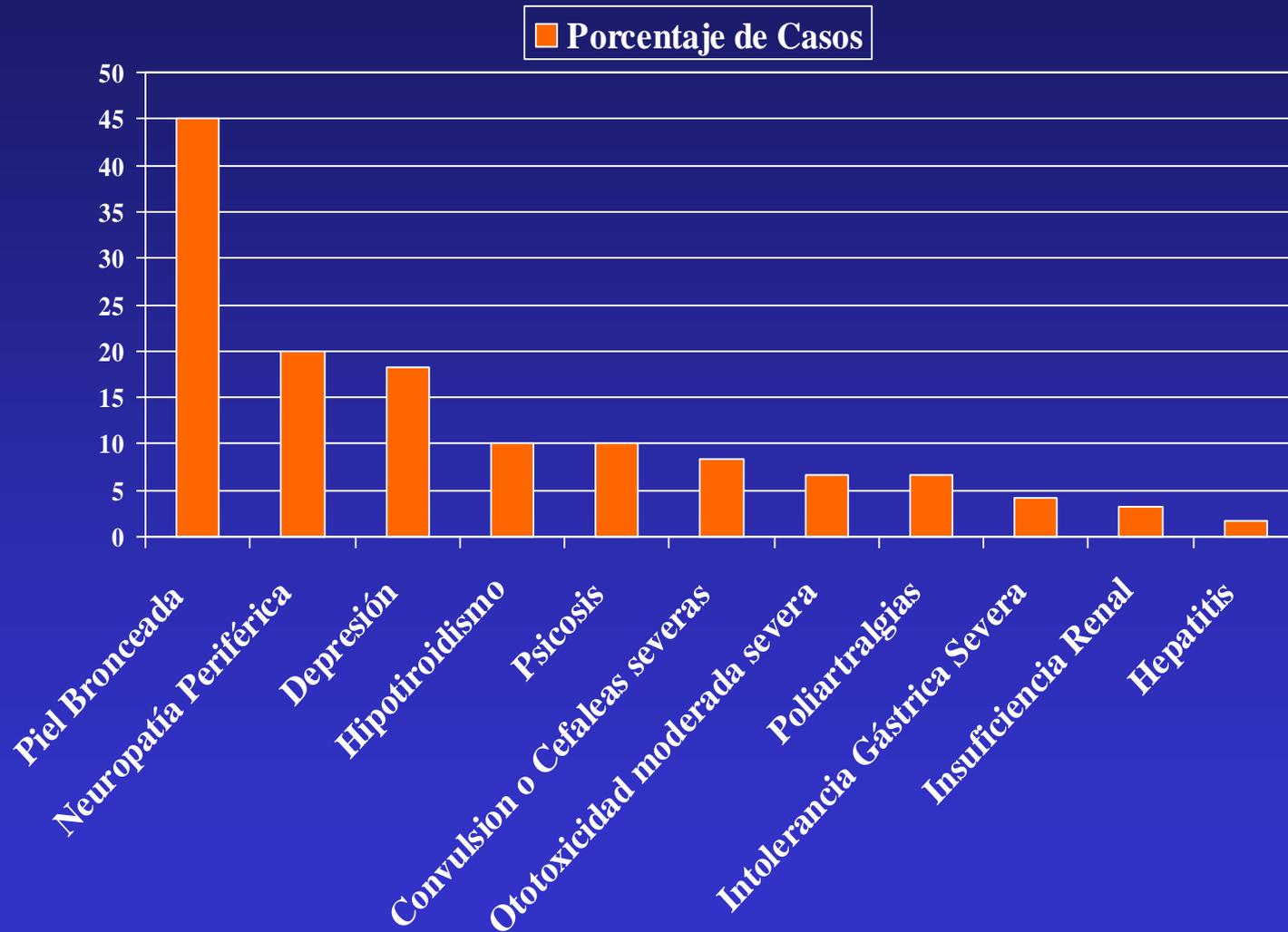
➡ Agente Etiológico : CFZ

➡ Fotosensibilidad : 2 pacientes
(3 %)

➡ Agente Etiológico :
Esfarfloxacina

RESUMEN DE LAS REACCIONES ADVERSAS

(N=60)



CONCLUSIONES

- ➡ Los medicamentos de segunda línea son, relativamente, bien tolerados.
- ➡ Las reacciones adversas medicamentosas NO constituyen una contraindicación para una adecuada terapia contra la TB-MDR.
- ➡ El manejo agresivo de las reacciones adversas es un componente central del DOTS-Plus.
- ➡ Sólo excepcionalmente es necesario suspender todo el tratamiento o alguno de los medicamentos.

ALTERACIONES HIDROELECTROLITICAS EN TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE

**Curso Taller Intermedio Teórico-Práctico de Tuberculosis
Multidrogorresistente**

MOQUEGUA / TACNA – MAYO 2007

ALTERACIONES HIDROELECTROLITICAS EN TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE

TIPOS

Hipokalemia

Hipomagnesemia

ALTERACIONES HIDROELECTROLITICAS EN TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE

CAUSAS

- 1. Enfermedad crónica de fondo : Tuberculosis**

ALTERACIONES HIDROELECTROLITICAS EN TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE

CAUSAS

2.- Vómitos y diarreas secundarias a una RAFA

FARMACOS DE PRIMERA LÍNEA

FARMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

FARMACOS DE PRIMERA LÍNEA		FARMACOS DE SEGUNDA LÍNEA	
Isoniazida	INYECTABLES Estreptomicina	Kanamicina	Cicloserina
Rifampicina		Amikacina	PAS
Pirazinamida		Capreomicina	Ethionamida
Ethambutol			Prothionamida
			Amoxicilina - A.Clavulánico
		Ciprofloxacina	Rifabutina
		Ofloxacina	Claritromicina
		Levofloxacina	Clofazimina
		Moxifloxacino	



ALTERACIONES HIDROELECTROLITICAS EN TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE

CAUSAS

- 3.- Pérdida renal de K y Mg por un Hiperaldosteronismo Secundario inducido por Aminoglicósidos y por Capreomicina**

DURACION DEL TRATAMIENTO DE LA TB-MDR

Del inyectable:

hasta tener 6 cultivos BK (-) mensuales consecutivos

De los otros medicamentos :

hasta tener de 18 a 24 cultivos BK (-) post-conversión



ALTERACIONES HIDROELECTROLITICAS EN TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE

FRECUENCIA

Aminoglicósidos:	4.5 %
Capreomicina:	4 – 15 %
Presentación :	5to. Mes

ALTERACIONES HIDROELECTROLITICAS EN TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE

DEFINICIONES

Hipokalemia : K < 3.5 mEq/L
Hipomagnesemia : Mg < 1.5 mEq/L

ALTERACIONES HIDROELECTROLITICAS EN TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE

CUADRO CLINICO

Fatigabilidad	Mialgias	Calambres	Parestesias
Naúseas	Irritabilidad	Confusión	Somnolencia
Tetania	Convulsiones	Arritmias cardíacas letales	

ALTERACIONES HIDROELECTROLITICAS EN TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE

MANEJO

- 1.- Monitorización periódica mensual**
- 2.- Tratar las causas subyacentes**

ALTERACIONES HIDROELECTROLITICAS EN TUBERCULOSIS MULTIDROGORRESISTENTE

MANEJO

3.- Reposición de K y Mg

- ☐ Corregir ambos: K y Mg
- ☐ Es posible corregir sin discontinuar AG o CM
- ☐ Suspender medicamento que prolonge Q-T

REPOSICION DE POTASIO

Potassium level meq/L	Quantity of KCl	When to do next control (sooner if pt has vomiting or diarrhea)
4.0 or more	None	Monthly
3.7 – 4.0	None	Monthly
3.4 – 3.6	20 - 40 meq	Monthly
3.0 – 3.3	60 meq	Two weeks
2.7 – 2.9	80 meq	One week
2.4 – 2.6	80-120 meq	1 – 6 days
2.0 – 2.3	60 meq IV and 80 meq PO	Every 6 to 24 hrs
<2.0	60 meq IV and 100 meq PO	Every 6 hrs with aggressive IV replacement. Consider holding injectable until >2.4

REPOSICION DE MAGNESIO

Magnesium level meq/L	Quantity of mg (total daily dose)	When to do next control
1.5 or more	None	Monthly
1.1 – 1.4	1000 mg – 1200 mg	Monthly
0.8 – 1.0	2000 mg (consider IM)	1–2 weeks
<0.8	3000 mg – 6000 mg (give IV or IM)	1–6 days