

El valor de una cosa consiste muchas veces, no en lo que se gana al adquirirla, sino en lo que se haga por obtenerla, en lo que cuesta. Lo que es, no deviene, no se hace, y lo que deviene o se hace, no es. Es necesario que ahí haya una apariencia, un engaño, como resultado del cual no podemos percibir el ser...

Friedrich Nietzsche.



A mis padres, con respeto.

INDICE

1. Resumen	1
2. Abstract	2
3. Introducción	3
4. Materiales y métodos	4
5. Técnica, instrumentos y materiales de verificación	5
6. Campo de verificación	5
7. Estrategia de recolección de datos	7
8. Resultados	9
9. Discusión y comentarios	34
10. Conclusiones y recomendaciones	37
11. Bibliografía	40
12. Anexos	43
13. Proyecto de tesis	
Preámbulo	1
Planteamiento teórico	2
Marco conceptual	6
Análisis de antecedentes investigativos	38
Objetivos	40
Planteamiento operacional	41
Cronograma de trabajo	43
Referencias bibliográficas	44
Ficha de recolección de datos	46

RESUMEN

La tuberculosis ha sido y es una de las enfermedades más comunes de la humanidad, que tiene sus propias complicaciones, pero, existen también efectos adversos graves debidos al tratamiento antituberculoso.

El objetivo de este trabajo fue, el de evaluar las características de dichas reacciones adversas inducidas por medicamentos antituberculosos en pacientes hospitalizados del servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado, durante el periodo de dos años.

Entraron en el estudio todos los pacientes hospitalizados en el servicio de Neumología de dicho hospital, que recibían tratamiento antituberculoso y que tenían diagnóstico de egreso de reacción adversa a fármacos antituberculosos (RAFA). Se revisaron las historias clínicas de los pacientes y se recolectó la información en la ficha elaborada para ello, procediendo posteriormente a la elaboración de la base de datos para su posterior procesamiento estadístico.

Durante el periodo de estudio, se tomaron en cuenta a 56 pacientes según los criterios de inclusión; de ellos se encuentra un predominio de RAFA en el sexo masculino (66,07%) y en personas jóvenes entre los 15 y 24 años (37,50%), cuyo principal factor de riesgo es la desnutrición (41,17%). En cuanto a las características clínicas de los pacientes con RAFA, se muestra que dentro de los sistemas afectados predomina el sistema tegumentario con 67,85%, cuyos principales síntomas son el prurito y el exantema, de aparición temprana en la primera semana en 48,22%.

Los medicamentos antituberculosos causan significativos efectos adversos tanto en cantidad como en gravedad, conduciendo a hospitalización, prolongación de la estancia e incluso la muerte. Se necesita prestar más atención para prevenir estas reacciones.

ABSTRACT

Tuberculosis has been one of the most common diseases of human communities, it has their own complications but there are some serious adverse reactions due to Anti-tuberculosis drug therapy.

Objectives in this journal was to assess characteristics of these adverse drug reactions induced by Anti-tuberculosis drugs in patients from Neumology service at Honorio Delgado Espinoza Hospital for a period of two years.

All patients admitted to Neumology service at Honorio Delgado Hospital who receive Anti-tuberculosis drugs and who had the final diagnostic of adverse drug reaction induced by Anti-tuberculosis entered to the study. Medical history were read over to collect information to create a data and get a statistical processing.

During the study period, 56 patients were included, of them 66,07% with adverse drug reaction induced by Anti-tuberculosis were men, and 37,56% were young people between 15 to 34 years old, who had undernourishment as principal risk factor (41,17%). Skin was the most affected system related to clinical characteristics (67,85%), itchy and exantema were the principal symptoms on the first week (48,22%)

There are serious adverse reactions due to Anti-tuberculosis drug therapy, producing longer hospitalizations, even death. It needs to get attention to prevent these reactions.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis a pesar de ser una enfermedad tan antigua, continua siendo una de las principales causas de gran morbi-mortalidad para todo el planeta, en pocas enfermedades es posible documentar su estrecha relación con la historia de la propia humanidad, quizá la primera “cita bibliográfica” que podemos hallar en relación a ella se encuentre en libros del antiguo testamento, donde se hace referencia a la enfermedad consuntiva que afectó al pueblo judío durante su estancia en Egipto, tradicional zona de gran prevalencia de tuberculosis.

El Perú no es ajeno a ello, encontrándose una gran prevalencia de la enfermedad, principalmente por las características socioeconómicas de nuestro país. En la actualidad de cuenta con un programa nacional contra la tuberculosis, que tiene un sistema de vigilancia para RAFAs que aun no ha sido del todo “incorporado” en todos los servicios de salud.

El presente trabajo pretende contribuir al mejor control y seguimiento, en base a la descripción de las RAFAs, dando a conocer los principales grupos de riesgo y la existencia de RAFAs severas tales como la hipersensibilidad o hepatitis medicamentosa que pudiera explicar los decesos, de una enfermedad que no debería producir muertes

Las RAFAs pueden ser causa directa de abandono de tratamiento, condicionando la aparición de cepas MDR.



CAPÍTULO I

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación:

1.1. Técnica: La técnica que se utilizó para realizar el presente trabajo de investigación es la técnica observacional indirecta, debido a que se realizó una revisión documental de historias clínicas de pacientes hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, donde se consigna información sobre su atención por reacción adversa a fármacos antituberculosos.

1.2. Instrumentos: El instrumento que se utilizó es la ficha de recolección de datos (Anexo 02), que no requirió de validación por su característica de uso.

1.3. Materiales:

- Ficha de recolección de datos
- Materiales de escritorio
- Computador personal con software de procesamiento de textos, procesamiento estadístico y base de datos.

2. Campo de verificación:

2.1. Ubicación espacial:

El estudio se realizó en el servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, el cual se encuentra situado en la Av. Daniel Alcides Carrión 506 del distrito, provincia y región de Arequipa.

2.2. Ubicación temporal:

El estudio se realizó en forma histórica, durante el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2011 hasta el 31 de diciembre del 2012.

2.3. Unidades de estudio:

a. Población:

Pacientes hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa, con el diagnóstico de egreso de reacción adversa a fármacos antituberculosos, durante el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2011 hasta el 31 de diciembre del 2012.

b. Muestra:

No se consideró un tamaño muestral, pues se tomó en cuenta la totalidad de pacientes que fueron atendidos en hospitalización del servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, durante el periodo ya mencionado, teniendo en cuenta ciertos criterios de selección.

c. Criterios de selección:

- Criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico de egreso de reacción adversa a fármacos antituberculosos, que fueron hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa, durante el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2011 hasta el 31 de diciembre del 2012.

- Criterios de exclusión:

Historias clínicas incompletas y/o extraviadas.

Gracias a ello, la muestra estuvo conformada por 56 pacientes, que cumplieron los criterios de inclusión.

3. Tipo de investigación:

Es un estudio descriptivo, transversal

4. Estrategia de recolección de datos:

4.1. Organización:

Una vez aprobado el proyecto de investigación, se procede a hacer las coordinaciones necesarias con el personal correspondiente del Hospital Honorio Delgado y del Servicio de Neumología, para proceder a revisar el libro de ingresos y egresos, para identificar a la población, obtener los datos, nombre y número de historia clínica de los pacientes hospitalizados con el diagnósticos de RAFA, durante el periodo de estudio

Posteriormente se realiza la búsqueda de historias clínicas en los archivos del hospital y se seleccionan los casos que cumplen con los criterios de inclusión, y recoger la información necesaria según la ficha de recolección de datos (Anexo 02).

Una vez concluida la recolección de datos, éstos fueron organizados en una base de datos para su posterior análisis e interpretación.

4.2. Validación de instrumentos:

No se requiere por tratarse de una ficha de recolección de datos.

4.3. Criterios para manejo de resultados:

a. Plan de procesamiento:

Los datos registrados en el anexo 02, fueron codificados y tabulados para su análisis e interpretación.

b. Plan de clasificación:

Se empleó una matriz de sistematización de datos en el programa Microsoft Excel 2010.

c. Plan de conteo:

El conteo de los datos fue electrónico, en base a la matriz diseñada en la hoja de cálculo.

d. Plan de análisis:

Se empleó estadística descriptiva con distribución de frecuencias (absolutas y relativas), medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (rango, desviación estándar) para variables continuas; las variables categóricas se presentan como proporciones. Se empleó para el procesamiento de datos el programa Microsoft Excel 2010.





**EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE REACCIONES ADVERSAS
A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFAs) EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA, 2011 – 2012**

Tabla 1

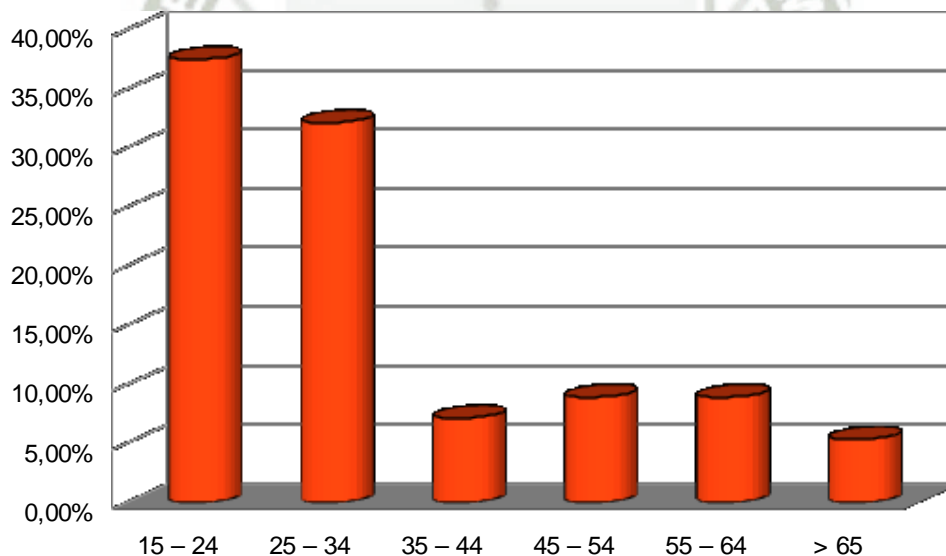
Distribución de pacientes según edad

EDAD	NÚMERO	PORCENTAJE
15 – 24	21	37,50%
25 – 34	18	32,14%
35 – 44	4	7,14%
45 – 54	5	8,92%
55 – 64	5	8,92%
> 65	3	5,35%
TOTAL	56	100,00%

**EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE REACCIONES ADVERSAS
A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFAs) EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA, 2011 – 2012**

Gráfico 1

Distribución de pacientes según edad



**EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE REACCIONES ADVERSAS
A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFAs) EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA, 2011 – 2012**

Tabla 2

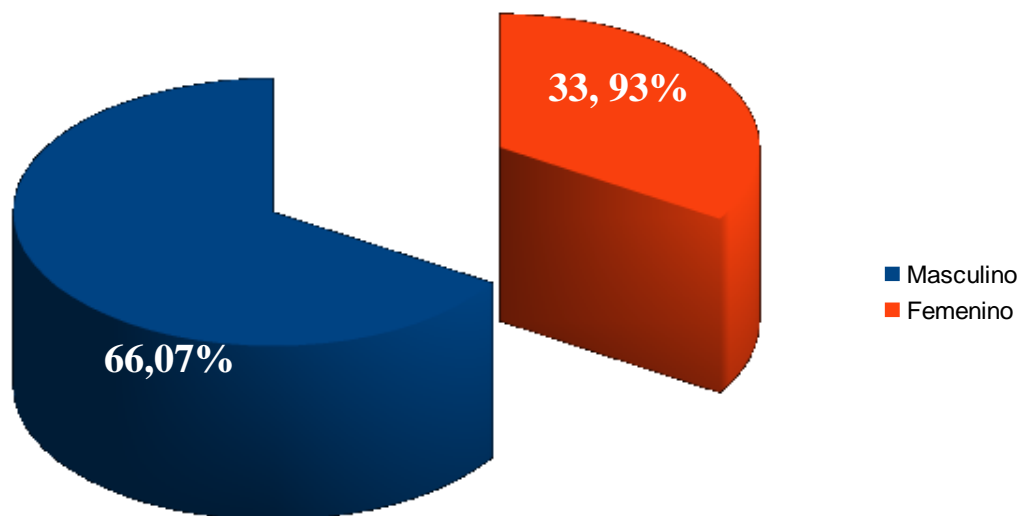
Distribución de pacientes según sexo

<i>Sexo</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentaje</i>
Masculino	37	66,07%
Femenino	19	33,93%
TOTAL	56	100,00%

**EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE REACCIONES ADVERSAS
A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFAs) EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA, 2011 – 2012**

Gráfico 2

Distribución de pacientes según sexo



**EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE REACCIONES ADVERSAS
A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFAs) EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA, 2011 – 2012**

Tabla 3

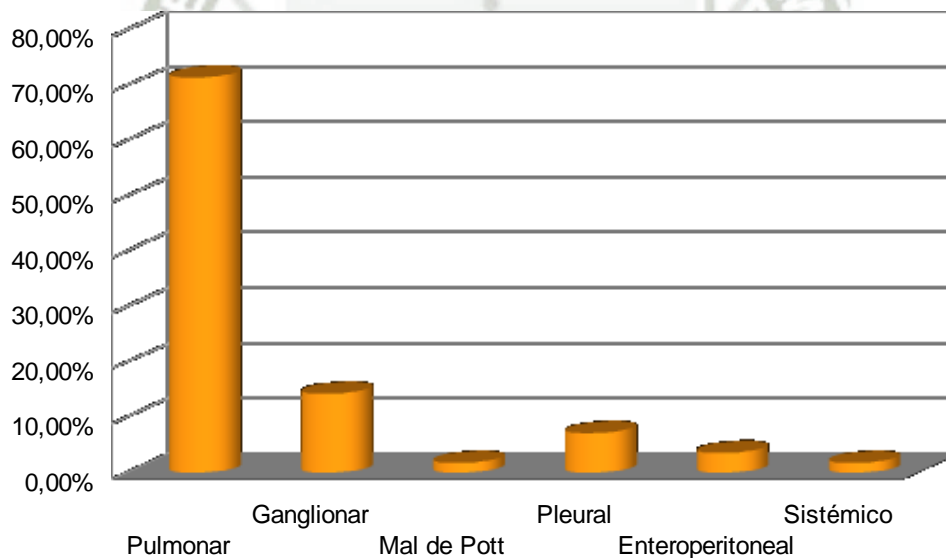
Distribución de pacientes según tipo de tuberculosis

<i>Tipo de TBC</i>	<i>N°</i>	<i>%</i>
Pulmonar	40	71,42%
Ganglionar	8	14,28%
Mal de Pott	1	1,78%
Pleural	4	7,15%
Enteroperitoneal	2	3,58%
Sistémico	1	1,78%
TOTAL	56	100,00%

**EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE REACCIONES ADVERSAS
A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFAs) EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA, 2011 – 2012**

Gráfico 3

Distribución de pacientes según tipo de tuberculosis



**EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE REACCIONES ADVERSAS
A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFAs) EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA, 2011 – 2012**

Tabla 4

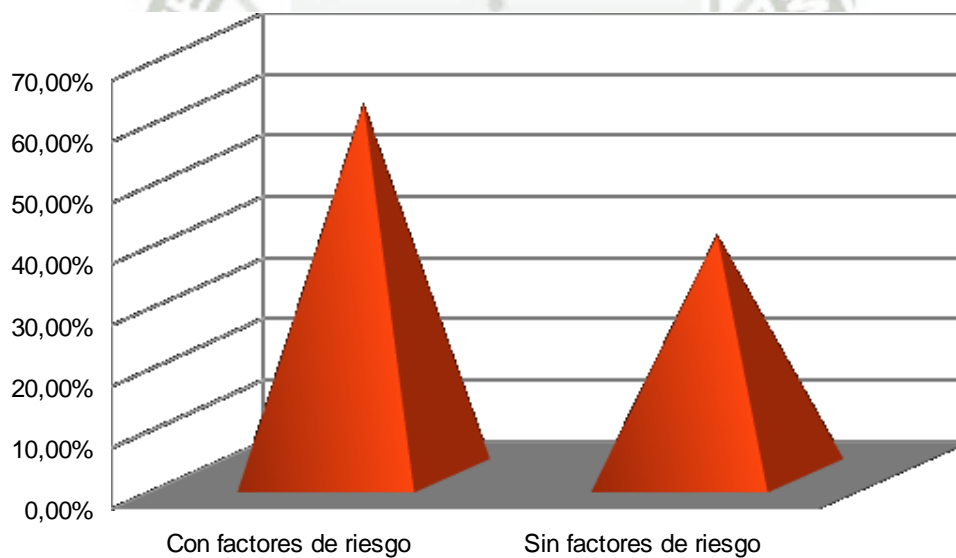
Distribución de pacientes según factores de riesgo

<i>Factores de riesgo</i>	<i>N°</i>	<i>%</i>
Con factores de riesgo	34	60,71%
Sin factores de riesgo	22	39,29%
TOTAL	56	100,00%

**EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE REACCIONES ADVERSAS
A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFAs) EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA, 2011 – 2012**

Gráfico 4

Distribución de pacientes según factores de riesgo



**EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE REACCIONES ADVERSAS
A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFAs) EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA, 2011 – 2012**

Tabla 5

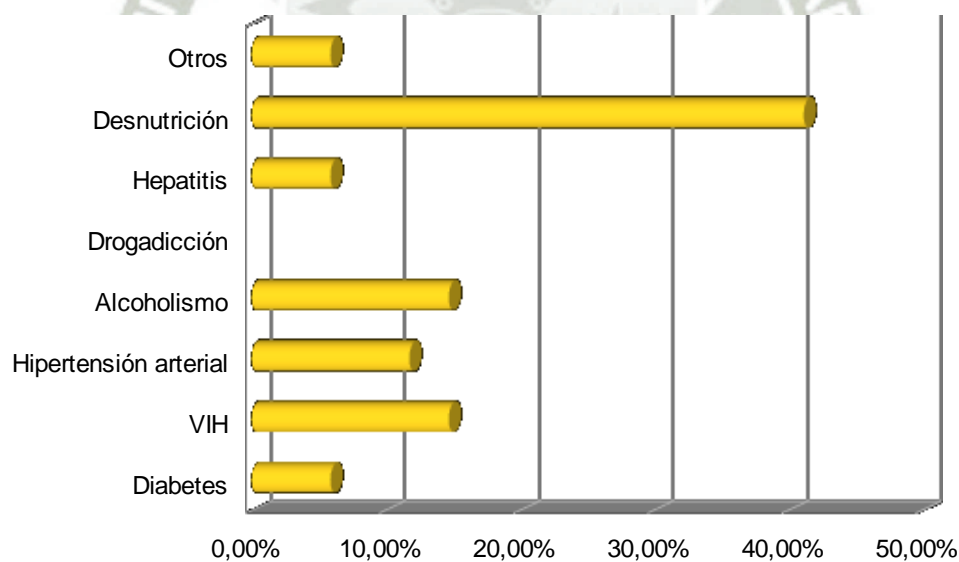
Distribución de comorbilidades de pacientes con RAFA

<i>Comorbilidad</i>	<i>N°</i>	<i>%</i>
Diabetes	2	5,88%
VIH	5	14,70%
Hipertensión arterial	4	11,76%
Alcoholismo	5	14,70%
Drogadicción	0	0,00%
Hepatitis	2	5,88%
Desnutrición	14	41,17%
Otros	2	5,88%
TOTAL	34	100,00%

**EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE REACCIONES ADVERSAS
A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFAs) EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA, 2011 – 2012**

Gráfico 5

Distribución de comorbilidades de pacientes con RAFA



**EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE REACCIONES ADVERSAS
A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFAs) EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA, 2011 – 2012**

Tabla 6

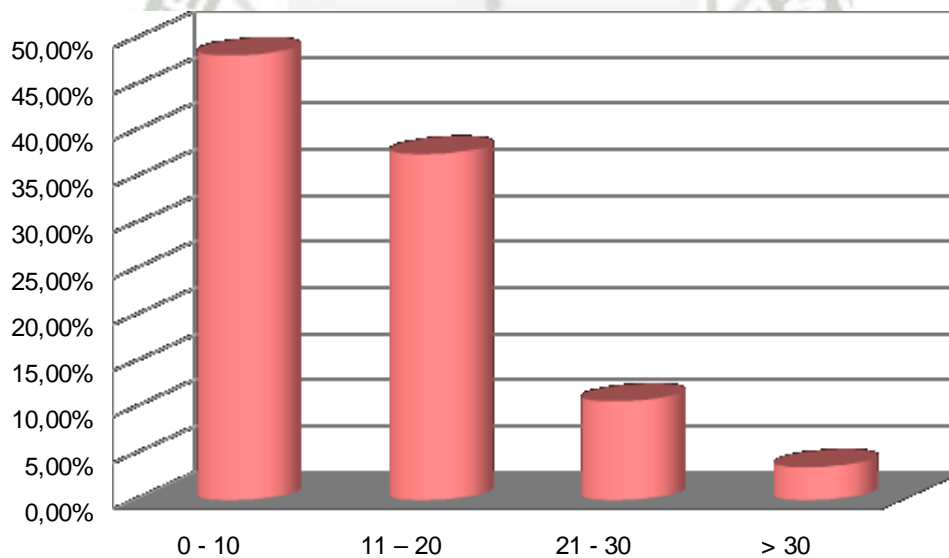
Distribución de pacientes según días de tratamiento

<i>Días de tratamiento</i>	<i>N°</i>	<i>%</i>
0 - 10	27	48,22%
11 - 20	21	37,50%
21 - 30	6	10,71%
> 30	2	3,57%
TOTAL	56	100,00%

**EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE REACCIONES ADVERSAS
A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFAs) EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA, 2011 – 2012**

Gráfico 6

Distribución de pacientes según días de tratamiento



**EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE REACCIONES ADVERSAS
A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFAs) EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA, 2011 – 2012**

Tabla 7

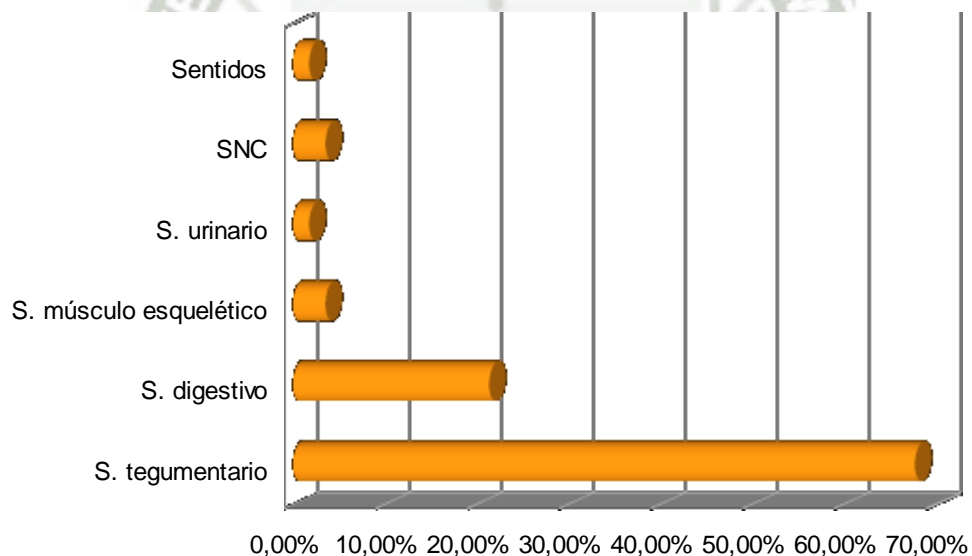
Distribución de sistemas afectados por RAFA

<i>Sistema afectado</i>	<i>N°</i>	<i>Síntomas</i>	<i>%</i>
S. tegumentario	38	Prurito, exantema	67,85%
S. digestivo	12	Vómitos, ictericia	21,43%
S. músculo esquelético	2	Artralgias	3,57%
S. urinario	1	IRA	1,79%
S. nervioso	2	Cefalea, neuropatía	3,57%
Sentidos	1	Vértigo	1,79%
TOTAL	56		100,00%

**EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE REACCIONES ADVERSAS
A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFAs) EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA, 2011 – 2012**

Gráfico 7

Distribución de sistemas afectados por RAFA



**EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE REACCIONES ADVERSAS
A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFAs) EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA, 2011 – 2012**

Tabla 8

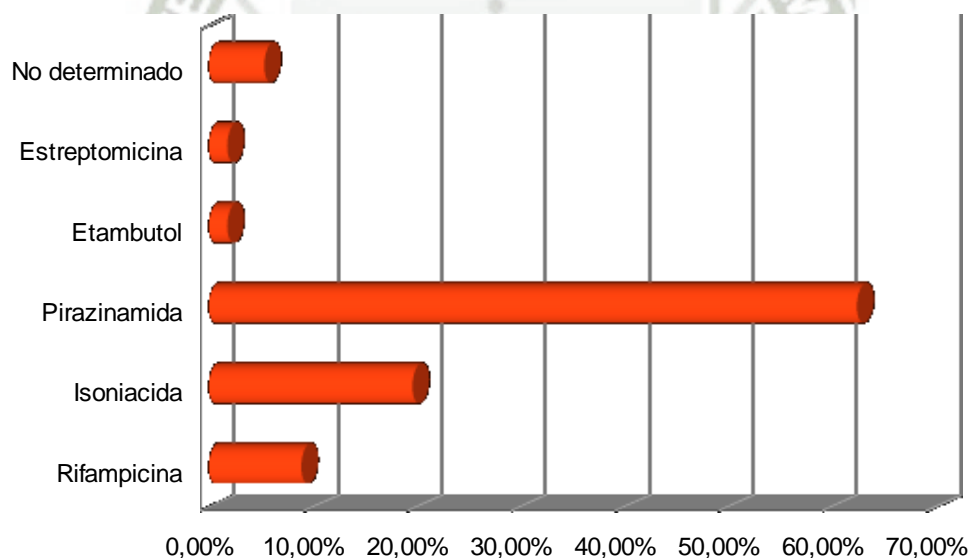
Distribución según medicamento implicado

<i>Medicamento</i>	<i>N°</i>	<i>%</i>
Rifampicina	5	8,92%
Isoniacida	11	19,64%
Pirazinamida	35	62,50%
Etambutol	1	1,78%
Estreptomicina	1	1,78%
No determinado	3	5,35%
TOTAL	56	100,00%

**EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE REACCIONES ADVERSAS
A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFAs) EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA, 2011 – 2012**

Gráfico 8

Distribución según medicamento implicado



**EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE REACCIONES ADVERSAS
A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFAs) EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA, 2011 – 2012**

Tabla 9

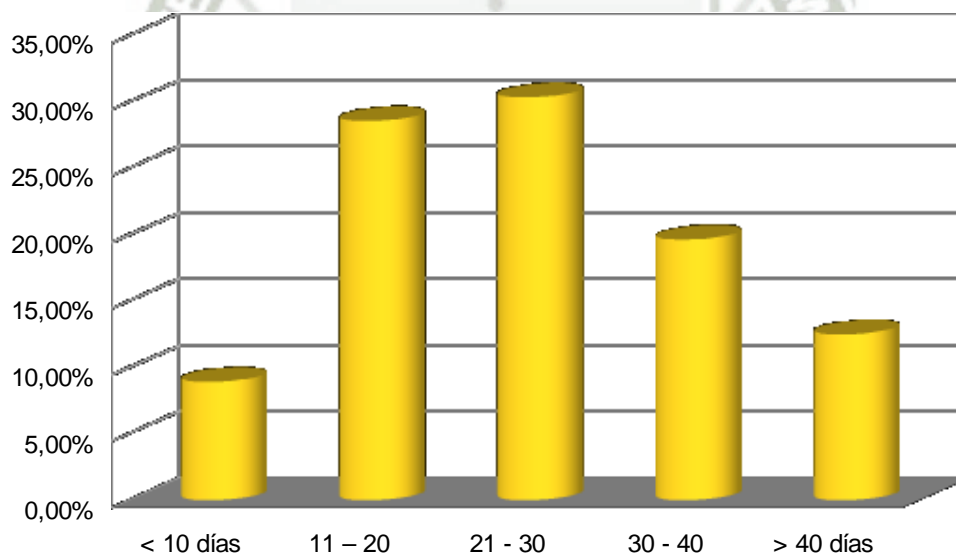
Distribución de pacientes según tiempo de hospitalización

<i>Días de hospitalización</i>	<i>N°</i>	<i>%</i>
< 10 días	5	8,92%
11 - 20	16	28,57%
21 - 30	17	30,35%
30 - 40	11	19,64%
> 40 días	7	12,50%
TOTAL	56	100,00%

**EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE REACCIONES ADVERSAS
A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFAs) EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA, 2011 – 2012**

Gráfico 9

Distribución de pacientes según tiempo de hospitalización



**EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE REACCIONES ADVERSAS
A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFA_s) EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA, 2011 – 2012**

Tabla 10

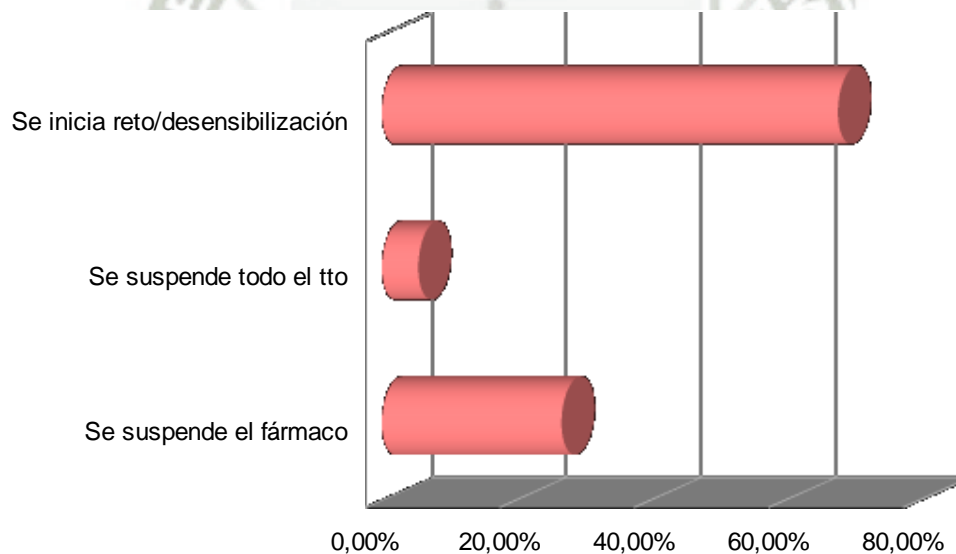
Distribución de pacientes según manejo de RAFA

<i>Manejo de RAFA</i>	<i>N°</i>	<i>%</i>
Se suspende el fármaco	15	26,73%
Se suspende todo el tto	3	5,42%
Se inicia reto/desensibilización	38	67,85%
TOTAL	56	100,00%

**EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE REACCIONES ADVERSAS
A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFA_s) EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA, 2011 – 2012**

Gráfico 10

Distribución de pacientes según manejo de RAFA



**EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE REACCIONES ADVERSAS
A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFAs) EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA, 2011 – 2012**

Tabla 11

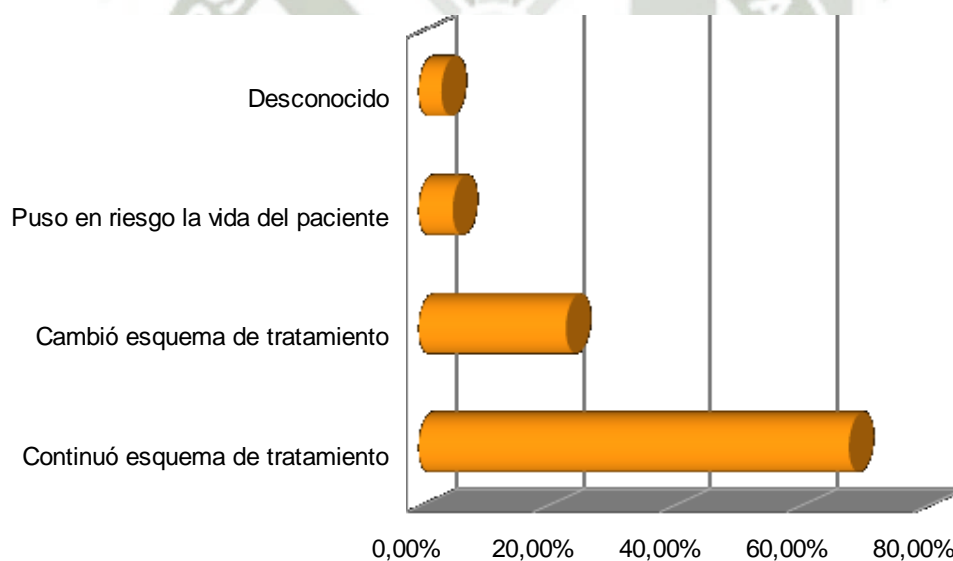
Distribución de pacientes según su evolución

<i>Evolución</i>	<i>N°</i>	<i>%</i>
Continuó esquema de tratamiento	38	67,85%
Cambió esquema de tratamiento	13	23,21%
Puso en riesgo la vida del paciente	3	5,35%
Desconocido	2	3,57%
TOTAL	56	100,00%

**EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE REACCIONES ADVERSAS
A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFAs) EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA, 2011 – 2012**

Gráfico 11

Distribución de pacientes según su evolución



**EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE REACCIONES ADVERSAS
A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFAs) EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA, 2011 – 2012**

Tabla 12

Distribución de pacientes según su desenlace

<i>Desenlace</i>	<i>N°</i>	<i>%</i>
Recuperación sin secuelas	45	80,35%
Recuperación con secuelas	6	10,71%
Muerte debida a RAM	1	1,78%
Muerte no relacionada a RAM	2	3,57%
Desconocido	2	3,57%
TOTAL	56	100,00%

**EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE REACCIONES ADVERSAS
A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFAs) EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA, 2011 – 2012**

Gráfico 12

Distribución de pacientes según su evolución





CAPÍTULO III
DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

1. DISCUSIÓN Y COMENTARIOS:

El presente estudio, tuvo como objetivo describir las características clínico epidemiológicas de los pacientes con RAFA, así como las características propias de la enfermedad, en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa. Se realizó este trabajo de investigación debido a que no se encuentra información al respecto, a pesar de que significa un factor importante para la mala adherencia al tratamiento antituberculoso.

A diferencia de lo que se menciona en la literatura, existe predominio del sexo masculino, principalmente en las primeras décadas, alcanzando un porcentaje del 69.64% en personas jóvenes, entre los 15 y 34 años (Tabla y gráfico 1).

Se logró identificar que el principal factor de riesgo, para éste grupo, fue la desnutrición (41.17%) y se muestra en la tabla y gráfico 5, que no guarda concordancia con estudios similares realizados en Cochabamba – Bolivia por LOPEZ LOPEZ, Antonio y HERNANDEZ CORONADO, Patricia Elizabeth., donde se informa que el alcoholismo toma protagonismo. El alcoholismo por lo general también se asocia a desnutrición y anemia, y no es raro que por sus características de inmunodeficiencia, alcance la misma proporción como factor de riesgo con los pacientes portadores de VIH.

Por otro lado, el momento de aparición de RAFA coincide con la literatura, donde el mayor porcentaje se presentan durante el 1er mes (96,43%), con una incidencia marcada en la primera semana de 48,22% (Tabla y gráfico 6).

Contrariamente a lo esperado, los efectos sobre el sistema tegumentario, principalmente piel, fueron de aparición temprana, representando el 67,85% de

los casos (Tabla y gráfico 7), no tengo aun un medio para explicar dicho hallazgo interesante, pues esperaba que por las condiciones y características de los pacientes la afectación digestiva tendría mayor incidencia, que solo representa el 21,43%.

Otro hallazgo interesante es el del tiempo de hospitalización, que en promedio es de 32 días (Tabla y gráfico 8), que contrasta bastante con lo mostrado en la literatura, donde se plantean esquemas de tratamiento de un máximo de 20 días en promedio, esto puede deberse a varios factores, dentro de los cuales podrian estar factores inherente al paciente, a que no se cuenta con un equipo especializado en RAFAs, o las dificultades para un manejo multidisciplinario que se tienen en éste establecimiento de salud.





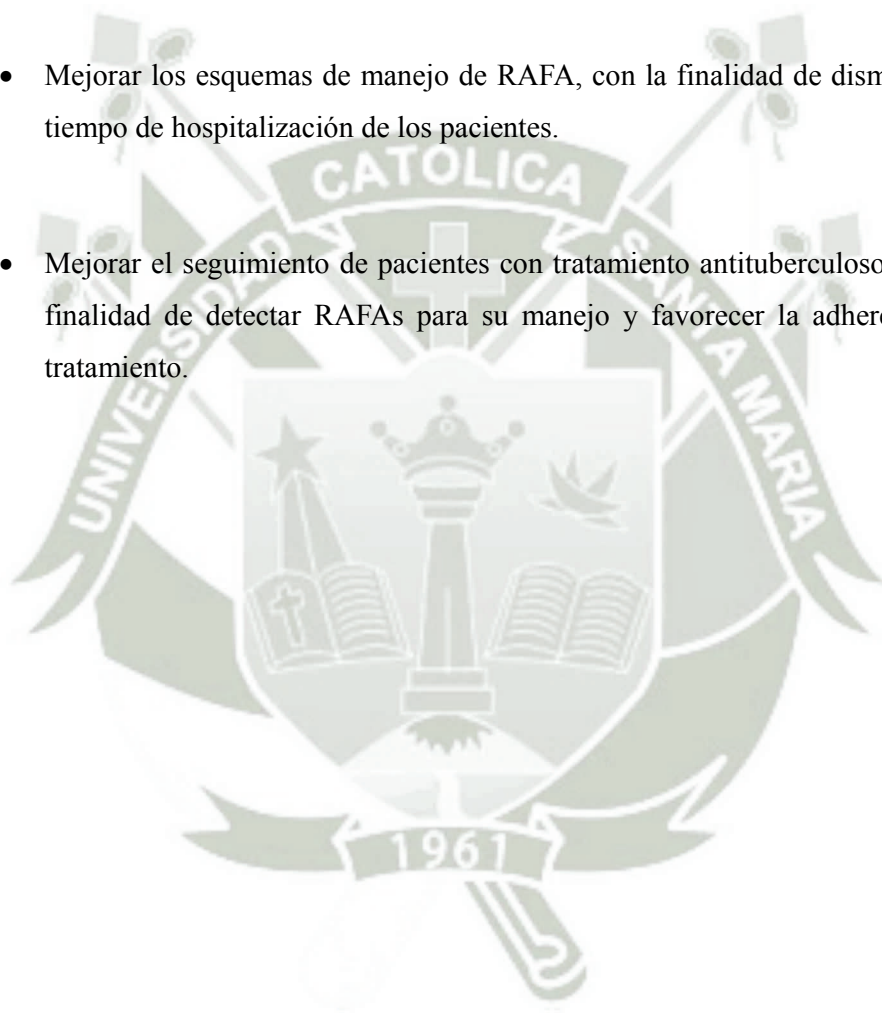
CAPÍTULO IV
CONCLUSIONES Y
RECOMENDACIONES

1. CONCLUSIONES:

- **Primero:** La frecuencia de RAFAs, en hospitalización del servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa, en el periodo 2011 – 2012, fue de 28 casos por año.
- **Segundo:** Existe predominio de personas jóvenes entre los 15 y 34 años en un 69,64%, cuyo principal factor de riesgo es la desnutrición con 41.17%
- **Tercero:** Las características clínicas de los pacientes con RAFA, mostraron que dentro de los sistemas afectados predomina el sistema tegumentario con 67,85% de aparición temprana en la primera semana en 48,22%.
- **Cuarto:** Dentro de los fármacos causantes de RAFA, la pirazinamida es la que predomina con un 62,50%, observándose buena tolerancia al tratamiento luego del reto y/o desensibilización, lográndose continuar con el esquema de tratamiento (67,85%) y los pacientes son dados de alta sin secuelas en su gran mayoría (80,35%).

2. RECOMENDACIONES:

- Se sugiere ampliar el estudio hacia todos los pacientes que reciben tratamiento antituberculoso, para poder identificar inclusive RAFAs leves que generalmente se tratan en consulta ambulatoria.
- Mejorar los esquemas de manejo de RAFA, con la finalidad de disminuir el tiempo de hospitalización de los pacientes.
- Mejorar el seguimiento de pacientes con tratamiento antituberculoso, con la finalidad de detectar RAFAs para su manejo y favorecer la adherencia al tratamiento.



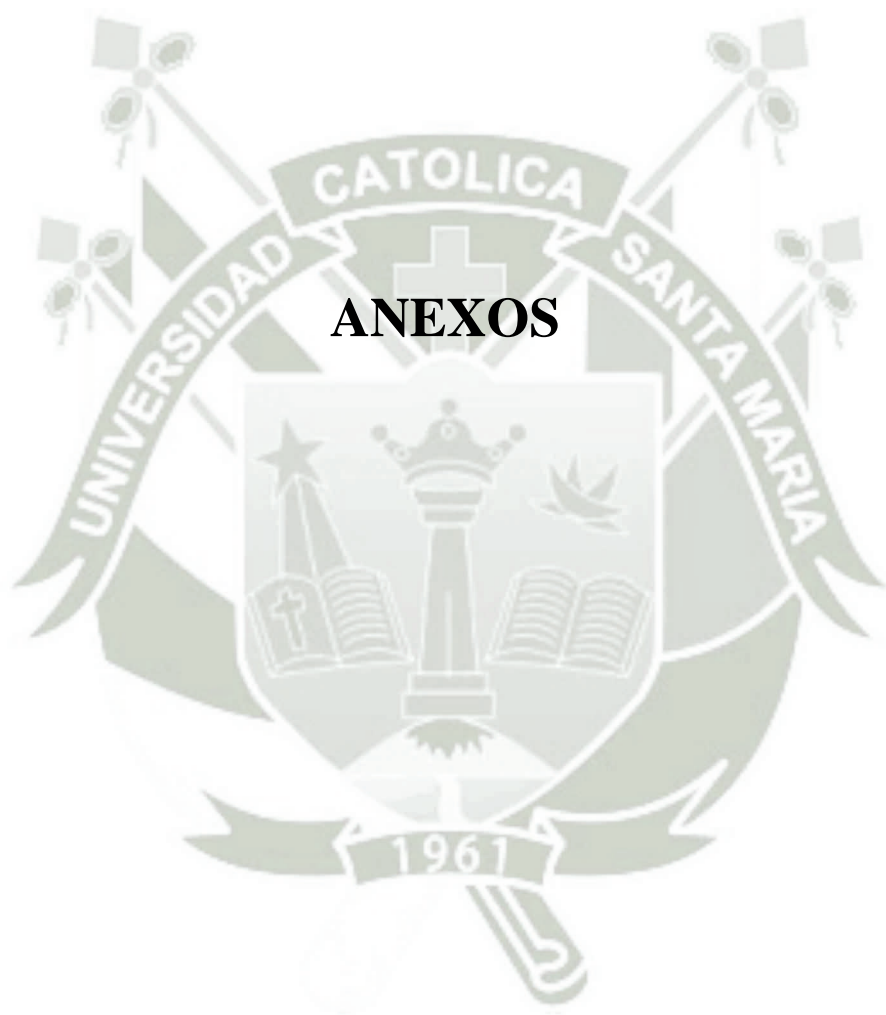


1. Organización Panamericana de la Salud. Control de la Tuberculosis en poblaciones vulnerables y de difícil acceso, Rev. Méd. - Vigilancia de salud, prevención y control de enfermedades, 2011.
2. TORRICO, Raúl. Archivos bolivianos de historia de la medicina. Vol. 10 N° 1 – 2, Enero – Diciembre 2004.
3. RAVIGLIONE Mario C, O'BRIEN Richard J. Enfermedades por Micobacterias. En: Harrison, Longo D. Principios de Medicina Interna. 17° ed. México: Mc. Graw Hill Interamericana; 2009. p. 1006-1010.
4. Organización Mundial de la Salud. Reporte global de tuberculosis, 2012. Informe de un grupo científico de la OMS. Ginebra: OMS; 2012. Serie de Informes Técnicos: 2012-06.
5. Organización Panamericana de la Salud. La tuberculosis en la región de las Américas: Informe regional 2011. Epidemiología, control y financiamiento. Informe de un grupo científico de la OPS/OMS. Ginebra: OMS; 2011.
6. TOBÓN Maria, ROBLEDO Jaime, CARDONA Nora María. Micobacterias. En: Restrepo Angela, Leiderman Eduardo, Robledo Jaime. Fundamentos de Medicina: Enfermedades infecciosas. 6° ed. Colombia: CIB editores; 2007. p. 493 – 496.
7. Ministerio de Salud. Actualización del sub numeral 7 - “tratamiento de la tuberculosis” - de la NTS N° 041-MINSA/DGSP-V.01. Lima: MINSA. 2010.
8. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO report 2001. Geneva, Switzerland: WHO/CDS/TB.
9. LOPEZ LOPEZ, Antonio y HERNANDEZ CORONADO, Patricia Elizabeth. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en hospitales de III nivel, Caja Nacional de Salud - Hospital VIEDMA abril 2002 a abril 2005. *Rev. méd. (Cochabamba)*. [online]. ago. 2007, vol.18, no.28 [citado 03 Marzo 2013], p.32-41. Disponible en: <<http://www.scielo.org.bo/scielo.php?>

script=sci_arttext&pid=S2074-46092007002800006&lng=es&nrm=iso>. ISSN 2074-4609.

10. GHOLAMI Kheiroollah, KAMALI Elahe, HAJIABDOLBAGHI Mahboubeh, SHALVIRI Gloria. Evaluation of anti-tuberculosis induced adverse reactions in hospitalized patients. *Pharmacy Practice* 2006; 4(3): 134-138. [online]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/pharmacy/v4n3/en_original5.pdf>. ISSN 1886-3655.





UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



PROYECTO DE TESIS

**“EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE REACCIONES ADVERSAS
A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFA_s) EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL
REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA DE AREQUIPA, 2011 - 2012”**

AUTOR: DARWIN HENRY PARI ATAMARI

AREQUIPA – 2013

I. PREÁMBULO:

La tuberculosis es una de las enfermedades más comunes de la humanidad, tan común que no es difícil encontrarse frente a frente en el ascensor con la esposa de un MDR, o compartir el mismo vehículo de transporte público con el paciente (BK+++), que diste de alta más temprano. Un gran problema, claro que sí, problema con el que no es mi intención lidiar, al menos no por el momento, pues me permito dejar su solución a las altas esferas del sistema.

La situación actual de la tuberculosis a nivel mundial es deplorable, generada por la grave crisis económica, el incremento de la infección por VIH y la pobre calidad de los programas de control, lo cual constituye un serio problema para los sistemas sanitarios de casi todos los países del mundo, en especial para países como el nuestro, calificado como país en vías de desarrollo.

En esta oportunidad, mi observación tiene un enfoque menos suprarrealista (surrealista como dirían algunos, o muchos), simple observación que realicé durante mi corta rotación en el servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa; ahí donde el tratamiento antituberculoso es pan de cada día, tratamiento que lamentablemente no es tolerado por todos los pacientes, y que en algunos casos, la solución es más grave que el problema, ocasionando una carga más sobre el problema social que presentan algunos de estos pacientes tuberculosos, dificultando en gran medida su adherencia al tratamiento.

Pero, no basta conocer sobre las RAFAs por medio de bibliografía selecta, por lo que a manera de autosatisfacción, evaluaré sus características en pacientes hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado, debido a la factibilidad que representa su realización, y porque su población forma parte de nuestro entorno, de nuestra realidad.

II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO:

1. Problema de investigación:

a. Enunciado del problema:

¿Cuáles son las características de las reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFAS) en pacientes hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa?

b. Descripción del problema:

Área del conocimiento:

General: Ciencias de la salud

Específica: Medicina Humana

Especialidad: Neumología, Salud Pública

Línea: Reacción adversa a fármacos antituberculosos

Análisis y operacionalización de variables:

VARIABLE	INDICADOR	VALORES O CATEGORIAS	TIPO DE VARIABLE
Características clínico-epidemiológicas de pacientes con RAFAS			
Edad	Según historia clínica	Años	Numérica continua
Sexo	Según historia clínica	Masculino Femenino	Categoría nominal
Peso	Según historia clínica	Kilogramos	Numérica continua
Talla	Según historia clínica	Metros	Numérica continua
Tipo de TBC	Según historia clínica	Pulmonar Extrapulmonar	Categoría nominal

Factores de riesgo	Según historia clínica	Con factores de riesgo Sin factores de riesgo	Categoría nominal
Adhesión al tratamiento	Según historia clínica	Buena Mala	Categoría nominal
Días de tratamiento	Según historia clínica	0 – 10 11 – 20 21 – 30 > 30	Numérica continua
Características de las reacciones adversas a fármacos antituberculosos			
Tipo de RAFA	Según órgano y/o sistema afectado	Cutánea Digestivo Neurológico Otros	Categoría nominal
Fármaco relacionado a RAFA	Según historia clínica	Pirazinamida Etambutol Rifampicina Etionamida PAS Fluoroquinolonas Aminoglucósidos No determinado	Categoría nominal
Tiempo de hospitalización	Según historia clínica	< 10 días 11 – 20 días > 21 días	Numérica continua
Manejo de RAFA	Según historia clínica	Suspender el fármaco sospechoso Suspender todo Iniciar reto y/o desensibilización	Categoría nominal
Evolución del paciente	Según historia clínica	Se continuó con el esquema de tto. Cambió el esquema de tratamiento Puso en riesgo la vida del paciente Desconocido	Categoría nominal
Desenlace	Según historia clínica	Recuperación sin secuelas Recuperación con secuelas Muerte debido a RAM Muerte no relacionada a RAM	Categoría nominal

Interrogantes básicas

- ¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFAs) en el servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa?
- ¿Cuáles son las características epidemiológicas de los pacientes con reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFAs) en el servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa?
- ¿Cuáles son las características de las reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFAs) en pacientes hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa?
- ¿Cuáles es la evolución y desenlace de los pacientes con reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFAs) hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa?

Tipo de investigación:

- Documental

Nivel de investigación:

- Descriptivo
- Transversal

c. **Justificación del problema:**

El presente trabajo tiene relevancia científica, debido a que nos permitirá conocer las principales reacciones adversas que se presentan en nuestro medio, y así contribuir en la mejor atención de nuestros pacientes.

Tiene también importancia social y humana, pues además de ser pacientes con tuberculosis, tienen que sobrellevar el hecho de padecer de otras molestias, causadas por el tratamiento que debería aliviar su problema base, desde molestias simples hasta llegar a la hospitalización influyendo en su tiempo de trabajo y producción, por lo que será útil conocer sus características para su manejo eficaz.

Otra de mis motivaciones fue también la originalidad que puede representar este trabajo, puesto que al tratar de recabar información al respecto, no existe la suficiente de nuestro medio y/o entorno, y de ésta manera se colaboraría para solucionar dichas carencias.

No se puede dejar de lado mi motivación personal, mi necesidad de conocer más respecto al tema, debido a ser un problema tan común y frecuente en nuestro medio, con lo que se tendrá que lidiar día a día en nuestra carrera profesional, y sabiendo que al principio, nuestra labor será la de dar un manejo primario y reconocer los casos que requieren un tratamiento especializado.

Por último, tuve también en cuenta la factibilidad de la realización del trabajo, por la población de pacientes con tuberculosis que encontramos en nuestros centros hospitalarios, que hará hasta cierto punto, mas sencilla su consecución.

2. Marco conceptual:

2.1. La tuberculosis:

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa transmisible, causada por las especies del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, de evolución crónica y caracterizada por la formación de granulomas. Su localización preferente es el pulmón, aunque, hasta en un 33% de los casos hay afección de otros órganos. Si se trata correctamente, la tuberculosis debida a cepas farmacosensibles cura prácticamente en todos los casos, pero sin tratamiento 50 a 65% de los enfermos pueden morir en un plazo de cinco años. El contagio suele ocurrir por vía aérea, a través de las gotitas que expulsan los pacientes con tuberculosis pulmonar contagiosa.¹

a. Recuerdo histórico de la tuberculosis:

En pocas enfermedades es posible documentar su estrecha relación con la historia de la propia humanidad, como en el caso de la tuberculosis. Existen evidencias paleopatológicas de tuberculosis vertebral en restos neolíticos precolombinos así como en momias egipcias que datan aproximadamente del año 2400 a.C.

Quizá la primera “cita bibliográfica” que podemos hallar en relación a ella se encuentre en libros del antiguo testamento, donde se hace referencia a la enfermedad consuntiva que afectó al pueblo judío durante su estancia en Egipto, tradicional zona de gran prevalencia de tuberculosis.

El médico inglés Benjamin Matenlen, en su obra “A New Theory of The Comsumption” fue el primero en aventurar que la causa de la tuberculosis podría ser una “diminuta criatura viviente”, que, una vez en el organismo, podría generar los signos y síntomas de la enfermedad, pero, fue Robert Koch, en 1882, al utilizar una nueva

técnica de tinción, el primero que pudo ver al “enemigo oculto”. En el año 1895 Wilhelm Konrad Röntgen descubre la radiación que lleva su nombre, con lo que la evolución de la enfermedad podría ser observada.²

b. Etiopatogenia de la tuberculosis:

El agente causal de la tuberculosis pertenece a la familia Mycobacteriaceae y al orden Actinomycetales. De las especies patógenas, el agente más importante y frecuente de enfermedad en seres humanos es *M. tuberculosis*. El complejo incluye *M. bovis* (bacilo tuberculoso bovino que en forma característica es resistente a pirazinamida, en alguna ocasión una causa importante de tuberculosis transmitida por leche no pasteurizada, y que a la fecha causa un pequeño porcentaje de casos en todo el mundo), *M. caprae* (relacionado con *M. bovis*), *M. africanum* (aislado en casos en África oriental, central y occidental) y más raramente encontrados *M. microti*, *M. pinnipedii* y *M. canettii*.

Mycobacterium tuberculosis es una bacteria aerobia fina, no esporógena, cilíndrica, de 0.5 por 3µm. Las micobacterias, incluida la cepa mencionada no suelen captar el colorante de Gram. Sin embargo, una vez teñidos, los bacilos no pueden cambiar de color con el alcohol ni los ácidos, una propiedad que los caracteriza como bacilos acidorresistentes, que se debe principalmente a que tienen en su pared celular gran cantidad de ácidos micólicos, ácidos grasos de cadena larga y enlaces cruzados. Otra molécula que forma parte de la pared de las micobacterias es el lipoarabinomano que interviene en la patogenia de la interacción agente patógeno – hospedador y favorece sus supervivencia dentro de los macrófagos. Toda esta estructura es responsable de la escasísima permeabilidad de la pared celular y de la ineficiencia

que muestran contra éste microorganismo, la mayor parte de los antibióticos.

De la exposición a la infección; *Mycobacterium tuberculosis* se transmite casi siempre desde un paciente con tuberculosis pulmonar contagiosa a otras personas por medio de las gotitas respiratorias que la tos, el estornudo o la fonación convierten en un aerosol.

Las probabilidades de entrar en contacto con un caso de tuberculosis, la duración e intimidad de ese contacto, el grado de contagiosidad y el ambiente que se comparte con la persona enferma son, todos ellos, factores importantes para la transmisión; por tales motivos, el riesgo de adquirir la infección tuberculosa depende principalmente de *factores exógenos*.

De la infección a la enfermedad; a diferencia de lo que ocurre con el riesgo de adquirir la infección por *M. tuberculosis*, el riesgo de enfermar después de infectarse depende ante todo de factores endógenos, como la predisposición natural a la enfermedad y la eficacia funcional de la inmunidad celular.

Otro factor importante que influye en el riesgo de enfermar después de la infección es la edad; entre las personas infectadas, la incidencia de tuberculosis es máxima al final de la adolescencia y comienzos de la edad adulta.

c. **Patogenia e inmunidad:**

La interacción de *M. tuberculosis* con el hospedador humano comienza cuando las gotitas infecciosas de los pacientes contagiosos son inhaladas por algunas personas, donde la mayor parte de bacilos son atrapados en las vías respiratorias superiores y son expulsados por el barrido ciliar de las células de la mucosa,

pero por lo general menos del 10% llegan a los alveolos, donde entran en contacto con los macrófagos alveolares que, fagocitan a los bacilos, dando lugar a la formación de fagosomas.

En la etapa inicial de la interacción entre el hospedador y la bacteria, sea en la fusión entre los fagosomas o entre lisosomas, se evita la supervivencia bacilar, o de otra manera se iniciará la multiplicación del bacilo, que por último destruirá al macrófago. Después de dos a cuatro semanas de infección se desarrollan dos respuestas del hospedador, la respuesta inmunitaria celular con activación de los macrófagos y una respuesta que produce lesión a los tejidos.

Con el desarrollo de la inmunidad específica y la acumulación de grandes cantidades de macrófagos activados en el sitio de la lesión primaria, se forman lesiones granulomatosas (tubérculos), que consisten en acumulaciones de linfocitos y macrófagos activados que evolucionan a células epiteliales y gigantes. Al inicio, esta respuesta de daño a los tejidos puede limitar el crecimiento de las micobacterias en el interior de los macrófagos. En este punto, algunas lesiones pueden cicatrizar a fibrosis, con la calcificación subsiguiente, en tanto que ocurre inflamación y necrosis en otras lesiones.³

d. **Epidemiología:**

Según el Informe Mundial de Tuberculosis 2012, publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los nuevos casos de tuberculosos vienen disminuyendo hace varios años, y entre 2010 y 2011 lo han hecho en una proporción del 2,2%. La mortalidad de la tuberculosis ha disminuido en un 41% desde 1990, y el mundo esta en camino de alcanzar la meta mundial consistente en lograr una reducción del 50% en 2015.

Las tasas de mortalidad e incidencia están disminuyendo en las seis regiones de la OMS y en la mayoría de los 22 países con gran carga de tuberculosis, a los que corresponde el 80% de los casos mundiales. Camboya es un ejemplo de lo que se puede conseguir en un país de ingresos bajos con alta carga de enfermedad: los nuevos datos muestran una reducción de la prevalencia de la TB en un 45% desde 2002.

No obstante, la carga mundial de TB sigue siendo enorme. Se calcula que en 2011 hubo 8,7 millones de nuevos casos de TB (un 13% coinfectados por el VIH) y que 1,4 millones de personas murieron por esta causa (cerca de 1 millón seronegativas para el VIH, y 430 000 seropositivas).

La tuberculosis es una de las principales causas de muerte en la mujer; en 2011 causó 300 000 muertes en mujeres seronegativas para el VIH y 200 000 en mujeres seropositivas. Detrás de los progresos mundiales también se ocultan variaciones regionales.

La mayor carga de TB corresponde a Asia y África. Juntas, India y China representan casi el 40% de los casos mundiales de TB. Cerca de un 60% de los casos corresponden a las Regiones de Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental. La Región de África tiene un 24% de los casos mundiales y las mayores tasas de casos y muertes.

Se calcula que, a nivel mundial, el 3,7% de los nuevos casos y el 20% de los tratados con anterioridad tienen TB-MR. India, China, la Federación de Rusia y Sudafrica suman casi el 60% de los casos mundiales de TB-MR. Las mayores proporciones de pacientes con TB-MR se encuentran en Europa Oriental y Asia Central.

Resulta difícil calcular la carga de TB en niños (menores de 15 años); en el presente informe se incluyen por vez primera esas

estimaciones. Se calcula que en 2011 hubo 0,5 millones de casos y 64 000 muertes en niños.

Los progresos en la lucha contra la TB multirresistente (TB-MR) siguen siendo lentos. Aunque el número de casos de TB-MR notificados en los 27 países con alta carga de TB-MR está aumentando y alcanzó casi los 60 000 en todo el mundo en 2011, esto representa tan solo uno de cada cinco casos (19%) que se calcula que padecen esta forma de la enfermedad. En los dos países con mayor número de casos (India y China) esa cifra es inferior a uno de cada 10.

Se han notificado casos de TB ultrarresistente (TB-XR) en 84 países. La proporción de casos de TB-XR entre los pacientes con TB-MR es del 9,0%.

Para el 2010 se estimaron alrededor de 267.000 casos incidentes de TB en la Región de las Américas, cifra que equivale a 29 por 100.000 habitantes (rango de estimación: 24 a 34 por 100.000 hab.).

Los casos incidentes de TB fueron casi 5.000 menos que en el 2009. Eso refleja una continuación de la tendencia de la incidencia regional de la TB observada en los últimos 20 años, durante los cuales las tasas de incidencia disminuyeron 2,6% al año en promedio. Tanto el número absoluto de casos incidentes estimados como la tasa de incidencia son actualmente los más bajos en comparación con las demás regiones de la OMS.⁴

Más de dos tercios (69%) de todos los casos incidentes estimados de TB ocurrieron en América del Sur (países andinos: 30%; otros países: 39%), 14% en el Caribe, 12% en México y Centro-américa, y 5,5% en América del Norte.

La carga de la TB en relación con la población fue más alta en el Caribe, con 78 casos incidentes estimados por 100.000 habitantes, seguido de América del Sur (países andinos: 61; otros países: 40), México y Centroamérica (24), y América del Norte (4,2 por 100.000). En los 20 últimos años, las tasas de incidencia estimada han bajado continuamente en todas las subregiones salvo el Caribe, donde se observó una disminución de la incidencia solo en los últimos años.

Perú es el 2do país con más carga de TB, el 2010 notificó 31.000 casos que representa el 12% de la carga total para las Américas y el 5to lugar en incidencia más alta (106 por 100.000 hab) después de Haití, Surinam, Bolivia y Guyana. El porcentaje de detección en relación al estimado fue del 100% para el mismo periodo.

En cuanto a la situación de TB Multirresistente el 2010, Perú fue el país con más carga estimada de casos (2.190 casos) y que correspondía al 35% de toda la Región, basada en los estudios de vigilancia de la resistencia del país. Sin embargo se notificaron solo al 48% (1048) de los casos.

Sobre el análisis de cohortes o la condición de egreso de los pacientes, el 2009 de 31.844 casos notificados, 17.391 (54,6%) fueron casos nuevos con TB pulmonar baciloscopia positiva, de estos, 14.212 iniciaron tratamiento (81,7%) concluyéndolo con éxito el 81%, con 6% de abandonos, 9% de no evaluados (1.279) y 3% de fallecidos, lo que daría finalmente una cifra de mas de 4 mil casos nuevos perdidos. En cuanto a casos previamente tratados, fuente principal de casos MDR ya que 1 de cada 4 casos previamente tratados son MDR, el mismo año se notificaron 4324 casos pero solo el 50% ingreso a tratamiento con solo 70% de tratamiento exitoso.⁵

e. **Manifestaciones clínicas:**

La clínica de la tuberculosis pulmonar es inespecífica e insidiosa, sobre todo en las primeras fases evolutivas de la enfermedad, consistiendo ante todo en fiebre y sudores nocturnos, pérdida de peso, anorexia, malestar general y debilidad. Sin embargo, casi siempre está presente la tos, que al principio puede ser seca y después se acompaña de expectoración purulenta, a veces con estrías de sangre en el esputo. En ocasiones aparece una hemoptisis masiva causada por la erosión de un vaso de la pared de una caverna, o la rotura de un vaso dilatado en la misma (aneurisma de Rasmussen) o la formación de aspergilomas en cavernas antiguas.

En los pacientes con lesiones parenquimatosas subpleurales a veces existe dolor precordial tipo pleurítico. Los signos físicos son poco sutiles, generalmente sin cambios detectables en la exploración del tórax.

La tuberculosis suele dividirse en pulmonar, extrapulmonar o ambas.

Tuberculosis pulmonar: La tuberculosis pulmonar puede ser primaria o posprimaria (secundaria).

Tuberculosis primaria, es la que aparece consecutivamente a la infección inicial por el bacilo tuberculoso, como la mayor parte del aire inspirado se distribuye en las zonas media e inferior de los pulmones, éstas áreas a menudo se afectan con tuberculosis primaria, después de lo que suele aparecer una lesión periférica que conlleva adenopatías hiliares o paratraqueales que pueden pasar inadvertidas en las radiografías de tórax; éstas lesiones curan espontáneamente en la mayoría de casos y posteriormente puede

localizarse como un pequeño nódulo calcificado (Lesión de Ghon).

Tuberculosis posprimaria, llamada también tuberculosis secundaria, de reactivación o de tipo adulto, se debe a la reactivación endógena de una reactivación tuberculosa latente y suele localizarse en los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores, donde la gran concentración de oxígeno favorece el crecimiento de las micobacterias. También suelen afectarse los segmentos superiores de los lóbulos inferiores. El grado de afección parenquimatosa varía mucho, desde pequeños infiltrados hasta formarse cavitaciones extensas o cavernas cuyo contenido necrótico y licuado se disemina dando lugar a otras lesiones satélite que también podrían cavitarse. Si estas lesiones continúan su evolución crónica, se vuelven fibrosas y más tarde pueden calcificarse. Los individuos que padecen de estas formas crónicas siguen expulsando bacilos tuberculosos al exterior.

Tuberculosis extrapulmonar: Representa un problema de diagnóstico bacteriológico, por el escaso número de bacilos y el sitio de difícil acceso, por lo cual muchas veces requiere de procedimientos invasivos para su confirmación.

Tuberculosis linfática, frecuente en niños y personas infectadas con VIH. Usualmente se presenta como crecimiento indoloro de nodos de las cadenas cervicales y supraclaviculares. En los niños y ancianos pueden con más frecuencia ser mediastinales ocasionando compresión bronquial y llevando a atelectasias y bronquiectasias.

Tuberculosis pleural, se puede presentar por dos mecanismos y la diferencia en la patogénesis resulta en diferente presentación clínica, aproximación diagnóstica, tratamiento y secuelas. La

postprimaria que se presenta temprano en el transcurso de la infección tuberculosa, cuando pocos bacilos llegan al espacio pleural provenientes de un foco adyacente a ella y en presencia de inmunidad celular, causa una respuesta de hipersensibilidad. Generalmente pasa con pocos síntomas y resuelve espontáneamente, o puede cursar con fiebre, dolor pleurítico o disnea si el derrame es de gran volumen.

Tuberculosis genito-urinaria, se presenta con pocos síntomas generales, predominando los síntomas locales como disuria, polaquiuria, hematuria y dolor en flanco, los cuales pueden ser muy sutiles, permitiendo la destrucción del riñón antes de hacer el diagnóstico. El compromiso genital, sin compromiso renal, es más frecuente en mujeres y puede causar dolor pélvico, irregularidad menstrual e infertilidad. En hombres se puede presentar como masa escrotal indolora o síntomas de orquitis, prostatitis o epididimitis.

Meningitis tuberculosa, es causada con mayor frecuencia por ruptura de un tubérculo subependimal en el espacio subaracnoideo. El compromiso meníngeo es más marcado en la base del cerebro, con frecuencia compromiso de pares craneales, principalmente nervio óptico. La entidad tiene clínicamente tres periodos en su evolución. Pródromos con malestar, cansancio fácil, cefalea intermitente y bajo grado de fiebre, seguido en 2-3 semanas por cefalea continua, vómito, confusión, meningismo y signos neurológicos focales, para terminar en estupor y coma si no recibe tratamiento temprano.

El compromiso del sistema nervioso central puede darse también como lesiones que ocupan espacio a nivel cerebral, ocasionando convulsiones o a nivel medular con síntomas de compresión.⁶

f. **Principios diagnósticos:**

Consta de dos pasos: Identificación del sospechoso o población de sospechosos y realización del estudio diagnóstico (casi siempre bacteriológico).

- Sospechosos: Sintomáticos respiratorios, contactos de enfermos tuberculosos, inmunodeficientes, comunidades cautivas. Sintomático respiratorio es toda persona que presenta tos por más de dos semanas.

Baciloscopía: El diagnóstico definitivo de tuberculosis se realiza mediante la identificación de la micobacteria por el laboratorio. Su búsqueda en el esputo sigue siendo el método más útil, a pesar de su sensibilidad del 60%, se debe de recolectar 3 muestras a primera hora de la mañana por 3 días consecutivos. En niños y ancianos el material de aspirado gástrico puede ser una alternativa a la expectoración. De acuerdo con el número de bacilos encontrados en la muestra se informará:

- 0 bacilos en más de 100 campos observados.
- + Menos de 1 bacilo por campo en 100 campos observados.
- ++ 1-10 bacilos por campo en 50 campos observados.
- +++ Más de 10 bacilos por campo en 20 campos observados.

La especificidad de la baciloscopía para micobacterias patógenas en orina y material fecal no es buena, por lo cual debe solicitarse cultivo con tipificación.

Cultivos: Se utilizan varios medios, Lowenstein-Jensen más frecuentemente, pero también Ogawa-Kudo, caldo de Dubos y los agares 7H20 y 7H10. Su sensibilidad es cercana al 90% y debe solicitarse en esputo de pacientes con alta sospecha de tuberculosis después de 3 baciloscopias negativas, en cualquier muestra tomada por método invasivo (broncofibroscopia, biopsia y aspirado) y en muestras con pocos bacilos como líquidos corporales.

El crecimiento de *M. tuberculosis* en estos medios es lento, alrededor de 4 – 6 semanas. En la actualidad se dispone de cultivo por método BACTEC, en el cual se utiliza un cultivo líquido con palmitato radiactivo como única fuente de carbón, produciendo el metabolismo del bacilo entre 9 a 16 días.

Reacción en cadena de polimerasa (PCR): Amplifica un fragmento del ADN característico del organismo hasta niveles detectables, permitiendo en horas la identificación de la especie del bacilo, pero no distingue entre bacterias vivas ni muertas. Puede detectar hasta 10 microorganismos presentes en la muestra comparado con 10000 necesarios en la baciloscopía. Es un método promisorio pero aun requiere de validación y estandarización para su uso.

Tuberculina: Es una prueba cutánea, basada en la respuesta mediada por células que se expresa como induración en el sitio de aplicación del antígeno en personas previamente infectadas con el bacilo tuberculoso. Otras micobacterias pueden dar reacción cruzada positiva.

La prueba con 5TU es la más ampliamente utilizada, el antígeno es preparado en forma líquida conteniendo el detergente Tween 80 para disminuir la adsorción al vidrio. Se administra por la

inyección subcutánea de 5 TU de PPD en 0.1ml de solución en la parte externa del antebrazo (test de Mantoux).

Esta reacción de hipersensibilidad retardada a la tuberculina empieza 5-6 horas después de la inyección, llega a su máxima reacción en 48-72 horas, momento en el cual debe medirse para su lectura e interpretación, en lo que se debe tener en cuenta los antecedentes clínicos, historia epidemiológica y factores relacionados con el hospedero. Teniendo en cuenta estos aspectos se han definido 3 puntos de corte:

- Tuberculina positiva con induración mayor o igual a 5mm en personas VIH positivas, paciente trasplantado o inmunosuprimido o con cambios fibróticos en la Rx de tórax.
- Tuberculina positiva con induración mayor o igual a 10mm en drogadictos, poblaciones de riesgo, personal de salud, gastrectomía y derivación yeyuno-ileal.
- Tuberculina positiva con induración mayor o igual a 15mm en personas sin riesgo de TBC.

Falsos negativos pueden presentarse por patologías o drogas que depriman la inmunidad celular (SIDA, virosis, linfomas, enfermedades debilitantes, etc.)

g. **Principios terapéuticos**

La tuberculosis es una enfermedad curable si el tratamiento se realiza durante el tiempo necesario, con la toma de los fármacos en número adecuado, de forma regular y a las dosis correctas. El tratamiento general de la tuberculosis se fundamenta en los principios siguientes:

- Uso de fármacos a los que el bacilo sea sensible durante el tiempo suficiente para eliminar toda la población bacilar.
- La pauta de tratamiento de los casos no tratados previamente es de seis a nueve meses de duración, en promedio. Consta de una “fase intensiva” de dos meses con cuatro fármacos: isoniazida (H), rifampicin (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E) seguida de una “fase de mantenimiento” de cuatro meses con dos fármacos: isoniazida (H) más rifampicina (R).

A continuación se describen los distintos aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos, dosis, efectos adversos e interacciones medicamentosas de las drogas de primera línea que integran nuestro esquema actual de tratamiento: INH, RIF y PZA y algunas drogas de segunda línea para nuestro país: EMB y SM.

ISONIAZIDA (H/INH)

Es la hidracida del ácido isonicotínico. Es la droga antituberculosa más ampliamente utilizada. En varios aspectos es el agente que se acerca más al antituberculoso ideal: bactericida, relativamente seguro, fácil de administrar y barato.

Farmacodinamia - Es un fármaco altamente activo contra *M. tuberculosis*, la mayor parte de las cepas son inhibidas “*in vitro*” en concentraciones entre 0.05 a 0.2 $\mu\text{g/mL}$. Es el fármaco con mayor acción bactericida sobre la población de bacilos extracelulares de reproducción activa.

Farmacocinética - La absorción a nivel intestinal es casi completa y alcanza una concentración pico en la sangre en 1 o 2 horas luego de su administración. INH penetra bien en todos los fluidos y cavidades, en donde alcanza concentraciones similares a las encontradas en el plasma.

Se metaboliza en el hígado por acetilación. La velocidad de acetilación de la INH está establecida genéticamente, dando lugar a acetiladores lentos y a acetiladores rápidos, condición que no parece influir sobre la eficacia ni sobre el patrón de toxicidad de la droga. La vida media de INH en el plasma depende de la velocidad de acetilación, siendo de 3 horas en los acetiladores lentos y de poco más de una hora en los acetiladores rápidos.

Dosis - La dosis habitual en el adulto es de 5 mg/kg/día; por lo general no deben administrarse más de 300 mg por día. En la administración intermitente, dos veces por semana, la dosis es de 15 mg/kg, no siendo conveniente sobrepasar la dosis total de 900 mg; dosis mayores no agregan eficacia, aunque sí producen una tasa mayor de efectos secundarios. Para pacientes en los que no se puede utilizar la vía oral, existen preparaciones inyectables para administración por vía intramuscular

Contraindicaciones – Hipersensibilidad conocida a la droga.
Enfermedad hepática activa

Efectos adversos – Se destaca su repercusión sobre el hígado y en relación a este órgano se debe distinguir entre toxicidad leve y hepatitis. La hepatotoxicidad leve se manifiesta en 10 – 20% de los pacientes, en los cuales se produce elevación de transaminasas (aminotransferasas) sin traducción clínica. Esta entidad es autolimitada y de buen pronóstico.

La hepatitis tóxica es menos frecuente (0.1 a 1%), clínica e histopatológicamente es similar a la hepatitis viral. En 50% de los casos ocurre en los 2 primeros meses y es potencialmente fatal hasta en el 10 % de los casos. El porcentaje de hepatotoxicidad aumenta directamente con la edad. En estudios clínicos, en pacientes en tratamiento quimioproláctico, se ha observado que

el porcentaje de hepatitis aumenta directamente con la edad. En uno de estos estudios se observó que por debajo de los 20 años el porcentaje es 0; entre 20 y 34 años de 0.3, de 35 a 49 años de 1.2 y entre 50 y 64 años de 2.3 %.

Se ha observado la aparición de neuropatía periférica con la administración de INH, lo cual se atribuye a interferencia con el metabolismo de la vitamina B₆. En sujetos normales a la dosis habitual este efecto tóxico es poco común; no obstante se presenta con relativa frecuencia en personas que presentan diabetes, insuficiencia renal y en desnutridos. En estos pacientes, así como en mujeres embarazadas y en sujetos con antecedentes de epilepsia, se recomienda el uso de vitamina B₆ en forma preventiva.

También se han informado efectos indeseables de INH sobre el sistema nervioso central: la excitación es un hecho relativamente frecuente. En epilépticos la INH puede desencadenar crisis convulsivas

Interacciones - INH incrementa los niveles y la toxicidad de anticoagulantes orales, hidantoínas, carbamazepina y etosuximida. La hepatotoxicidad aumenta cuando se ingiere alcohol y cuando se administra junto a rifampicina. La administración concomitante con hidróxido de aluminio, altera su absorción.

RIFAMPICINA (R/AMP)

Es un derivado semisintético de la rifamicina, un complejo antibiótico macrocíclico que inhibe la síntesis de ácido ribonucleico en un amplio rango de agentes patógenos. Es una droga básica en el esquema actual de tratamiento, su introducción permitió el acortamiento de la duración del mismo.

Farmacodinamia – Si bien actúa sobre la Población A, su principal blanco son los bacilos que se reproducen intermitentemente en las lesiones con bajo contenido de oxígeno. Sobre esta población ejerce rápidamente su acción esterilizante, cuando los bacilos retoman actividad metabólica e inician la multiplicación.

Farmacocinética - Se absorbe rápidamente a nivel gastrointestinal, aunque las comidas pueden retardar la absorción y reducir el pico sérico de concentración. Alcanza la concentración pico de 1.5 a 2 hs de la ingesta. Tiene una buena penetración tisular y celular. Si bien en meninges normales la penetración no es buena, cuando están inflamadas alcanza concentraciones terapéuticas en el LCR. Su vida media de eliminación es de 3-4 horas, la cual se prolonga con la insuficiencia hepática. El metabolismo es a nivel hepático. La droga es reciclada por circulación entero-hepática y sus metabolitos se eliminan principalmente por las heces (60-65%) y el resto por la orina.

Dosis – En el adulto y en el niño es de 10 mg/k/día. Las dosis estándar son 600 mg/día para quienes pesan ≥ 50 k o de 450 mg/día cuyo peso es < 50 kg.

En la fase de administración intermitente en adultos, R/AMP se administra una dosis estándar de 600 mg/día. No se debe exceder la dosis máxima de 600 mg/día. La ingesta es de preferencia por la mañana, 0,5 a 1 hora antes del desayuno.

Contraindicaciones – Hipersensibilidad conocida a las rifamicinas. Hepatopatía activa.

Efectos Adversos – Se observan reacciones leves, como intolerancia digestiva y coloración rojo-naranja de distintos

humores (orina, lágrimas) y de lentes de contacto. Como todas las drogas antituberculosas puede originar rash cutáneo.

También puede causar efectos más serios. La toxicidad hepática se puede traducir como una ictericia asintomática, sin daño hepático, de base funcional y autolimitada. Otro cuadro posible es la toxicidad hepática leve, caracterizada por un aumento aislado de las transaminasas.

La hepatitis tóxica vinculada a rifampicina es de aparición más precoz que la relacionada a INH; sin embargo tiene un mejor pronóstico que la observada en el curso del tratamiento por esta última droga.

Se han descrito otros efectos adversos: un síndrome *flu-like* (tipo gripal) asociado a la administración intermitente y a dosis altas, reacciones de hipersensibilidad manifestaciones a nivel hematológico (trombocitopenia, crisis hemolíticas), insuficiencia renal aguda y shock

Interacciones con otros medicamentos – Rifampicina es un potente inductor de enzimas microsomales hepáticas, integrantes del sistema citocromo P450. Por esta causa disminuyen la concentración de numerosas drogas: bloqueadores de los canales de calcio (verapamilo, diltiazem, nifedipina), digital, ciclosporina, corticoides, anticoagulantes orales, teofilina, antifúngicos imidazólicos, anticonceptivos orales, benzodiazepinas, barbitúricos, fluoroquinolonas, enalapril, β -bloqueantes, inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa.

Ritonavir incrementa las concentraciones de los metabolitos de la rifampicina.

PIRAZINAMIDA (Z/PZA)

Es un derivado sintético de la nicotinamida. Es una de las primera drogas antituberculosas, dejada de lado durante algunos años por su hepatotoxicidad a dosis altas; su revaloración posterior reajustando las dosis, permitió, junto a R/AMP la confección de los actuales tratamientos acortados. PZA no es eficaz contra el bacilo tuberculoso bovino ni contra las micobacterias no tuberculosas.

Farmacodinamia - PZA actúa en un medio ambiente con pH ácido, sobre los bacilos intracelulares. Por esta razón posee una actividad esterilizante, la cual es más marcada en la primera fase del tratamiento. Su acción se explica por una interferencia con el metabolismo de la nicotinamida del bacilo.

Farmacocinética – PZA se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, alcanzando la concentración pico a las 2 hs. Posee una buena penetración tisular y celular, incluso en el líquido céfalo.-raquídeo. Se metaboliza en el hígado y se elimina por la orina.

Dosis – La dosis en adultos y niños es de 20-30 mg/k. En los regímenes estándar se administran 1500 mg a quienes pesan < 60 k y 2000 mg a aquellos cuyo peso \geq 60 k.

Contraindicaciones – Hipersensibilidad conocida a la droga. Deterioro hepático severo.

Efectos adversos – A las dosis recomendadas actualmente, la toxicidad hepática de PZA es rara. Las artralgias son relativamente frecuentes, observándose en alrededor de 10%. Son debidas a hiperuricemia provocada por un metabolito de la droga que inhibe la secreción tubular renal de ácido úrico. Estos síntomas

responden adecuadamente a aspirina u otros anti-inflamatorios no esteroides. Otros efectos adversos pueden ser intolerancia digestiva, reacciones cutáneas y fotosensibilidad.

ETAMBUTOL (E/EMB)

Es un compuesto sintético, hidrosoluble. Es la cuarta droga de elección en los esquemas de tratamiento primario en los países donde la resistencia primaria a INH es $\geq 4\%$. En nuestro país se reserva para los esquemas de re-tratamiento y no integra el esquema primario.

Farmacodinamia - Inhibe la síntesis de un componente esencial de la pared celular micobacteriana, el arabinogalactan, e incrementa la actividad de los fármacos lipofílicos como rifampicina y ofloxacina.

Farmacocinética - El EMB se absorbe bien en el tracto intestinal. Luego de una dosis de 25 mg/kg la concentración sanguínea máxima de 2 a 5 mg/mL se alcanza en 2 a 4 horas. El fármaco se excreta en parte por las heces y en gran proporción en la orina sin cambios. Si hay déficit de la función renal se acumula. Atraviesa la barrera hemato-encefálica sólo si las meninges están inflamadas.

Dosis - El clorhidrato de etambutol se prescribe en dosis única diaria: 25 mg/kg durante los dos primeros meses de tratamiento, en combinación con otros fármacos antituberculosos. Si se debe continuar con su administración por más tiempo, la dosis se reduce a 15mg/kg/día.

Contraindicaciones – Hipersensibilidad conocida, neuritis óptica pre-existente de cualquier etiología, incapacidad de advertir trastornos visuales sintomáticos (por ejemplo, niños pequeños).

Efectos adversos - La hipersensibilidad es rara. La neuritis retrobulbar es el efecto adverso más común; da lugar a pérdida de la agudeza visual y ceguera para el color rojo y verde. Por esta razón esta contraindicado en niños pequeños en quienes es difícil evaluar la agudeza visual y la discriminación de colores.

ESTREPTOMICINA – (SM)

Es el primer fármaco efectivo para el tratamiento de la TB y su descubrimiento significó un primer paso decisivo en el tratamiento moderno de la enfermedad. Es un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos derivado del *Streptomyces griseus*.

Farmacodinamia - La SM no alcanza adecuadamente el interior de las células. Su acción principal es sobre los bacilos tuberculosos extracelulares (Población A) sobre los cuales tiene una acción bactericida, especialmente los ubicados en las cavidades tuberculosas

Farmacocinética – No se absorbe en el tracto gastrointestinal, de modo que es necesaria su administración por vía parenteral, preferentemente intra-muscular. Su vida media en el plasma es de 2-3 horas. Atraviesa la barrera BHE y logra concentraciones terapéuticas sólo cuando las meninges están inflamadas. Se elimina por la orina, razón por la cual su concentración puede elevarse en sujetos con alteraciones de la función renal.

Dosis – La vía de administración es la intra-muscular. La dosis es de 15 mg/k/día o 2-3 veces por semana. En sujetos mayores de 60 años se aconsejan dosis de 500-750 mg/día.

Contraindicaciones – Hipersensibilidad conocida, lesiones del nervio auditivo, miastenia gravis

Efectos adversos – Las principales reacciones adversas de SM son las vinculadas a su toxicidad sobre el octavo par: hipoacusia e incluso sordera, y sobre el riñón. Por lo tanto es importante monitorizar la agudeza auditiva y la función renal en sujetos que reciben este fármaco. No es infrecuente que los pacientes relaten sensaciones parestésicas peribucuales.

Otras reacciones son menos frecuentes (anemias hemolíticas y aplásicas, trombocitopenia, agranalucitosis) y actualmente son raras las alteraciones vestibulares, antaño frecuentes cuando se administraba bajo la forma de dehidro-estreptomicina.

Interacciones medicamentosas – Se debe evitar la administración concomitante con otros antibióticos aminoglucósidos, con cefalosporinas, ciclosporina, vancomicina y furosemida. Durante la anestesia, SM puede reforzar el efecto de los bloqueantes neuromusculares usados durante intervenciones quirúrgicas como relajantes musculares.

A continuación se muestra el esquema de tratamiento, con esquema uno: 2RHZE/4R2H2.⁷

FASES	DURACIÓN	FRECUENCIA	MEDICAMENTOS Y DOSIS	TOTAL POR PACIENTE
1ra	02 meses (50 dosis)	Diario, excepto domingos y feriados	Rifampicina x 300 mg: 2 cápsulas Isoniacida x 100 mg: 3 tabletas Pirazinamida x 500 mg: 3 tabletas Etambutol x 400 mg : 3 tabletas	R x 300 mg 164 cap. H x 100 mg 438 tab. Z x 500 mg 150 tab.
2da	04 meses (32 dosis)	Dos veces por semana	Rifampicina x300 mg 2 cápsulas Isoniacida x 100 mg 9 tabletas	E x 400 mg 150 tab.
<ul style="list-style-type: none"> - De preferencia brindar en ayunas. - La persona con Tuberculosis con menos de 50 Kg. de peso, tanto adultos como niños, la dosis de la medicación se administra en relación con el peso del paciente, según la posología adjunta. - En menores de 7 años, valorar riesgo beneficio del uso de Etambutol por el riesgo de producir Neuritis Óptica. Utilizar Estreptomicina como medicamento alternativo al Etambutol. 				

2.2. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos:

La denominación reacciones adversas a fármacos describe el daño asociado con el uso de medicamentos en dosis normales.

Todos los fármacos antituberculosos pueden producir con frecuencia efectos secundarios, en ocasiones potencialmente graves, que es necesario conocer antes de instaurar un tratamiento, y monitorizar durante el mismo. La presencia de efectos secundarios conlleva a morbilidad, incluso riesgo de mortalidad en la hepatitis tóxica por fármacos, incremento de los costos de tratamiento, y puede ser la causa más importante de abandono terapéutico.

a. Tipos de reacciones adversas:

- Tóxicas o tipo A: Se produce a una determinada dosis y ocurre en la mayoría de los pacientes.
- Idiosincráticas o 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 dependes de la dosis y son clínicamente graves.

b. Clasificación de RAFAs:

De acuerdo a la intensidad de las manifestaciones clínicas, se puede clasificar en 3:

- Leve: El paciente es capaz de realizar sus actividades de manera normal, y no requiere suspender el tratamiento.
- Moderadas: El paciente no es capaz de realizar sus actividades, debe permanecer en reposo y requiere suspender el tratamiento por el segundo nivel de atención.

- Graves o severos: El paciente es incapaz de realizar sus actividades, requiere hospitalización y suspender el tratamiento. Puede llevarlo a la muerte.⁸

La quimioterapia de la tuberculosis provoca un cierto número de efectos secundarios, que sobrevienen en general en el curso del primer trimestre de tratamiento.

EFFECTOS SECUNDARIOS LEVES

Los efectos secundarios leves no imponen la detención del tratamiento en general ni de la droga causal. Son transitorios y regresan: con tratamiento sintomático, reducción de la dosis o pasaje a un ritmo de administración diaria.

Trastornos digestivos menores (anorexia, náuseas, vómitos) - pueden sobrevenir con prácticamente todos los medicamentos. Si persisten más de un mes después de un tratamiento sintomático correcto; se investigará la existencia de una enfermedad asociada (litiasis biliar, gastritis, úlcera gástrica) antes de efectuar la interrupción del tratamiento. Se puede ensayar administrar la medicación después del desayuno con lo que habitualmente se mejoran estos trastornos.

Trastornos peribucales o de toda la cara, vértigos inmediatamente después de tomar el medicamento. Es producido sobre todo por la SM. Estos fenómenos son transitorios y desaparecen a menudo con la disminución de la dosis cotidiana a 0.75 g ó 0.50 g según la dosis inicial empleada.

Insomnio y/o euforia, se producen en ciertos casos al comienzo del tratamiento y son atribuidos a inh. Se corrigen administrando la dosis en una sola toma matinal y no pasando de 5 mg/kg/día de

tratamiento diario y de 15 mg/kg/día en tratamiento intermitente 2 veces por semana (no sobrepasar la dosis total de 900 mg).

Artralgias, síndrome gotoso, se observan a veces después de la administración de pza y están ligados a una elevación de tasa sanguínea de ácido úrico. Carecen de gravedad, aunque pueden constituir el pródromo de un síndrome gotoso. Ceden en general con la administración de ácido acetilsalicílico (aspirina) a la dosis de 1 a 2 g diarios administrados en las principales comidas.

Disnea asmátiforme y síndrome gripal, pueden observarse durante la administración intermitente de la rifampicina. Regresan con disminución de la dosis o pasaje a una frecuencia de administración diaria.

Coloración marrón rojizo de orina, saliva y lágrimas, pueden observarse por la administración de la rifampicina. Carecen de importancia y no debe hacerse ningún tratamiento. Advertir a las personas que usan lentes de contacto ya que pueden teñirse en forma irreversible.

EFFECTOS SECUNDARIOS SEVEROS

Los efectos secundarios severos son raros. Imponen la detención inmediata del tratamiento y, en ocasiones, puede ser necesaria la hospitalización para efectuar un tratamiento correcto y plantear la toma de una nueva decisión terapéutica.

Accidentes cutáneos, aparecen en general en el primer mes de tratamiento. El accidente más frecuente es la reacción general de hipersensibilidad.

Puede ser provocado prácticamente por todos los medicamentos antituberculosos. Tienen un comienzo brusco con fiebre, cefaleas y vómitos y erupción cutánea roja, pruriginosa de tipo

escarlatiniforme o morbiliforme. Ese eritema evoluciona habitualmente a la descamación. A ese síndrome prácticamente constante se asocia a veces edema palpebral de cara y glotis.

- Detener inmediatamente toda la medicación hasta el fin de la reacción
- Identificar el medicamento responsable. Lo más práctico es recurrir al método clínico de identificación. Se comenzará administrando a pequeñas dosis el medicamento bactericida más activo y más importante para el enfermo (R/AMP, INH y PZA, en ese orden). Si ese medicamento no produce reacción se proseguirá su administración normal. Se empleará el mismo método con los otros medicamentos utilizados en el régimen. La reaparición del disturbio identifica el medicamento responsable. Se procederá de la siguiente forma:

Drogas Sospechosas	1er. día	2° y 3er. día	4° día	5° día
INH	50 mg	150 mg	300 mg	400 mg
RF	75 mg	150 mg	300 mg	600 mg
SM	0.125 g	0.25 g	0.5 g	1 g
PZ	250 mg	500 mg	1 g	1g
EMB	100 mg	200 mg	400 mg	600 mg

- Si la hipersensibilidad es debida a SM, PZ o EMB se interrumpirá la administración de la droga causal y se proseguirá con INH, RF y el fármaco de apoyo que no hubiera dado lugar a la reacción. Si la hipersensibilidad es debida a INH o RF se suprimirá esa droga. En estos casos se aplicarán los

mismos esquemas aconsejados cuando los estudios de sensibilidad muestran resistencia a la/s droga/s en cuestión

La administración de INH y R/AMP es indispensable para un éxito de tratamiento. Por lo tanto debe intentarse una desensibilización progresiva del medicamento bajo cubierta con corticoides. Se empezará la desensibilización con 1/10 de la dosis cotidiana asociada a 0.5 mg/kg peso de prednisona. Se duplicará cada 2 días la dosis del antibiótico hasta alcanzar una dosis eficaz. A partir de la segunda semana se reduce en forma progresiva la dosis de corticoide continuando con la dosis eficaz del antibiótico. La cura de sensibilización dura alrededor de 4 semanas. Si a pesar de esos corticoides la hipersensibilidad reaparece debe suspenderse definitivamente el medicamento, pero ello es excepcional.

Alteraciones sanguíneas, púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica aguda, anemia, granulopenia, agranulocitosis.

En el curso del tratamiento con R/AMP (sobre todo en forma intermitente bisemanal) y/o SM, pueden observarse púrpura trombocitopénica y anemia hemolítica aguda. La complicación se traduce por: síndrome purpúrico, hemorragias, trombocitopenia, anemia, hiperhemolisis.

En estos casos se impone la detención inmediata y definitiva del tratamiento. Su repetición accidental puede determinar nuevas hemorragias subcutáneas o meníngeas graves. En el tratamiento con SM pueden observarse: anemia, granulocitopenia, agranulocitosis. Se traduce por las manifestaciones hematológicas correspondientes. Imponen la detención total y definitiva de la medicación.

Hepatitis medicamentosa, puede ser debida a: r/amp, inh o pza. Lo más frecuente de es la asociación INH – R/AMP, sobre todo con

dosis altas o pacientes con lesión hepática previa (cirrosis, antecedentes de hepatitis infecciosa o tóxica) La hepatitis comienza con prodromos: anorexia, náuseas, vómitos y artralgias. A los 3 ó 4 días aparece una ictericia franca en piel y conjuntivas. Deben buscarse los signos biológicos de colestasis y citolisis. La sintomatología no difiere de las hepatitis virósicas. Con frecuencia la hospitalización es imprescindible a fin de hacer una exploración funcional exhaustiva.

Frente a este cuadro, el tratamiento antituberculoso debe ser definitivamente interrumpido y se buscará por la encuesta epidemiológica y los datos de laboratorio, una posible etiología no medicamentosa.

En caso de persistencia de la ictericia por más de 15 días y de los signos de citolisis, el tratamiento debe ser cambiado definitivamente.

Los accidentes neurológicos y sensoriales, pueden ser provocados por varios medicamentos antituberculosos.

La SM (sobre todo cuando hay insuficiencia renal) puede provocar disminución de la agudeza auditiva que puede llegar a la sordera y vértigos severos y permanentes con o sin ataxia. En estos casos, el tratamiento con SM debe ser inmediata y definitivamente interrumpido.

La INH ingerida accidentalmente en dosis altas puede provocar convulsiones o crisis epilépticas. Aún a dosis habituales, puede provocar polineuritis fundamentalmente sensitivas (sobre todo en personas con antecedentes de alcoholismo o diabetes) A las dosis aconsejadas es una complicación rara y frente a ella se aconseja reducir la dosis de INH a 5 mg/kg/día y administrar piridoxina a la

dosis de 50 mg diarios. Si con esa conducta la polineuritis no regresa francamente, es aconsejable la supresión de INH.

En pacientes diabéticos, pacientes con insuficiencia renal crónica, alcohólicos severos, durante el embarazo y en personas desnutridas se recomienda la administración sistemática de piridoxina mientras se administra INH.

El EMB administrado en dosis superiores a 25 mg/kg/día o continuando esa dosis por más de 2 meses, puede determinar neuritis retrobulbar, con descenso de la agudeza visual que puede llegar a la ceguera y discromatopsia. Por esta razón los enfermos a los cuales se administra EMB deben ser controlados con un examen médico periódico y prestar atención a cualquier queja del paciente en la relativo a su agudeza visual o trastornos de la visión en colores.

La dificultad de detectar este trastorno en los niños pequeños contraindica el uso de esa droga a esa edad.

Frente a esta complicación debe efectuarse la detención total y definitiva del uso de la droga. La neuritis óptica puede regresar después de la interrupción de la administración de EMB.

Accidentes renales, el más importante es la insuficiencia renal aguda (IRA) por túbulo-nefritis tóxica. Es un accidente excepcional que puede observarse por la administración de SM y/o R/AMP (sobre todo en la administración intermitente bisemanal). La IRA impone la internación inmediata del enfermo y supresión inmediata y definitiva del medicamento causal.

A continuación se presenta a manera de resumen las reacciones adversas más frecuentes que se producen con el uso de éstos fármacos.

ISONIACIDA	Hepatitis, neuropatía periférica, reacción de hipersensibilidad, fiebre, seudolupus, vértigo, convulsiones, psicosis, ataxia cerebelosa, neuritis óptica, anemia, agranulocitosis, ginecomastia, artralgias, pelagra.
RIFAMPICINA	Hepatitis, colestasis, reacción de hipersensibilidad, intolerancia digestiva, fiebre, interacción medicamentosa, trombopenia, anemia hemolítica, necrosis tubular.
PIRAZINAMIDA	Hepatitis, trastornos gastrointestinales, artralgia, hipersensibilidad cutánea, hiperuricemia, gota, fotosensibilidad.
ETAMBUTOL	Neuritis retrobulbar, artralgia, hiperuricemia, neuropatía periférica, reacción de hipersensibilidad, trombocitopenia.
ESTREPTOMICINA	Toxicidad auditiva, vestibular y renal, reacción de hipersensibilidad, bloqueo neuromuscular.

PREVENCIÓN DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS INDESEABLES

Dos procedimientos permiten prevenir o disminuir al máximo los efectos indeseables:

- Elección de una posología apropiada de los medicamentos prescritos
- Evaluación clínica sistemática del paciente antes del inicio del tratamiento

El mejor procedimiento para prevenir los efectos secundarios de los medicamentos antituberculosos, es usarlos en una **posología**

apropiada, de acuerdo a los esquemas propuestos en las normas de tratamiento.

Para detectar los enfermos sometidos a riesgos de efectos secundarios, debe efectuarse una evaluación clínica, eventualmente completado por un examen laboratorial completo, antes de iniciar cualquier tratamiento antituberculoso.

Este balance permitirá revelar fundamentalmente:

- Antecedentes neuropsíquicos que obligarán o no a prescribir INH a más de 5 mg/kg/día en tratamiento diario y 15 mg/kg/día en tratamiento intermitente 2 veces por semana.
- Antecedentes de enfermedad hepática.
- Una insuficiencia renal crónica obligará a evitar SM o a prescribirla en dosis ajustadas, realizando examen periódico de la agudeza auditiva.
- La existencia de antecedentes de accidentes alérgicos, sobre todo cutáneos, obligará a vigilar estrechamente la aparición de una reacción general de hipersensibilidad.
- Antecedentes de enfermedades o situaciones que eventualmente predispongan al desarrollo de neuritis periféricas (diabetes, alcoholismo, desnutrición, embarazo)
- Antecedentes de afecciones oculares que puedan agravarse con la administración de EMB.

3. Análisis de antecedentes investigativos:

Título: Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en hospitales de III nivel, Caja Nacional de Salud - Hospital VIEDMA abril 2002 a abril 2005.

Autor: LOPEZ LOPEZ, Antonio y HERNANDEZ CORONADO, Patricia Elizabeth.

Lugar de publicación, fecha: Rev. Méd. (Cochabamba), ago. 2007, vol.18, no.28, p.32-41. ISSN 2074-4609.

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

De 144 pacientes que iniciaron tratamiento específico, 30 tuvieron RAFA severa, siendo los más entre 25 y 30 años con predominio del sexo femenino. La mayoría de éstas, dentro el primer mes.

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

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

enfatar la necesidad de capacitación del personal para la detección oportuna.⁹

Título: Evaluation of anti-tuberculosis induced adverse reactions in hospitalized patients.

Autor: Kheirollah GHOLAMI, Elahe KAMALI, Mahboubeh HAJIABDOLBAGHI, Gloria SHALVIRI.

Lugar de publicación, fecha: Rev. Méd. Pharmacy Practice 2006; 4(3): 134 – 138.

Resumen: *Antecedentes:* La tuberculosis ha sido una de las enfermedades comunes de la humanidad. Además de las complicaciones relacionadas con la enfermedad, existen efectos adversos graves debidos al tratamiento antituberculoso (Anti-TB). *Objetivos:* Evaluar la tasa de reacciones adversas a medicamentos (RAM) inducidas por medicamentos Anti-TB en el departamento de enfermedades infecciosas durante el periodo de un año. Detectar las RAM reconocidas como graves y prevenibles. *Métodos:* Entraron en el estudio todos los pacientes admitidos que recibían medicamentos Anti-TB en el departamento de infecciosos del Hospital Universitario terciario Iman en Irán entre julio 2001 y julio 2002. Se monitorizaron las RAM de estos pacientes durante su estancia hospitalaria. Se clasificaron las RAM en función de los factores de los pacientes y de las reacciones. Se determinaron la causalidad y la gravedad de las reacciones adversas utilizando el algoritmo de Naranjo y el cuestionario de Hartwig, respectivamente. *Resultados:* Durante el periodo de estudio, 83 pacientes recibieron medicamentos Anti-TB; de ellos, 44 desarrollaron al menos una RAM. El número total de RAM detectadas en este estudio fue de 81. Las RAM se reconocieron como la causa principal de ingreso hospitalario en 11 (13,3%) pacientes.

El órgano-sistema más frecuentemente afectado fue el hígado y el sistema biliar (37%). Se observó hepatitis en 21 (25,3%) de los pacientes, y condujo a la muerte en dos casos. *Conclusión:* Los medicamentos Anti-TB podrían causar significativos efectos adversos tanto en cantidad como en gravedad, conduciendo a hospitalización, prolongación de la estancia e incluso la muerte. Se necesita prestar más atención para prevenir estas reacciones.¹⁰

4. **Objetivos:**

- General:

- a. Evaluar las características de las reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFAs) en pacientes hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa

- Específicos:

- a. Evaluar las características epidemiológicas de los pacientes con reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFAs), hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa.
- b. Evaluar las características clínicas de los pacientes con reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFAs), hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa.
- c. Evaluar la evolución y desenlace de los pacientes con reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFAs), hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa.

III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL:

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación:

a. **Técnica:** Revisión de historias clínicas de pacientes con reacciones adversas a fármacos antituberculosos.

b. **Instrumento:** Historias clínicas

2. Campo de verificación:

2.1. **Ubicación espacial:** Servicio de neumología del Hospital Regional Honorio Delgado - Arequipa

2.2. **Ubicación temporal:** 2011 - 2012

2.3. Unidades de estudio:

Universo: Historias clínicas de pacientes con diagnóstico y tratamiento de tuberculosis.

Población: Historias clínicas de pacientes con RAFAs, en el HRHDE - Arequipa.

Muestra: Historias clínicas de pacientes con RAFAs, hospitalizados en el servicio de neumología del HRHDE – Arequipa.

3. Estrategia de recolección de datos:

3.1. Organización:

a. Se procederá a solicitar los permisos correspondientes, para la revisión del libro de ingresos del servicio de neumología y de historias clínicas de pacientes con RAFAs del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza – Arequipa.

- b. Se revisará de manera detallada las historias clínicas de pacientes con RAFAs del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza – Arequipa.

3.2. Recursos:

3.2.1. Humanos:

Autor del trabajo de investigación

Asesor del trabajo de investigación

3.2.2. Materiales:

Historias clínicas

Materiales de escritorio

Material bibliográfico

Computadora

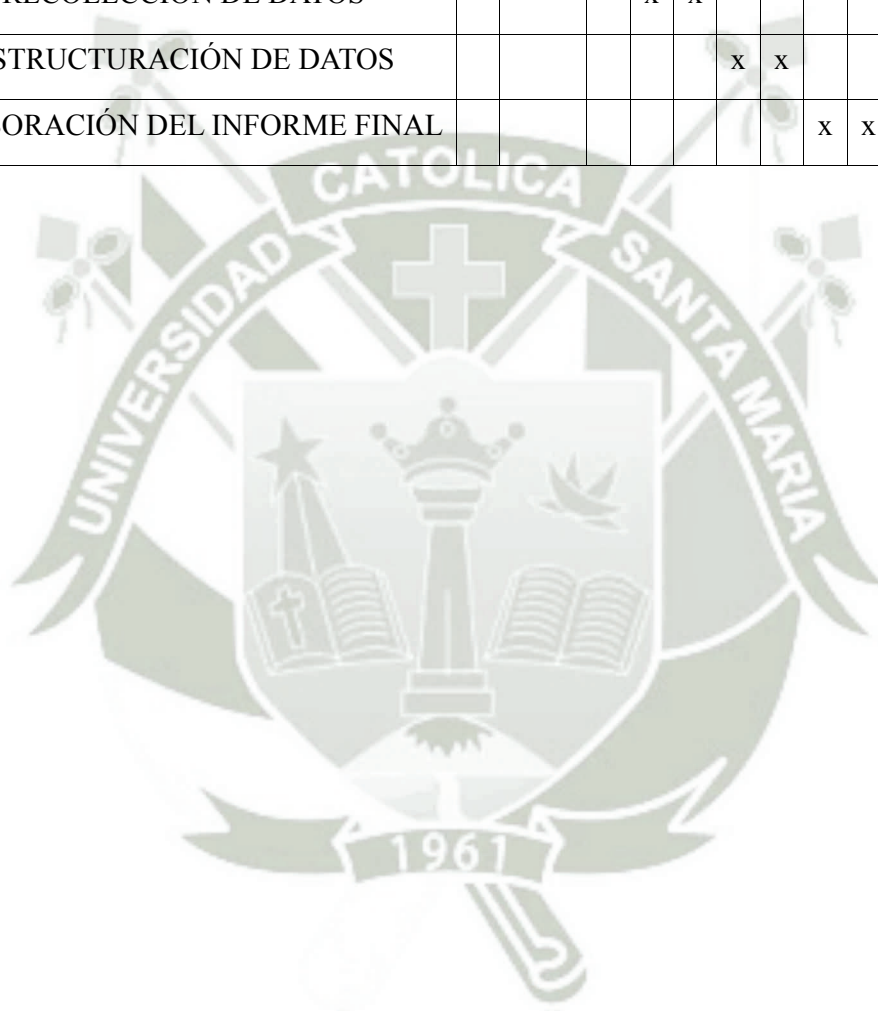
Internet

Ficha de recolección de datos

- 3.3. Validación de instrumentos:** Se procederá a la elaboración de la ficha de recolección de datos, que no requiere de validación por su naturaleza y su finalidad.

IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO:

	ENERO				FEBRERO				MARZO			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	x	x	x	x								
RECOLECCIÓN DE DATOS					x	x						
ESTRUCTURACIÓN DE DATOS							x	x				
ELABORACIÓN DEL INFORME FINAL									x	x		



V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Organización Panamericana de la Salud. Control de la Tuberculosis en poblaciones vulnerables y de difícil acceso, Rev. Méd. - Vigilancia de salud, prevención y control de enfermedades, 2011.
2. TORRICO, Raúl. Archivos bolivianos de historia de la medicina. Vol. 10 N° 1 – 2, Enero – Diciembre 2004.
3. RAVIGLIONE Mario C, O'BRIEN Richard J. Enfermedades por Micobacterias. En: Harrison, Longo D. Principios de Medicina Interna. 17° ed. México: Mc. Graw Hill Interamericana; 2009. p. 1006-1010.
4. Organización Mundial de la Salud. Reporte global de tuberculosis, 2012. Informe de un grupo científico de la OMS. Ginebra: OMS; 2012. Serie de Informes Técnicos: 2012-06.
5. Organización Panamericana de la Salud. La tuberculosis en la región de las Américas: Informe regional 2011. Epidemiología, control y financiamiento. Informe de un grupo científico de la OPS/OMS. Ginebra: OMS; 2011.
6. TOBÓN Maria, ROBLEDO Jaime, CARDONA Nora María. Micobacterias. En: Restrepo Angela, Leiderman Eduardo, Robledo Jaime. Fundamentos de Medicina: Enfermedades infecciosas. 6° ed. Colombia: CIB editores; 2007. p. 493 – 496.
7. Ministerio de Salud. Actualización del sub numeral 7 - “tratamiento de la tuberculosis” - de la NTS N° 041-MINSA/DGSP-V.01. Lima: MINSA. 2010.
8. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO report 2001. Geneva, Switzerland: WHO/CDS/TB.
9. LOPEZ LOPEZ, Antonio y HERNANDEZ CORONADO, Patricia Elizabeth. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en hospitales de III nivel, Caja

Nacional de Salud - Hospital VIEDMA abril 2002 a abril 2005. *Rev. méd. (Cochabamba)*. [online]. ago. 2007, vol.18, no.28 [citado 03 Marzo 2013], p.32-41. Disponible en:

<http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2074-46092007002800006&lng=es&nrm=iso>. ISSN 2074-4609.

10. GHOLAMI Kheirollah, KAMALI Elahe, HAJIABDOLBAGHI Mahboubeh, SHALVIRI Gloria. Evaluation of anti-tuberculosis induced adverse reactions in hospitalized patients. *Pharmacy Practice* 2006; 4(3): 134-138. [online]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/pharmacy/v4n3/en_original5.pdf>. ISSN 1886-3655.



FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

I. Datos del establecimiento de salud:

Nombre del EESS: DIRESA:

II. Datos del paciente:

Nombres y Apellidos: HC. N°:

Sexo: (M) (F) Edad: años Peso: Kg Talla: cm

Ingreso: Egreso:

III. Reacción adversa a fármacos antituberculosos (RAFA):

- | | | | |
|------------------------|-----|-----------------------------|-----|
| 1. Nauseas | () | 18. Alt. de la conducta | () |
| 2. Vómitos | () | 19. Depresión | () |
| 3. Dolor abdominal | () | 20. Psicosis | () |
| 4. Anorexia | () | 21. Insuficiencia renal | () |
| 5. Gastritis | () | 22. Convulsiones | () |
| 6. Cefalea | () | 23. Polineuropatía | () |
| 7. Malestar general | () | 24. Eruptos sulfurosos | () |
| 8. Ictericia | () | 25. Disminución visión | () |
| 9. Diarrea | () | 26. Alt hidroelectrolíticas | () |
| 10. Mareos | () | 27. Hipotiroidismo | () |
| 11. Parestesias | () | 28. Sialorrea profusa | () |
| 12. Artralgias | () | 29. Transt. vestibular | () |
| 13. Hipoacusia | () | 30. Neuritis óptica | () |
| 14. Sd. Steven Johnson | () | 31. Otros: | () |
| 15. Insomnio | () | | |
| 16. Erupción cutánea | () | | |
| 17. Síndrome gripal | () | | |

IV. Fármacos antituberculosos:

Medicamento (mg)	Vía de administración	Dosis administrada	Fecha inicio	Medicamento sospechoso
Isoniacida				
Rifampicina				
Pirazinamida				
Etambutol				
Estreptomina				
Cicloserina				
Kanamicina				
Ciprofloxacino				
Etionamida				
Moxifloxacino				
Capromicina				
Amikacina				
PAS				
Amoxicilina – Ác. clavulámico				

V. Enfermedades o condiciones patológicas concomitantes:

- | | | |
|-------------------------|---------------------------|----------------------|
| 1. Diabetes () | 9. Tabaquismo () | 17. Anemia () |
| 2. VIH () | 10. Úlcera () | 18. Insuf. Renal () |
| 3. ETS () | 11. HTA () | 19. Neoplasias () |
| 4. Drogadicción() | 12. Asma () | 20. Otros: () |
| 5. Alcoholismo() | 13. Convulsiones () | |
| 6. Hepatitis () | 14. Alt. Psiquiátricas() | |
| 7. Cirrosis hepática() | 15. ICC () | |
| 8. Gastritis () | 16. Desnutrición () | |

VI. Medicamentos concomitantes:

Nombre del fármaco	Dosis	Fecha de inicio	Fecha de término	Enf. por la que se prescribe

VII. Manejo de la RAFA:

- | | | |
|--|------|------|
| 1. Suspendió droga(s) sospechosa(s) | (SI) | (NO) |
| 2. Suspendió todas las drogas | (SI) | (NO) |
| 3. Fraccionó dosis | (SI) | (NO) |
| 4. Disminuyó dosis | (SI) | (NO) |
| 5. Recibió tratamiento para la RAFA | (SI) | (NO) |
| 6. Se realizó RETO y/o desensibilización | (SI) | (NO) |
| 7. Se hospitalizó | (SI) | (NO) |

VIII. Evolución:

- | | | |
|--|------|------|
| 1. Remitió la RAM al suspender medicación | (SI) | (NO) |
| 2. Reapareció la RAM al administrar el mismo medicamento | (SI) | (NO) |
| 3. Cambió de esquema de tratamiento | (SI) | (NO) |
| 4. Puso en grave riesgo la vida del paciente | (SI) | (NO) |

IX. Desenlace:

- | | |
|---|-----|
| 1. Recuperación sin secuelas | () |
| 2. Recuperación con secuelas | () |
| 3. Aún no se recupera | () |
| 4. Muerte debido a RAM | () |
| 5. Muerte no relacionada con el medicamento | () |
| 6. Desconocido | () |
| 7. Otro | () |
-

X. Observaciones adicionales:

.....

.....

.....

.....

.....