

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA Y FARMACIA

SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL
TÍTULO DE LICENCIADO EN QUÍMICA - FARMACÉUTICA



TÍTULO: Hepatotoxicidad por el uso de Antituberculosos en pacientes de 35 a 65 años atendidos en el servicio de medicina mixta del Hospital Humberto Alvarado Vásquez, Masaya Julio 2009 – Julio 2010.

Autores: Bra. Carola del Socorro Baltodano Pavón.
Bra. Carmen María López Hernández.
Bra. Mónica Virginia Velásquez Maltez.

Tutor: Lic. Félix B. López Salgado.

Asesor: Lic. Silvia Jiménez.

Managua, Marzo 2011.

DEDICATORIA

A: Dios nuestro Padre y Creador, por habernos dado la vida, las fortalezas y la dicha de alcanzar un triunfo más en nuestras vidas.

A: Nuestros Padres por habernos inculcado los valores y actitudes que nos llevaron a ser personas de bien.

A: Nuestras Familias por su compañía y apoyo a lo largo de nuestros años de estudio.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos primeramente a Dios por llenar de bendiciones cada una de nuestras vidas, por darnos la oportunidad de alcanzar este triunfo y por guiarnos y acompañarnos en cada momento.

Agradecemos a nuestros Padres por todo su amor y comprensión hacia nosotros, pero sobre todo por su arduo esfuerzo y sacrificio sin lo cual no hubiese sido posible culminar nuestros estudios.

Agradecemos a nuestro Tutor Lic. Félix B. López Salgado por su apoyo para la realización de este trabajo y para nuestra formación profesional.

Agradecemos a nuestra Asesora Lic. Silvia Jiménez por haber compartido con nosotras toda su experiencia y así guiarnos en la realización de nuestro estudio.

RESUMEN

La hepatotoxicidad implica una alteración en la función o estructura de cualquier componente anatómico del hígado inducida como consecuencia de la ingestión de medicamentos u otras sustancias químicas. La toxicidad hepática es la reacción adversa más preocupante del tratamiento antituberculosos, la alteración de las enzimas hepáticas puede darse de forma leve o moderada al iniciar el tratamiento, pero puede evolucionar a lo largo de toda la terapia.

El presente estudio tiene como objetivo identificar la presencia de hepatotoxicidad por el uso Antituberculosos en pacientes tratados en el Hospital Humberto Alvarado Vásquez de la ciudad de Masaya, así como definir las características generales de los pacientes, determinar los factores de riesgos que favorecen la aparición de la RAM e indicar las RAM a nivel hepático presentadas en los pacientes.

Es un estudio de tipo descriptivo, cualitativo de corte transversal, retrospectivo llevado a cabo en el servicio de medicina mixta del Hospital Humberto Alvarado Vásquez de la ciudad de Masaya.

Entre los resultados obtenidos podemos observar que el sexo femenino predominó sobre el sexo masculino, de un total de 46 pacientes tratados con antituberculosos 22 presentaron la RAM. Se determinan como factores de riesgo la edad, la desnutrición, el alcoholismo, otras enfermedades y el consumo de otros fármacos.

Se recomienda informar al paciente sobre las RAM producidas por los fármacos antituberculosos para evitar el abandono del tratamiento, así como dar seguimiento a los pacientes que presentan las reacciones adversas y mantener vigilancia de la bioquímica hepática durante todo el tratamiento.

TABLA DE CONTENIDO

APARTADO I

GENERALES

1.1 Introducción.....	1
1.2 Antecedentes.....	2
1.3 Justificación.....	3
1.4 Planteamiento del Problema.....	4
1.5 Objetivos.....	5
1.6 Hipótesis.....	6

APARTADO II

MARCO TEÒRICO

2.1 Farmacovigilancia.....	7
2.2 Reacciones Adversas Medicamentosas.....	10
2.3 Tuberculosis.....	12
2.4 Antituberculostàticos.....	26
2.5 Hepatotoxicidad.....	40

APARTADO III

DISEÑO METODOLÒGICO

3.1 Tipo de estudio.....	47
3.2 Descripción del àmbito de estudio.....	47
3.3 Universo y muestra.....	47
3.4 Variables.....	48
3.5 Materiales y métodos.....	50

APARTADO IV

RESULTADOS

4.1 Resultados.....	51
---------------------	----

4.2 Análisis y discusión de resultados.....	52
---	----

APARTADO V

5.1 Conclusiones.....	58
-----------------------	----

5.2 Recomendaciones	59
---------------------------	----

BIBLIOGRAFÍA	60
---------------------------	----

ANEXOS

APARTADO I
GENERALES

1.1 INTRODUCCIÓN

La farmacovigilancia es la disciplina que se encarga del seguimiento de los posibles efectos adversos que pueden presentar los medicamentos, cuya finalidad es garantizar la seguridad de los mismos. Nicaragua aún no cuenta con un Plan de Farmacovigilancia. En los diferentes servicios de salud se presentan un sinnúmero de reacciones adversas a medicamentos sin ser identificadas y registradas por las instancias correspondientes; lo que representa una deficiencia en el manejo y conocimiento de los fármacos prescritos. Las reacciones adversas son respuestas nocivas o no deseadas que aparecen luego de la administración de un fármaco a dosis habituales para el tratamiento o mejoría de una enfermedad.

La tuberculosis es una enfermedad transmisible causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, se transmite por vía aérea al entrar en contacto con una persona infectada; los síntomas más comunes son fiebres, mareos, sudoración nocturna, escalofríos y pérdida de peso. Los fármacos para tratar esta enfermedad son los llamados antituberculosos entre ellos están: Isoniazida, Piracinamida, Rifampicina, Etambutol y Estreptomina.

Por lo tanto realizaremos un estudio acerca de la hepatotoxicidad (alteración en la función o estructura de cualquier componente anatómico del hígado inducida como consecuencia de la ingestión de medicamentos u otras drogas) provocada por el uso de antituberculosos, así como los factores que inducen a su padecimiento; tomando en cuenta las características de los pacientes en estudio.

Vamos a elaborar un estudio descriptivo cualitativo de corte transversal, para el cual valoramos a pacientes tratados antituberculosos en el Hospital Humberto Alvarado de la ciudad de Masaya, tomando como referencia los expedientes de los pacientes en estudio.

1.2 ANTECEDENTES

En nuestro país no se encontraron investigaciones u otras referencias relacionadas a nuestro tema de estudio. Sin embargo a nivel internacional se realizaron los siguientes estudios:

De Mayo a Agosto del 2001 Carmen Esteban Calvo realizó un estudio titulado Actitud y Tratamiento en Pacientes que presentan Hepatotoxicidad por Tuberculostáticos, cuyo objetivo de estudio fue valorar el tratamiento en pacientes que presentaron Hepatotoxicidad. La metodología utilizada comprende un estudio retrospectivo en el cual se valoró a pacientes con hepatitis clínica. De 72 pacientes 29 presentaron síntomas prodrómicos sin ictericia. La evolución de los 72 pacientes fue buena en 60 con resolución de la hepatotoxicidad 12 pacientes evolucionaron mal de los cuales 9 murieron por complicaciones hepáticas. Las conclusiones están orientadas a suspender el tratamiento antituberculoso, tratar la hepatotoxicidad y luego reintroducir la terapia antituberculosa.

La siguiente investigación sostiene relación con nuestro trabajo ya que estudia las reacciones adversas de los antituberculosos, fue realizada por Kheirollah Gholami, Elahe Kamali, Mahboubeh Hajiabdolbaghi y Gloria Shalviri, titulado Evaluación de las Reacciones Adversas de los Antituberculosos en Pacientes Hospitalizados, el cual se llevó a cabo en el Hospital Universitario Terciario Imán en Irán entre Julio 2001 y Julio 2002, cuyo objetivo fue evaluar la tasa de reacciones adversas inducidas por medicamentos antituberculosos, 83 pacientes fueron diagnosticados de tuberculosis. Estos pacientes fueron introducidos en el tratamiento rutinario. De estos pacientes, 44 (53%) desarrollaron al menos una reacción adversa. Se detectó un total de 81 reacciones adversas en este estudio. Los 44 pacientes con RAM fueron 23 mujeres y 21 hombres. Fue un estudio retrospectivo en el cual la detección y monitorización se hizo a través de entrevistas y revisión de análisis clínicos e historiales médicos. Se concluyó que los medicamentos antituberculosos podrían causar significativos efectos adversos, tanto en calidad como en cantidad, conduciendo a hospitalización, prolongación de la estancia e incluso la muerte.

1.3 JUSTIFICACIÓN

La Tuberculosis representa en la actualidad un grave problema de salud pública en Nicaragua, a pesar de que existen medidas preventivas para evitar su incremento en la comunidad. Entre el 2002 el 2006 la tasa de incidencia de tuberculosis en todas sus formas disminuyó de 40 a 36×10^5 en el 2007 se produjo un aumento de 13.6%. Se estima que para el 2010 la tasa de detección se mantiene sobre el 90%. Siendo la RAAN, RAAS, Matagalpa, Jinotega, Madriz y Managua, los departamentos que presentan mayor incidencia. *(Informe anual 2010 XVII Ingresos 2009 y cohorte 2008, Ministerio de Salud. Componente Tuberculosis)*

Las reacciones Adversas medicamentas se presentan cada vez con mayor frecuencia y son motivo de enfermedad, se considera indispensable la elaboración de investigaciones basadas en el estudio de estas reacciones adversas a los medicamentos así como su seguimiento, para garantizar en los pacientes una adecuada relación beneficio-riesgo.

Con esta investigación se pretende beneficiar a la población misma, y al centro de referencia de nuestro estudio de manera que se inste al cumplimiento de las normativas establecidas por el Ministerio de Salud para la notificación de reacciones adversas de manera que se realice la correcta prescripción de los esquemas de tratamientos establecidos, evitando las complicaciones en el paciente y disminuyendo gastos para el centro.

Con nuestro trabajo investigativo aportamos al Ministerio de Salud, al Hospital Humberto Alvarado de la ciudad de Masaya y al cuerpo estudiantil a contar con datos de referencia para realizaciones posteriores de investigaciones similares.

1.4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los medicamentos han sido benéficos en el tratamiento de las enfermedades, sin embargo toda exposición a éstos constituye riesgos ante la aparición de un efecto tóxico.

Nos proponemos determinar hepatotoxicidad como consecuencia a la ingesta de fármacos antituberculosos, para lo cual nos planteamos las siguientes interrogantes:

- 1) ¿Qué características presentan los pacientes a evaluar?
- 2) ¿Cuáles son los factores que predisponen a la aparición de hepatotoxicidad?
- 3) ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas que se presentan en los pacientes con hepatotoxicidad?

1.5 OBJETIVOS

Objetivo General:

- Determinar hepatotoxicidad provocada por el uso de antituberculosos en pacientes de 35 a 65 años tratados en el servicio de medicina mixta del Hospital Humberto Alvarado, Masaya de Julio 2009 a Julio 2010.

Objetivos Específicos:

- Describir las características generales de los pacientes en estudio.
- Analizar los factores de riesgo que inducen a hepatotoxicidad por uso de antituberculosos.
- Indicar la modalidad del daño hepático en los pacientes durante el tratamiento antifímico.

1.6 HIPÒTESIS

La hepatotoxicidad es el efecto adverso más frecuente en pacientes de 35 a 65 años tratados con antituberculosos tratados en el servicio de medicina mixta del Hospital Humberto Alvarado Vásquez de la ciudad de Masaya.

APARTADO II
MARCO TEÒRICO

2.1 FARMACOVIGILANCIA

La organización Mundial de la Salud define farmacovigilancia como toda actividad destinada a obtener, aplicando indicadores sistemáticos, los vínculos de causalidad probable entre medicamentos y reacciones adversas de una población.

La farmacovigilancia colabora para establecer el valor terapéutico de los medicamentos; ayuda a prescribir racionalmente, una vez que se conocen los riesgos y beneficios; y contribuye para formular decisiones administrativas adecuadas de fiscalización y control.

Además permite completar la información sobre medicamentos, debido a que los ensayos clínicos realizados en pacientes se desarrollan en un grupo seleccionado, con un número limitado, en los que los efectos por su uso extendido a veces no llegan a presentarse.

Esta disciplina se encarga de vigilar que los fármacos que se consumen tengan el mayor margen de seguridad y consecuente disminución de la iatrogenia, ya que nos permite durante la etapa de comercialización o uso extendido del medicamento, detectar reacciones adversas no previstas en los estudios de control y evaluación de medicamentos.

Los principales objetivos de la farmacovigilancia son:

- Identificar una sospecha de un nuevo efecto indeseado (señal) y formular una hipótesis.
- Evaluar la relación de causalidad e identificar factores de riesgo.
- Cuantificar el riesgo (es decir la frecuencia de las reacciones adversas, sobre todo de las graves).
- Informar y actuar para prevenir o limitar el riesgo de los medicamentos. (AIS-COIME Acción

Internacional por la Salud. Farmacovigilancia Actividad Fundamental para garantizar la seguridad de los medicamentos. Sept. 2005 No. 27)

Los medicamentos han ayudado a la especie humana a conseguir avances en la salud y a tener una vida más prolongada. Pero no están exentos de riesgo, y han causado daños más o menos graves a las personas. Después del desastre de la Talidomida en 1961, la Organización Mundial de la Salud estableció su programa internacional de farmacovigilancia con el fin de aglutinar los datos existentes sobre las reacciones adversas a los medicamentos. Actualmente participan de este programa 86 países.

FARMACOVIGILANCIA EN NICARAGUA

En el Reglamento de la Ley No. 292, Ley de Medicamentos y Farmacias se establece que los profesionales o técnicos de la salud tienen el deber de comunicar a lo inmediato al Ministerio de Salud, los efectos inesperados o tóxicos para las personas o la salud pública que pudieran haber sido causados por los medicamentos, en otras palabras, notificar las reacciones adversas a los medicamentos.

El Ministerio de Salud hasta ahora no había realizado actividades de Farmacovigilancia. Hasta la fecha las decisiones de seguridad de los medicamentos se habían tomado solamente a través de alertas internacionales y todas ellas han consistido en el retiro del medicamento del mercado. Algunos Hospitales y estudiantes de medicina han realizado estudios de Efectos Indeseados de Medicamentos y, en otros casos, ha habido denuncias espontáneas de médicos o pacientes, las que inclusive han tenido implicaciones legales, esto último por falta de información al paciente y profesional de salud, los que deben estar conscientes de los riesgos potenciales al prescribir y/o consumir medicamentos.

En el año 2002 se escribió un bosquejo de la farmacovigilancia, que no tuvo eco en la autoridad reguladora y no se retomó la iniciativa. Ya estando en el año 2006, la Dirección de Farmacia desarrolló un taller en el que se invitó e involucró a la Industria Farmacéutica, a los responsables de insumos médicos de los SILAIS, Hospitales y Centros de Salud; pero no fue más que un intento asilado que careció del compromiso institucional y de la normalización respectiva que oficializara la vigilancia de la seguridad de los productos farmacéuticos, vacunas, anti-venenos y demás productos utilizados en seres humanos.

El actual gobierno ha asumido la responsabilidad de vigilar el efecto del uso de los medicamentos y demás insumos médicos de uso humano, incidiendo a todo lo largo de la cadena de insumos médicos, desde el registro, promoción y publicidad, distribución, comercialización, prescripción, dispensación y aún más desde la formación de profesionales y técnicos de la salud, a fin de tomar decisiones oportunas en la protección de la salud pública de los nicaragüenses.

Para lo cual ha decretado la Normativa 063 la cual contiene la Norma y Guía para la notificación obligatoria de Reacciones Adversas Asociadas a Insumos Médicos. La norma establece reglas generales orientadas a la notificación de sospechas de reacciones adversas a insumos médicos. Así mismo Implica el estudio del proceso de notificación de reacciones adversas a insumos médicos. Sus pautas se basan en documentos científico – técnicos internacionales para promover el Sistema de Fármaco – Tecnovigilancia, en las universidades e instituciones formadoras de la educación superior y centros de investigaciones en salud.

Esta norma debe ser aplicada por: Industria farmacéutica, proveedores, distribuidores y todos los establecimientos proveedores de servicios de salud públicos y privados, donde se realicen intervenciones de promoción, protección, recuperación y rehabilitación de la salud y se observe, o conozca de manera verbal o escrita una reacción adversa, derivadas de la utilización de insumos médicos.

La guía de Notificación de Reacciones adversas a Insumos Médicos es una herramienta para facilitar la operativización de la Norma. Está dirigida a los profesionales de la salud para que se sensibilicen con la importancia de la farmacovigilancia y la seguridad de los insumos médicos; al mismo tiempo que se familiaricen con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia y la Notificación de Reacciones adversas.

La Notificación de Reacciones adversas a insumos médicos es una nueva estrategia que el Ministerio de Salud se ha propuesto impulsar como una medida para mejorar la calidad en la atención y reducir la morbi-mortalidad de nuestra población; por lo que se elaboraron

estos documentos con el objetivo de proporcionar herramientas para llevar a cabo el Sistema Nacional de Fármaco – Tecnovigilancia.

El 3 de Marzo del presente año se llevó a cabo la aprobación de la Normativa, así mismo se designó a la Dirección General de Regulación Sanitaria darla a conocer a la industria farmacéutica nacional, proveedores, importadores y distribuidores de insumos médicos , a los directores de SILAIS y a los directores de establecimientos de salud municipales, públicos y privados, donde se realicen intervenciones de promoción, protección, recuperación y rehabilitación de la salud y se observe, conozca de manera verbal o escrita, una reacción adversa, derivada de la utilización de insumos médicos. *(Ministerio de Salud, Normativa 063.*

Norma y Guía para la Notificación Obligatoria de Reacciones Adversas Asociadas a Insumos Médicos. Managua, Enero 2011.)

2.2 REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define una reacción adversa como un efecto nocivo y no deseado que se presenta tras la administración de un fármaco a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana para diagnóstico, profilaxis o terapéutica o para modificar cualquier función biológica. Se excluyen por lo tanto las sobredosificaciones ya sean accidentales o con intención suicida.

La primera advertencia seria sobre los riesgos de los medicamentos ocurre en Estados Unidos en 1937, cuando un elixir de sulfonamida produce la muerte de 107 personas, en su mayoría niños/ as, debido al dietilenglicol que se usaba como excipiente en su preparación. En 1961 el mundo asistió conmocionado al conocido “desastre de la talidomida”. Este medicamento se comercializó como un hipnótico suave y como tratamiento para los mareos matutinos de las embarazadas. Cuatro años después de su lanzamiento, se observó en varios países un incremento espectacular de la frecuencia de focomelia, una malformación congénita poco común, por la que nacen niños/as sin extremidades o con deformidades graves. Se pudo constatar con la ayuda de estudios epidemiológicos que la causa fue la exposición del feto al medicamento durante el embarazo.

Se estima que en todo el mundo nacieron más de 10,000 niños/as malformados, la mitad murieron por malformaciones incompatibles con la vida.

El “desastre de la talidomida” tuvo las siguientes consecuencias positivas: Los gobiernos empezaron a exigir a las compañías farmacéuticas pruebas de toxicidad más exhaustivas en animales. Los ensayos clínicos controlados (ECC) se propugnaron como herramientas básicas para que los nuevos medicamentos demostraran su eficacia y seguridad. Se propusieron diversas estrategias para evitar accidentes similares que tomaron forma en lo que hoy se conoce como la Farmacovigilancia.

Las compañías farmacéuticas se esfuerzan por elaborar el perfil de los efectos adversos de un fármaco antes de su comercialización, pero debido a la gama completa de efectos adversos no se conoce.

Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades. Sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente de enfermedad, incapacidad o incluso muerte y en algunos países figuran entre las diez causas principales de mortalidad.

Para prevenir o reducir estas reacciones para las personas y mejorar así la salud pública es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de medicamentos, ósea en la práctica contar con un sistema bien organizado de farmacovigilancia. *(AIS-COIME Acción Internacional por la Salud. Farmacovigilancia Actividad Fundamental para garantizar la seguridad de los medicamentos. Sept. 2005 No. 27)*

CLASIFICACIÓN DE LAS RAMs

La clasificación farmacológica de las reacciones adversas más utilizada está basada en la clasificación de reacciones adversas que en 1977 propusieran Rawlins y Thompson (Tipos A y B), posteriormente modificada por Aronson (2002).

Tipo A: Reacción dosis dependiente, se puede predecir conociendo la farmacología del medicamento.

Tipo B: La reacción no es dosis dependiente y no se puede predecir.

Tipo C: Reacciones dosis y tiempo dependientes (reacciones crónicas).

Tipo D: Reacciones retardadas.

Tipo E: Reacciones por retirada.

Tipo F: Falta de eficacia.

Existen medicamentos cuyas reacciones adversas son tóxicas para el organismo y desencadenan una nueva patología en el paciente, tal es el caso de los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la tuberculosis, que a veces obligan a suspender el tratamiento o administrarlo a dosis inferiores a las óptimas.

Para enfocarnos en estas reacciones adversas hablaremos de:

2.3 TUBERCULOSIS

La tuberculosis es una enfermedad infecto contagiosa, transmisible, causada por el *Mycobacterium tuberculosis* (bacilo de Koch). La infección causada por *M. bovis* no es corriente en los humanos apareciendo con mayor frecuencia en el ganado.

En adición, el *M. africanum* forma parte del complejo de micobacterias que provocan la infección y la enfermedad. Estas bacterias también se conocen como bacilos tuberculosos porque producen lesiones características llamadas tubérculos. Afortunadamente, es raro que en las personas infectadas por micobacterias atípicas o no tuberculosas (MNT) la infección progrese a enfermedad, ya que estos bacilos casi siempre son resistentes a la mayoría de los medicamentos anti-tuberculosos.

Vías de Infección

La tuberculosis se transmite principalmente por vía aérea de una persona enferma a los individuos sanos, por medio de las gotas de saliva que contienen los bacilos de Koch.

Cuando el paciente tose o estornuda, se forman en el ambiente núcleos de gotas infectadas (aerosoles en suspensión) que se secan rápidamente y las más pequeñas pueden mantenerse

suspendidas en el aire durante varias horas y así contagian a otras personas que inhalan esas gotitas o aerosoles. La persona con tos y expectoración expulsa flema que contiene los bacilos, los que son visibles al realizar el seriado de baciloscopía (BAAR positivo).

Otras formas de transmisión del bacilo tuberculoso, como el manejo de objetos contaminados, introducción artificial del bacilo bajo de la piel, etc., son muy raras y sin importancia epidemiológica.

Relación entre contacto, infectado y enfermo

Sólo una minoría de los contactos desarrolla la enfermedad porque posiblemente los bacilos del ambiente no infectan al individuo, y si lo hacen, tal vez no se multipliquen y no infecten a la persona por varias causas: las condiciones del sistema inmunológico, el número de bacilos viables puede ser insuficiente para provocar la primoinfección, o que no logren llegar al sistema respiratorio con una dosis potencialmente infecciosa debido a los mecanismos de barrera del tracto respiratorio.

Se necesita una exposición prolongada de un enfermo bacilífero para infectarse, esto significa vivir en la misma casa o trabajar juntos y pasar horas con el enfermo. El hacinamiento y la poca ventilación favorecen la transmisión.

Si una persona es infectada ("primoinfección"), corrientemente se produce un cuadro muy leve, en ocasiones asintomático, en ocasiones acompañado por un complejo primario visible en la radiografía, y con un viraje de la prueba tuberculínica de negativo a positivo. En una minoría (10%) de las personas no afectadas por el VIH/SIDA, la infección tuberculosa progresa a enfermedad tuberculosa a lo largo de toda su vida. En cambio, en personas afectadas por el VIH/SIDA, la progresión a enfermedad es de 5 a 10 % cada año. Otros factores que determinan la progresión a enfermedad son la composición genética, la edad, el estado nutricional, las infecciones interrecurrentes, el embarazo, la diabetes, la silicosis y la ingestión crónica de esteroides. *(Normas Nacionales del Programa de Control de Tuberculosis, Nicaragua. Edición 2007)*

FORMAS DE TUBERCULOSIS

Tuberculosis pulmonar: La tuberculosis afecta los pulmones en más del 80 % de los casos. En adultos la tuberculosis pulmonar a menudo es positiva por baciloscopia y por eso es altamente infecciosa. Los casos con TB pulmonar BAAR negativos o que son positivos solamente por cultivo, son aproximadamente 10 veces menos infecciosos. El pronóstico de los casos no bacilíferos, si no se tratan, es más favorable que el de los casos de TB pulmonar BAAR positivos, aunque pueden progresar a bacilíferos a lo largo del tiempo.

Tuberculosis extra pulmonar: Esta afecta varios órganos y tejidos como la pleura, (derrame pleural) ganglios linfáticos, huesos y articulaciones, tracto urogenital, sistema nervioso (meningitis TB), gastrointestinal, etc. A menudo el diagnóstico es difícil y debe hacerse por un médico, con conocimientos sobre tuberculosis, utilizando muchas veces métodos diagnósticos utilizados con poca frecuencia como anatomía patológica (Ej. en casos de sospecha de TB ganglionar y cutánea) el cultivo (Ej. en casos de sospecha de TB pleural, ganglionar y cutánea). Los pacientes con tuberculosis extra pulmonar, pero sin componente pulmonar, casi nunca diseminan la enfermedad.

Las dos formas más graves de tuberculosis extra pulmonar son:

Tuberculosis miliar: Es una forma severa de tuberculosis que se caracteriza por la diseminación del bacilo por el torrente sanguíneo, lo que da lugar a pequeñas lesiones granulomatosas en diversos tejidos. Se genera a partir de la diseminación linfohemática precoz que sigue a la primoinfección. Es más frecuente en las personas con inadecuada inmunidad celular.

Los síntomas más comunes son fiebre, pérdida de peso, tos, linfadenopatía y esplenomegalia, muy similar a fiebre tifoidea, malaria o leishmaniasis visceral. Las personas con desnutrición a veces no presentan ningún síntoma sugestivo de tuberculosis, la prueba tuberculínica (PPD), casi siempre es negativa y el diagnóstico tiene que basarse en la clínica y hallazgos radiológicos típicos ("granulias") y el fondo de ojo con lesiones características.

En la mayor parte de la población al desarrollarse la inmunidad celular específica por la presencia del bacilo, los focos de diseminación linfohemática son controlados, al igual que el foco primario. Sin embargo en niños muy pequeños (especialmente menores de 4 años) cuyo sistema inmune no está completamente desarrollado o en inmunodeprimidos, la infección diseminada no puede ser controlada y progresa a la tuberculosis miliar.

Meningitis tuberculosa: Es la forma más grave de la enfermedad y es importante conocerla para sospecharla y diagnosticarla precozmente, sin retardar el inicio del tratamiento. Como consecuencia de los programas de vacunación masiva con BCG esta enfermedad prácticamente desapareció en los niños de varios países. Actualmente se la observa preferentemente en adultos inmunodeprimidos, en Nicaragua se reportan en promedio 2 casos al año sin preferencia por sexo y edad.

El bacilo llega al cerebro y las meninges por vía hemática. La enfermedad puede observarse en el curso de la siembra miliar precoz o por fistulización hacia el espacio subaracnoideo de un granuloma intracerebral que estuvo latente desde la primoinfección. También puede ser consecuencia de una siembra hemática tardía a partir de un foco reactivado de cualquier localización.

La meningoencefalitis en la infancia es en general un suceso post-primario temprano y en 75 % de los casos se presenta junto con una neumonía primaria reciente, siembra miliar o pleuresía. En los adultos un 75 % tienen evidencia de enfermedad activa en otra localización, muchas veces extrapulmonar. La enfermedad suele instalarse en forma insidiosa y con síntomas inespecíficos por lo que el diagnóstico muchas veces es tardío.

Los síntomas iniciales son: decaimiento, apatía, cambios del carácter, irritabilidad, cefalea, somnolencia, compromiso del estado general, sensación febril. Posteriormente la fiebre aumenta, se completa el síndrome meníngeo, se agregan el compromiso del sensorio y de pares craneanos, especialmente de los oculomotores. Puede haber convulsiones y otros

signos neurológicos focales atribuibles a vasculitis. Si continúa evolucionando lleva al coma. *(Normas Nacionales del Programa de Control de Tuberculosis, Nicaragua. Edición 2007)*

El líquido céfalo-raquídeo (LCR) es claro u opalescente, a veces con un pequeño retículo. El estudio citoquímico muestra proteínas y celularidad aumentadas, al inicio pueden predominar los polinucleares y más tardíamente los linfocitos. La glucosa está descendida. Cuando hay dudas respecto al diagnóstico puede ser necesario repetir la punción lumbar.

Niveles de adenosin deaminasa (ADA) superiores a 7,1 U/l en una meningitis con líquido claro, tiene valor para el diagnóstico de tuberculosis, con una alta especificidad. Es difícil encontrar el bacilo en el examen directo del Líquido Cefaloraquídeo (LCR), siendo positivo el cultivo en 1/3 de los casos.

Tuberculosis infantil: Por lo general la gran mayoría de los casos pediátricos son BAAR negativos. Los niños menores de cinco años de edad tienen mayor riesgo de enfermarse gravemente si se infectan con bacilos tuberculosos. La aplicación de la vacuna BCG al nacer reduce eficazmente este peligro, sobre todo las formas muy graves como la tuberculosis miliar y meningitis tuberculosa.

En el caso de los niños la tuberculosis se puede confundir con cualesquier otra patología puesto que es la gran simuladora, sin embargo, cuando existen antecedentes familiares, o cercanos al hogar de la familia se debe tomar muy en cuenta. Además se debe investigar falta de ganancia ó pérdida de peso, igualmente vigilar la curva de crecimiento, todos estos elementos se deben vigilar por la madre y/o familiares al momento de realizar visitas domiciliarias para controles de contacto.

Clasificación de la Tuberculosis Infantil

Tuberculosis inaparente

Primoinfección simple

Primoinfección progresiva y diseminaciones precoces.

Tuberculosis de tipo adulto y formas extrapulmonares.

COMPLICACIONES:

1. Hemoptisis: Se conoce por hemoptisis a la expulsión de sangre con la tos procedente de la vía respiratoria subglótica. Según la cuantía de la hemorragia se divide en:

- Esputos hemoptoicos o hemoptisis leve: < 30 ml/ día
- Hemoptisis moderada: 30-150 ml/ día
- Hemoptisis grave: >150 ml/día
- Hemoptisis masiva (al menos uno de los siguientes):
 - o 200 ml o más de una sola vez.
 - o 600 ml o más en 24 horas.
 - o Síntomas o signos de hipovolemia.
 - o Obstrucción de la vía aérea independientemente de la cantidad expulsada.

Causas de Hemoptisis:

Infecciosas: En los procesos infecciosos el mecanismo de sangrado es la inflamación de la mucosa hipervascularizada y la dilatación vascular como respuesta a sustancias liberadas en el proceso inflamatorio o por la ruptura de microaneurismas. En la tuberculosis la destrucción parenquimatosa puede erosionar vasos sanguíneos que inician el sangrado.

Neoplásicas: El sangrado puede producirse por proliferación vascular de la mucosa en el adenoma bronquial o por invasión de la arteria pulmonar en el caso de una neoplasia pulmonar o de una metástasis, o por procesos necróticos tan frecuentes en masas de crecimiento rápido.

Enfermedad Tromboembolica: La hemoptisis es debida a hipertensión pulmonar venosa, estenosis mitral, enfermedad veno oclusiva. En cualquiera de estas circunstancias pueden romperse pequeños capilares de venas pulmonares, o venas bronquiales; cuando esto último sucede la expectoración es roja brillante.

Vasculares: Como Malformaciones arteriovenosas e Hipertensión pulmonar primaria.

Congénitas: Como Quistes bronquiales, Enfermedad de Eisenmenger (cardiopatía congénita, se caracteriza por una comunicación interventricular e hipertensión pulmonar, facilitándose el paso de sangre a través de la comunicación interventricular, dificultándose la oxigenación de la sangre porque parte de ella no pasa por el pulmón).

2. Neumotórax espontáneo: Provoca un colapso del pulmón con dolor y disnea. Hay que hospitalizar urgentemente a la persona afectada. Existen varios tipos de neumotórax que se clasifican de acuerdo con la causa.

Neumotórax espontáneo primario: Aparece usualmente en una persona joven, en quien no se encuentra una patología pulmonar de base y generalmente resulta de la ruptura de una bula subpleural.

Neumotórax espontáneo secundario: Es la complicación de una enfermedad pulmonar de base como asma bronquial, enfisema pulmonar, tuberculosis, absceso pulmonar, tumores y, actualmente con creciente frecuencia, en personas VIH positivos e infección por *Pneumocystis carinii*.

El neumotórax por trauma: Puede ser producido por amplio espectro de lesiones del pulmón o las vías aéreas: trauma penetrante del tórax, trauma cerrado del tórax, el barotrauma y lesiones iatrogénicas. La punción venosa central es causa frecuente de neumotórax iatrogénico, así como las toracentesis.

3. Insuficiencia cardio-pulmonar (COR PULMONALE):

Es la cardiopatía relacionada con la sobrecarga de las cavidades derechas ocasionada por una neumopatía crónica, cambios en la circulación pulmonar o alteraciones en la pared del tórax que constituyen una barrera para el vaciado del ventrículo derecho.

4. Bronquiectasia: Descrita por primera vez en 1819 por el médico francés Laënnec, la bronquiectasia es la dilatación permanente e irreversible de los bronquios, así llamados los conductos o tubos con ramificaciones semejantes a árboles, encargados de conducir el aire

desde la tráquea hasta la unidad funcional respiratoria (alveolo pulmonar). Este trastorno mayoritariamente es de origen adquirido y muy pocas veces congénito.

Se observa a consecuencia de la enfermedad tuberculosa extensa y avanzada. Solamente existe la terapia sintomática, es el resultado de la inflamación y destrucción de la pared bronquial, y puede ser local (en una región limitada) o difusa, es decir, con una distribución más extensa. Es importante diagnosticar la tuberculosis e iniciar temprano el tratamiento anti-tuberculoso para prevenir estas complicaciones.

5. Fibrosis Pulmonar: Los síntomas dependen del grado de daño pulmonar, de la velocidad con que evoluciona la enfermedad y del desarrollo de las complicaciones, como las infecciones y la insuficiencia cardíaca. Los síntomas característicos comienzan de forma insidiosa, como el ahogo durante un esfuerzo y la disminución de la fuerza. Los síntomas más habituales son tos, pérdida de apetito, pérdida de peso, cansancio, debilidad y dolores leves en el pecho.

En las etapas finales de la enfermedad, a medida que la concentración de oxígeno en sangre disminuye, la piel puede tomar un tinte azulado y los extremos de los dedos se engruesan o adquieren forma de palillo de tambor. El esfuerzo excesivo del corazón puede llevar a una insuficiencia cardíaca. Esta insuficiencia cardíaca causada por una enfermedad pulmonar subyacente se llama cor pulmonale. *(Normas Nacionales del Programa de Control de Tuberculosis, Nicaragua. Edición 2007)*

SIGNOS Y SINTOMAS

Generalmente se sospecha en una persona el diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar ante los siguientes signos y síntomas:

- Tos productiva y persistente, especialmente si ha durado más de 2 semanas (SR + 14 días).
- Pérdida de apetito.
- Pérdida de peso.
- Dolor torácico, de predominio en la pared posterior del tórax.

- Fiebre.
- Sudoración en la noche.
- Disnea.

Se sospecha una Persona Afectada por Tuberculosis Extrapulmonar cuando se observa:

- Derrame pleural con dolor torácico y disnea.
- Aumento de los ganglios superficiales, sobre todo alrededor del cuello (adenopatías cervicales).
- Dolor de cabeza con signos y síntomas meníngeos (meningitis TB).
- Dolor en las grandes articulaciones.
- Otros síntomas según los órganos afectados.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

La baciloscopia del esputo: es la forma más rápida y segura para que el diagnóstico de tuberculosis pulmonar se confirme. En cualquier lugar y momento de la consulta. Cuando se sospecha tuberculosis, se indica recolectar sucesivamente tres muestras de esputo (BAAR seriado) en dos días. Se hace un frotis o extendido de las partículas purulentas del esputo y después de fijarla se tiñe con el método de Zielh Neelsen. Los bacilos son visibles microscópicamente de color rojo, en un fondo de color azul.

El cultivo: se realiza en el Centro Nacional de Diagnostico y Referencia y en otros laboratorios intermedios. Los cultivos permiten detectar los bacilos cuando son escasos y no se observan a la baciloscopia, que es lo que ocurre en la tuberculosis paucibacilar. Hay que enviar las muestras al laboratorio de Referencia en un lapso no mayor de tres días y preferiblemente refrigeradas (en un termo).

Radiografía: La radiografía de tórax es un método de apoyo diagnóstico que tiene como desventajas su alto costo, discordancia de interpretación incluso entre radiólogos, dificultad para distinguir entre lesiones nuevas y viejas (enfermedad activa o paciente que se curó dejando cicatrices visibles en la placa); y que la radiografía no logra distinguir entre las

fuentes de infección (pacientes con tuberculosis pulmonar bacilífera) y los casos no contagiosos (pacientes con tuberculosis pulmonar no bacilífera).

Sin embargo la radiografía es una ayuda importante en pacientes con sintomatología sospechosa de tuberculosis pero con dos seriados de BAAR negativos y en casos pediátricos que en la gran mayoría son BAAR negativos o no pueden expectorar. También en ciertas formas de tuberculosis extra pulmonar la radiografía es importante.

PPD (Derivado Proteico Purificado) o tuberculina: La PPD es una solución de antígenos de micobacteria que se aplica en forma intradérmica y que produce una reacción cutánea (induración), en personas que han sido infectadas por micobacterias o que han sido vacunadas con la BCG. Una reacción de más de 8 mm aumenta la sospecha de que un paciente tenga tuberculosis si no ha sido vacunado con BCG. Sin embargo hay personas sanas que tienen una reacción fuerte y pacientes tuberculosos con una reacción leve o negativa.

La infección con micobacterias atípicas también puede producir una reacción aunque leve. La PPD es una ayuda diagnóstica sobre todo en casos pediátricos. La técnica de aplicación y su lectura es difícil y puede alterar los resultados. *(Normas Nacionales del Programa de Control de Tuberculosis, Nicaragua. Edición 2007)*

TRATAMIENTO

La historia de la tuberculosis cambia dramáticamente después de la introducción de los agentes antimicrobianos. El tratamiento de la tuberculosis es fundamental para su control dado que con él se rompe la cadena de transmisión cuando el tratamiento es correcto y completamente seguido. El tratamiento farmacológico comienza en 1944 con la estreptomina (SM) y el ácido paraaminosalicílico (PAS). En 1950, se realiza el primer ensayo clínico comparando la eficacia de la SM y el PAS conjuntamente o en monoterapia.

El estudio demostró que la terapia combinada fue más efectiva. En 1952, un tercer fármaco, la isoniazida (INH), fue añadido a la combinación, mejorando espectacularmente la

eficacia del tratamiento, aunque todavía con una duración de 18 - 24 meses. El etambutol se introduce en 1960, sustituyendo al PAS en los esquemas de tratamiento y reduce la duración a 18 meses. En los años 70 con la introducción de la rifampicina (RAM) en la combinación, el tratamiento se acorta a 9 meses. Finalmente, en 1980, la pirazinamida (PZA) se introduce en el esquema terapéutico, pudiendo ser reducida la duración a 6 meses.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

Los siguientes medicamentos se presentan en preparaciones combinadas:

Tabletas de: Rifampicina 150 mg / Isoniacida 75 mg / Etambutol 275 mg / Pirazinamida 400 mg

Tabletas de: Isoniazida con Tioacetazona (Diateben) hay en dos presentaciones: para adultos HT 300/150 mg (300 mg de Isoniacida con 150 mg de Tioacetazona) y para niños HT 100/50 mg (100 mg de Isoniazida con 50 mg de Tioacetazona).

Las grageas de Rifampicina con Isoniacida son de 150/100 mg contienen 150 mg de Rifampicina y 100 mg de Isoniacida y se utilizan para niños y adultos.

ESQUEMA ACORTADO (2ERHZ/6TH)

El tratamiento se divide en dos fases: La primera fase de dos meses con Isoniazida/Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol diario, y la segunda fase de seis meses diaria con Tioacetazona e INH. La primera fase del tratamiento debe ser estrictamente supervisada. El paciente toma sus medicamentos diario en presencia del personal de salud. Se administra el tratamiento en forma ambulatoria, si el paciente vive cerca de la unidad de salud y se compromete a llegar diario en la primera fase. El tratamiento completo puede ser omitido los días domingos. Si el paciente vive en zonas rurales de difícil acceso, se hospitaliza por dos meses durante la fase inicial para que reciba el tratamiento acortado supervisado. La segunda fase es auto administrado.

Está indicado a:

Al paciente nuevo con tuberculosis pulmonar BAAR positivo, o cultivo positivo que no ha recibido tratamiento anti-tuberculoso anteriormente (o que lo ha recibido por menos de un mes).

A los pacientes nuevos no bacilíferos con formas graves de tuberculosis, pacientes nuevos con baciloscopía negativa y extrapulmonares (hemoptisis franca, meningitis tuberculosa, tuberculosis miliar, enfermedad de Pott y pacientes con SIDA).

ESQUEMA ACORTADO (2 ERHZ / 4 R3 H3)

El tratamiento se divide en dos fases: La primera fase de dos meses con Isoniazida/Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol diario, y la segunda fase de cuatro meses con administración trisemanal (Lunes – Miércoles – Viernes) con Rifampicina e Isoniacida. Ambas fases deben de ser estrictamente supervisadas por el personal de salud y si es necesario por personal comunitario previamente capacitado por personal de salud capacitado. El paciente toma sus medicamentos diario en presencia del personal de salud o de personal comunitario capacitado. Si el paciente vive en zonas rurales de difícil acceso, se hospitaliza por dos meses durante la fase inicial para que reciba el tratamiento acortado supervisado por el personal de salud o en su defecto se debe concientizar esmeradamente al paciente y su familia acerca de la importancia del tratamiento y hacer uso de un líder comunitario y/o colaboradora voluntario capacitado por el personal de salud para que estos administren el tratamiento bajo su supervisión.

El tratamiento con drogas combinadas o bien el esquema de seis meses de duración se puede utilizar en los niveles municipales donde efectivamente se puede garantizar la supervisión del tratamiento durante todo el esquema, se requiere además que tengan un porcentaje de curación superior o igual al 85 % con un abandono menor al 5 %.

Está indicado a:

Al paciente nuevo con tuberculosis pulmonar BAAR positivo, o cultivo positivo que no ha recibido tratamiento anti-tuberculoso anteriormente (o que lo ha recibido por menos de un mes).

A los pacientes nuevos no bacilíferos con formas graves de tuberculosis, pacientes nuevos con baciloscopía negativa y extrapulmonares (hemoptisis franca, meningitis tuberculosa, tuberculosis miliar, enfermedad de Pott y pacientes con VIH/SIDA).

RETRATAMIENTO PARA TODO PACIENTE ANTES TRATADO

El retratamiento se inicia únicamente al tener dos baciloscopias positivas. Hay que enfatizar al paciente que el retratamiento es la última oportunidad que se le ofrece, para que no abandone el retratamiento y no se vuelva resistente. Solamente una vez se admite a un paciente "Vuelto a Tratar" para iniciar el retratamiento. El retratamiento debe ser estrictamente supervisado en sus dos fases.

El retratamiento consiste en: una primera fase de Rifampicina/Isoniazida, Pirazinamida, Estreptomina y Etambutol durante tres meses diario (se omite la Estreptomina a los 2 meses, 60 dosis) y una segunda fase de cinco meses con Rifampicina/Isoniazida y Etambutol tres veces por semana. Este último se dosifica a razón de 15 mg/kg/día a partir de la dosis 61 del tratamiento, siempre basándose la dosis en el peso inicial del paciente.

Está indicado a:

Recaídas: Pacientes que anteriormente han sido curados de tuberculosis, pero que de nuevo presentan la enfermedad BAAR positiva.

Fracasos: Pacientes que a pesar del tratamiento (acortado) continúan con baciloscopía positiva al quinto mes del tratamiento o que se negativizan en los primeros meses y antes de terminar el período de tratamiento se vuelven positivos.

Vueltos a Tratar: Pacientes que han abandonado el acortado anteriormente y se presentan de nuevo con baciloscopia positiva. (Los "Vueltos a Tratar" con BAAR negativo continúan el esquema que recibían al momento de abandonar y completar lo que faltaba de ese tratamiento).

ESQUEMA PEDIATRICO (2RHZ/4RH)

A los niños bacilíferos se les administra el tratamiento acortado igual que a los adultos. A los demás niños con tuberculosis pulmonar diagnosticados por clínica, contacto epidemiológico, PPD positiva y radiografía sugestiva, o con tuberculosis extrapulmonar, se les administra un tratamiento acortado modificado eliminando el Etambutol en la primera fase, mientras que la segunda fase se reduce a cuatro meses administrando Rifampicina/Isoniacida estrictamente supervisado al igual que en la primera fase de tratamiento.

TRATAMIENTO EN CASOS ESPECIALES:

Tratamiento a embarazadas: Durante el embarazo la inmunidad está reducida y la tuberculosis puede desarrollarse en forma severa, poniendo en peligro tanto a la madre embarazada como su niño. Si una mujer con tratamiento anti-tuberculoso se embaraza, debe continuar su tratamiento sin interrupción. Para prevenir tal situación todas las mujeres tuberculosas en edad fértil deben practicar la planificación familiar. Hay que recordar que la Rifampicina puede reducir el efecto de los anticonceptivos orales, por lo cual se recomiendan otros métodos anticonceptivos durante el tratamiento con Rifampicina.

El diagnóstico de la TB en el embarazo es muy importante, no solo para controlar la diseminación de la enfermedad, sino también para prevenir la morbilidad materno fetal.

La presentación de la TB en la mujer embarazada es igual a la no gestante. El diagnóstico puede demorarse por la naturaleza de los síntomas no específicos, muchas veces atribuidos al embarazo, como el cansancio, la astenia. Los síntomas específicos suelen ser escasos,

incluyen fiebre, tos, pérdida de peso, sudoración nocturna, y hemoptisis. El sitio más frecuente de localización es el pulmón. El 20 % de las mujeres embarazadas, se encuentran asintomáticas al momento del diagnóstico. Las formas extrapulmonares son del 5-10% y habitualmente presentan pocos síntomas.

Tratamiento a los pacientes infectados por VIH o con SIDA: Toda persona afectada por tuberculosis con VIH positivo y/o SIDA, en la primera fase debe recibir el mismo esquema de tratamiento acortado, igual que el resto de las personas afectadas por tuberculosis, sin embargo, en la segunda fase se debe administrar bajo supervisión directa Rifampicina/Isoniacida diariamente por 6 - 7 meses, nunca administrar Diatében (T/H) ya que provoca reacciones alérgicas severas en estos pacientes. También se debe considerar el tratamiento acortado en casos BAAR negativos, ya que el estado de salud de estas personas a menudo es más delicado. Las reacciones adversas son más comunes en personas afectadas por la infección dual y es muy importante vigilar cuidadosamente las reacciones adversas a los fármacos.

Por la infección y el síndrome de VIH/SIDA, las inyecciones con Estreptomina (esquema de Retratamiento) se deben utilizar jeringas y agujas descartables y de ninguna manera re-utilizarlas.

Actualmente con la posibilidad del uso de drogas combinadas se utilizará dicho esquema en pacientes VIH/SIDA con tuberculosis, de acuerdo a las recomendaciones internacionales.

(Normas Nacionales del Programa de Control de Tuberculosis, Nicaragua. Edición 2007)

2.4 ANTITUBERCULOSTÁTICOS

Los Antituberculostáticos se clasifican en 2 grupos en función de su eficacia, potencia y efectos secundarios:

- **Fármacos de primera línea:** isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomina

- **Fármacos de segunda línea:** como la cicloserina, etionamida, ciprofloxacino. Se utilizan en los casos de tuberculosis resistentes o cuando los de primera línea producen efectos secundarios.

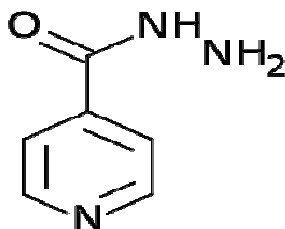
Los medicamentos más utilizados en el tratamiento de Tuberculosis son: Isoniacida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Etambutol (E), Estreptomicina (S), Tioacetazona (T).

ISONIAZIDA

La isoniazida fue descubierta en forma casi accidental. En 1945, Chornik indicó que la nicotinamida poseía acción tuberculostática. El estudio de los compuestos similares a dicho producto indicó que muchos derivados piridínicos poseían dicha actividad y entre ellos estaban los congéneres del ácido isonicotínico. Se sabía que las tiosemicarbazonas inhibían al *M. tuberculosis*, se sintetizó y sometió a estudio la tiosemicarbazona del aldehído isonicotínico. El material original de la síntesis fue el éster metílico del ácido isonicotínico, y el primer producto intermediario fue la hidrazida del ácido mencionado (isoniazida).

Propiedades Químicas:

La isoniazida es la hidrazida del ácido isonicotínico y su fórmula estructural es:



El derivado isopropílico de la isoniazida, la iproniazida (1-isonicotinil-2-isopropilhidrazida), también bloquea la multiplicación del bacilo tuberculoso. El compuesto mencionado un inhibidor potente de la monoaminoxidasa, es demasiado tóxico para utilizar en seres humanos, no obstante su estudio permitió conocer la utilidad de los inhibidores de la monoaminoxidasa para tratar la depresión.

Actividad Antibacteriana: La isoniacida es bacteriostática de los bacilos en etapa de reposo, pero es bactericida si están en fase de división rápida. La concentración tuberculostática mínima es 0.025 a 0.05 ug/ml. Los efectos bactericidas de la isoniacida

solo se ejercen contra bacilos tuberculosos que están creciendo activamente; los microorganismos en reposo vuelven a multiplicarse normalmente cuando pierden contacto con la droga.

Los siguientes microorganismos son generalmente sensibles a la isoniazida: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, y algunas cepas de *M. kansasii*.

La isoniácida es el agente terapéutico de mayor eficacia contra la tuberculosis experimental de los animales notablemente superior a la estreptomícina. Con tan sólo un miligramo diario de isoniácida se logra dominar la infección provocada en el cobayo. A diferencia de la estreptomícina la isoniácida penetra fácilmente en las células y es prácticamente tan eficaz contra bacilos localizados intracelularmente como para bacilos que crecen en medios de cultivos.

Resistencia Bacteriana: Cuando se cultiva el bacilo de tuberculosis *in vitro*, en un medio con concentraciones crecientes de isoniazida, fácilmente surgen mutantes resistentes a ella a pesar de que el medicamento se encuentre en cifras extraordinarias.

Sin embargo no se ha sabido de resistencia cruzada entre la isoniazida y otros medicamentos antifímicos (excepto etionamida que guarda relación estructural con la isoniazida). Como ocurre con los demás compuestos antifímicos el tratamiento solo con isoniazida hace que surjan cepas resistentes *in vivo*.

La transformación de los originalmente microorganismos sensibles a insensibles en su mayor parte se observa ocasionalmente en el curso de unas cuantas semanas después de haber comenzado la terapéutica, si bien hay notables variaciones de un paciente a otro en cuanto al tiempo en que se produce este fenómeno.

Mecanismo de Acción: Se desconoce el mecanismo de acción de la isoniazida, pero se han planteado algunas hipótesis que incluyen los efectos que ejerce en lípidos, biosíntesis de ácido nucleico y glucólisis. Se ha sugerido una acción primaria de la isopniazida para inhibir la biosíntesis de ácidos micólicos que son constitutivos importantes de la pared de la micobacteria. Los ácidos en cuestión son característicos de estas especies de microorganismos y, por ello dicha acción podría explicar el alto grado de selectividad de la

actividad antimicrobiana de la isoniazida. La exposición o contacto con el fármaco hace que se pierda el carácter acidoresistente y disminuya la cantidad de lípido extraíble con metanol de las micobacterias.

Absorción, distribución y eliminación: La isoniácida se absorbe bien por ingestión y por vía parentérica. Una o dos horas después de la administración bucal, el medicamento alcanza en el plasma la concentración máxima. Hay variaciones genéticas en el metabolismo de esta droga en el hombre, que modifican considerablemente las concentraciones plasmáticas logradas y su semidesintegración en la circulación. El tiempo de semidesintegración en el plasma se prolonga si hay insuficiencia hepática. La administración simultánea de ácido aminosalicílico eleva la concentración sanguínea de isoniácida libre por disminuir el grado de acetilación de ésta.

Se difunde rápidamente por todos los líquidos y células corporales. La droga puede demostrarse en cantidades importantes en los líquidos pleural y ascítico; las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son aproximadamente 20 por 100 de las existentes en el plasma. También penetra en el material caseoso. La concentración del medicamento es al principio más elevada en el plasma y los músculos que en los tejidos infectados, pero éstos la retienen largo tiempo en cantidad superior a la necesaria para la acción bacteriostática.

Del 75 al 95 por 100 de una dosis de isoniácida es eliminada en la orina de las 24 horas; todos estos productos representan metabolitos de la droga, mientras que el resto se elimina en la heces, saliva y esputo. Los principales productos eliminados en el hombre son acetilisoniácida formada por acetilación y ácido isonicotínico, producto de hidrólisis. También se descubren en la orina pequeñas cantidades de un conjugado de ácido isonicotínico, probablemente la isonicotinilglicina, una o más isonicotinilhidrazona e inicios de N-metilisoniácida.

Aplicaciones Terapéuticas: La isoniazida sigue siendo el fármaco más importante a nivel mundial para tratar todos los tipos de tuberculosis. Es importante usarlo junto con otro fármaco con fin terapéutico. Puede administrarse por vía oral y parenteral. La dosis diaria

utilizada con mayor frecuencia por la primera vía es de 5 mg/kg de peso hasta un máximo de 300mg, las dosis oral e intramuscular son idénticas. *(Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Goodman & Gilman, 11va edición. Mc Graw Hill interamericana.)*

Reacciones Adversas: Hepatotoxicidad, Neuropatía Periférica, Fiebre, Pseudolupus, Convulsiones, Neuritis óptica, Artralgias, Ginecomastia, Pelagra, Hematológicas como Agranulocitosis, Hemólisis con anemia, Anemia sideroblástica, Anemia aplásica, Pancitopenia, Trombocitopenia. Gastrointestinales como Diarrea, Dolor abdominal, Náuseas, Vómitos, Dolor epigástrico. Poco frecuentes Rash maculopapular o acneiforme, Dermatitis exfoliativa, Nefritis intersticial, Otros como Xerostomía, Hiperglicemia, Acidosis metabólica, Retención urinaria

Interacciones: La isoniazida puede aumentar las concentraciones de carbamazepina y aumentar su toxicidad. Esta interacción suele tener lugar cuando las dosis de isoniazida son de $\geq 200\text{mg/día}$ y los signos de la toxicidad de la carbamazepina se observan sobre todo los primeros días de la administración concomitante de ambos fármacos.

Inhibe el metabolismo hepático del diazepam. Si el disulfiram se administra concomitantemente con la isoniazida pueden ocurrir reacciones adversas sobre el sistema nervioso central como psicosis y dificultades en la coordinación. En la medida de lo posible, debe interrumpirse el tratamiento con disulfiram.

La administración concomitante de cicloserina e isoniazida ha mostrado producir serias reacciones adversas sobre el sistema nervioso central. Se observan somnolencia y mareos más serios y frecuentes en los pacientes tratados con ambos fármacos que en los pacientes tratados con cicloserina sola.

Los antiácidos, especialmente los que contienen aluminio reducen la absorción de la isoniazida, posiblemente por disminuir el vaciado gástrico. Se aconseja la administración de la isoniazida una hora antes que la de los antiácidos.

Se han comprobado interacciones mutuas entre los corticosteroides y la isoniazida. Por una parte, la prednisona reduce las concentraciones plasmáticas de la isoniazida y, por otra, la

isoniazida reduce el metabolismo hepático del cortisol. Se desconocen los efectos clínicos de tales interacciones.

La isoniazida y otros fármacos que contienen el grupo hidrazina en su molécula pueden favorecer en algunos pacientes la formación de fluoruros inorgánicos potencialmente nefrotóxicos cuando se administra enflurano. El potencial de la isoniazida sobre la defluorización del enflurano está relacionado con la capacidad acetiladora del paciente. Aunque el isoflurano y el metoxiflurano son afectados de la misma manera in vitro no existen pruebas de esta interacción en la clínica. De igual forma, se desconoce si la isoniazida afecta de alguna manera al metabolismo de otros anestésicos generales halogenados como el halotano o el sevoflurano.

El metabolismo de la fenitoína y de la fosfenitoína es inhibido por la isoniazida, produciendo intoxicación por fenitoína en un 20% de los enfermos. Se recomienda vigilar cuidadosamente estos pacientes en lo que se refiere a ataxia, nistagmo, movimientos involuntarios, alteraciones mentales o convulsiones. Al discontinuar el tratamiento con isoniazida, puede ocurrir el efecto contrario, reduciéndose la respuesta clínica a la fenitoína.

Puede reducir el aclaramiento de la teofilina y este efecto farmacocinético está relacionado con las dosis (> 300 mg/día de isoniazida) y la duración del tratamiento. Se conocen casos de toxicidad por teofilina debidos a esta interacción. También puede inhibir metabolismo de la levobupivacaína con el resultado de una elevación de los niveles plasmáticos o intratecales de este anestésico y, en consecuencia, de un aumento de su toxicidad.

Es un inductor del sistema enzimático hepático CYP2E1 responsable del metabolismo del paracetamol y de la generación de metabolitos hepatotóxicos de este fármaco. Se conocen casos de hepatotoxicidad grave en pacientes a los que se administró concomitantemente paracetamol e isoniazida. También se ha observado que, en ratas pre-tratadas con isoniazida, aumenta la hepatotoxicidad del paracetamol.

La isoniazida inhibe el metabolismo hepático de algunos fármacos que experimentan oxidaciones como la warfarina. Aunque sólo existen casos aislados en los que se ha comunicado esta interacción, pueden ocurrir alteraciones importantes si se añade un

tratamiento con isoniazida a pacientes adecuadamente anticoagulados, en particular su las dosis de isoniazida son de 600 mg/día. Se recomienda vigilar el INR y reducir las dosis del anticoagulante si fuera necesario.

Contraindicaciones: Se han observado aumentos transitorios de las transaminasas durante el tratamiento con isoniazida, por lo tanto la isoniazida está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática aguda y deberá administrarse con precaución a pacientes con alguna enfermedad hepática crónica (alcoholismo, cirrosis o hepatitis crónica).

Está clasificada dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. Aunque el fármaco atraviesa fácilmente la barrera placentaria, no se ha observado nunca teratogenia a pesar de haber sido utilizada extensamente durante los 4 primeros meses del embarazo. Algunos informes sugieren que las hepatitis en las mujeres embarazadas podrían ser más frecuentes durante el tratamiento con isoniazida, por lo que se recomienda realizar pruebas hepáticas con cierta frecuencia. A pesar de que la isoniazida se excreta en la leche materna, la Academia Americana de Pediatría considera compatible la lactancia con su administración a la madre, recomendando una vigilancia sobre el lactante por si aparecieran síntomas de neuritis o de hepatitis.

Precauciones Generales: Esta fórmula (la isoniazida) se ha asociado a trastornos hepáticos, por lo que los pacientes, particularmente los que tienen algún trastorno de la función hepática, deben recibir estos fármacos con especial precaución y bajo estricta vigilancia médica, controlando periódicamente la función hepática, ALT y ASAT séricas antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento cada 2 a 4 semanas. En la fase intensiva de corta duración, la combinación de rifampicina, pirazinamida e isoniacida, deberá administrarse estrictamente por un periodo no mayor a 2 meses. Si se detectan signos de daño hepatocelular debe suspenderse el tratamiento.

Los pacientes deben ser observados por lo menos mensualmente durante la terapia e interrogados específicamente sobre síntomas asociados a reacciones adversas. Puesto que se observa una frecuencia más alta de hepatitis asociada a isoniacida en personas de más de 35 años, se debe mantener estrecha vigilancia de las transaminasas al inicio, y por lo menos, mensualmente durante todo el periodo de tratamiento en este grupo de edad.

Con la terapia de isoniazida puede presentarse hepatitis grave, en ocasiones fatal, la cual se puede desarrollar aun después de muchos meses de tratamiento. El riesgo de desarrollo de hepatitis está relacionado con la edad, por lo que los pacientes deben ser monitoreados estrechamente durante el periodo de tratamiento, para detectar síntomas prodrómicos de la hepatitis como fatiga, debilidad, malestar, anorexia, náuseas o vómito.

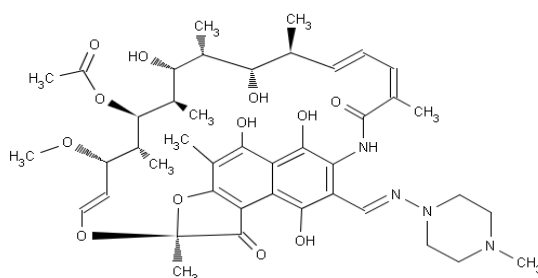
Si se presentaran estos síntomas o se detectaran signos de daño hepático debe suspenderse la isoniazida de inmediato.

También debe tenerse precaución en el tratamiento de ancianos o pacientes malnutridos; éstos pueden requerir el uso concomitante de vitamina B₆ (piridoxina) cuando se utiliza isoniazida. (*Vademécum*, <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/i023.htm#>)

RIFAMPICINA

Las rifamicinas son un grupo de antibióticos macrocíclicos complejos con estructuras semejantes producidas por *Streptomyces mediterranei*; la rifampicina es un derivado semisintético de uno de ellos, la rifamicina B.

PROPIEDADES QUÍMICAS: Es soluble en solventes orgánicos y en agua a Ph ácido. Su estructura es la siguiente:



La rifampicina se utiliza en el tratamiento de la tuberculosis, siendo considerada como fármaco de primera elección, si bien no debe utilizarse en solitario debido a que rápidamente se desarrollan resistencias. También se utiliza para tratar portadores asintomáticos de la *Neisseria meningitidis*, como profiláctico frente al *H. influenzae* tipo B,

y en el tratamiento de la lepra. También es eficaz en las infecciones por Legionella, estafilococos y micobacterias atípicas.

ACTIVIDAD BACTERIANA: Bloquea la proliferación de casi todas las bacterias grampositivas y también otras gramnegativas como E. Coli, Pseudomonas, Proteus indol positivo e indol negativo y Klebsiella. El fármaco es muy activo contra Neisseria meningitidis y Haemophilus influenzae; las concentraciones inhibitoras mínimas varían de 0.1 a 0.8 ug/ml. La rifampicina bloquea fuertemente especies de Legionella en cultivo celular y modelos animales.

Bloquea la proliferación de M. tuberculosis in vitro, M. Kansasii, M. scrofulaceum, M. intracellulare y M avium.

RESISTENCIA BACTERIANA: Los microorganismos, incluidas las micobacterias, pueden presentar resistencia a la rifampicina a muy breve plazo in vitro como un proceso monofásico, y uno de cada 10^7 y 10^8 bacilos de la tuberculosis es resistente al fármaco; ello parece ser la situación que priva in vivo, y por ello no debe utilizarse la rifampicina solo en la quimioterapia de la tuberculosis.

MECANISMO DE ACCIÓN: La rifampicina inhibe a la ARN polimerasa dependiente de ADN de la micobacteria y otros microorganismos para formar un complejo enzima-fármaco estable que suprime el comienzo de la formación catenaria (pero no la elongación de la cadena) en la síntesis de ARN. De manera más específica, el sitio de acción de la rifampicina es la subunidad beta de esta complejo enzimático. La ARN polimerasa de diversas células eucarióticas no se liga a la rifampicina, y de esta manera no hay alteración en la síntesis de ARN.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y ELIMINACIÓN: Después de ingerir rifampicina, en dos a cuatro horas ésta alcanza cifras máximas en el plasma. Una vez absorbida en las vías gastrointestinales, ésta es eliminada rápidamente por la bilis y se inicia la circulación enterohepática. El fármaco es desacetilado de manera progresiva, dicho metabolito conserva casi toda la actividad antibacteriana. La rifampicina se distribuye por todo el organismo y aparece en cifras eficaces en muchos órganos y líquidos corporales incluido el

líquido cefalorraquídeo, puede dar un color rojo naranja a orina, heces, saliva, esputo, lágrimas y sudor. Se elimina en un 60% en las heces y en un 30% en la orina.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS:

- Tratamiento de tuberculosis: 600 mg/día vía oral o IV (rara vez utilizada) como dosis única diaria en combinación con al menos algún otro medicamento antituberculoso.

- Profilaxis de meningitis meningocócica: 600 mg vía oral 2 veces al día durante 2 días.

- Infección estafilocócica: 600 mg/día vía oral como dosis única en combinación con otro medicamento antiestafilocócico. *(Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Goodman & Gilman, 11va edición. Mc Graw Hill interamericana.)*

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS: La rifampicina se debe utilizar con precaución en pacientes que padezcan alguna enfermedad hepática o que se encuentren bajo tratamiento con algún fármaco hepatotóxico que pueda potenciar los efectos intrínsecos de este antibiótico. Se han observado elevaciones de las transaminasas, fosfataza alcalina y bilirrubina, así como ictericia durante los tratamientos con rifampicina. El consumo regular de alcohol aumenta el riesgo de una hepatitis inducida por rifampicina. Se recomienda monitorizar la función hepática en todos estos pacientes, discontinuando el tratamiento si se detectaran síntomas de hepatotoxicidad.

No se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a otras rifampicinas (incluida la rifabutina) ya que es posible reacciones de hipersensibilidad cruzada.

La rifampicina se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. Numerosos estudios han llevado a la conclusión de que este antibiótico no es teratogénico, usándose de forma rutinaria en el tratamiento de la tuberculosis en el embarazo. Se ha asociado el uso de la rifampicina en la madre con la enfermedad hemorrágica del feto. La rifampicina se excreta en la leche materna, pero no se han observado efectos adversos en el lactante. La Academia Americana de Pediatría considera la rifampicina compatible con la lactancia.

Tiene potentes propiedades inductoras enzimáticas, incluyendo la enzima delta-aminocido levulínico sintetasa. Algunos comunicados han asociado la administración de rifampicina a una exacerbación de la porfiria.

INTERACCIONES: La rifampicina es un potente inductor del sistema enzimático hepático del citocromo P-450 y puede reducir las concentraciones plasmáticas y posiblemente la eficacia, de todos los fármacos que se metabolizan a través de este sistema.

La administración concomitante de una rifampicina con tamoxifeno o toramifeno puede ocasionar una reducción de sus efectos antiestrogénicos debido a la inducción de las enzimas hepáticas que los metabolizan. Después de la administración crónica de rifampicina, las AUCs del tamoxifeno y del toramifeno se reducen en más de un 40% y las concentraciones plasmáticas máximas caen en más del 50%. Deberán tenerse en cuenta estas disminuciones al prescribir estos dos fármacos.

La rifampicina puede reducir las concentraciones séricas del fluconazol, itraconazol, y ketoconazol como resultado de su capacidad para acelerar el metabolismo de estos antifúngicos. Adicionalmente, cuando la rifampicina se asocia a la isoniazida, los efectos de la primera sobre el metabolismo del ketoconazol son notablemente incrementados. Por su parte, el ketoconazol reduce los niveles plasmáticos y tisulares de la rifampicina, al parecer interaccionando con ella durante el proceso de absorción, ya que este fenómeno no ocurre si la administración de ambos fármacos se lleva a cabo con un intervalo de 12 horas.

REACCIONES ADVERSAS:

-Hepáticas: Desde elevación de los niveles de transaminasas, hasta fallo hepático severo. La hepatotoxicidad es más frecuente en alcoholistas, desnutridos, portadores de hepatopatía previa, así como con la asociación de isoniazida/rifampicina.

- Renales: Nefritis intersticial, glomerulonefritis o hemólisis masiva pueden conducir a un fallo renal agudo. Puede ser necesario realizar hemodiálisis. También puede observarse proteinuria, aunque es un accidente raro. (*Vademécum*, <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/i023.htm#>)

- Reacciones de hipersensibilidad: Rash cutáneo, síndrome seudogripal a altas dosis.

- **Dolor abdominal, Diarrea, Cefalea, Prurito,**

- **Otras complicaciones raras incluyen:** anemia hemolítica y trombocitopenia (durante los tratamientos intermitentes), dermatitis exfoliativa, insuficiencia suprarrenal.

PIRAZINAMIDA

PROPIEDADES QUÍMICAS: Es el análogo sintético pirazínico de la nicotinamida y posee la fórmula estructural:



ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA: Muestra actividad bactericida in vitro solamente en un medio levemente ácido. Los bacilos de tuberculosis dentro de los monocitos in vitro son destruidos por una concentración de 12.5 ug/ml del fármaco. Si se usa el medicamento solo surgen rápidamente resistencias.

MECANISMO DE ACCIÓN: No se conoce con exactitud el mecanismo de acción de la pirazinamida. Las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* excretan una enzima, la pirazinamidasa que convierte la pirazinamida en ácido pirazinoico. Es posible que este metabolito sea, al menos parcialmente, el responsable de la actividad de la pirazinamida: estudios in vitro han puesto de manifiesto que el ácido pirazinoico reduce el pH a un nivel que impide el crecimiento de la *M. tuberculosis*.

ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y ELIMINACIÓN: Se absorbe satisfactoriamente en las vías gastrointestinales y se distribuye en todo el cuerpo. Después de ingerir 1 g del producto, se observan cifras plasmáticas de 45 ug/ml a las 2 horas y de 10ug/ml a las 15 horas. Se excreta por filtración glomerular después de una sola dosis. Se hidroliza hasta generar ácido pirazinoico, y éste es hidrolizado a ácido 5-hidroxipirazinoico.

CONTRAINDICACIONES: La pirazinamida ha sido asociada a ictericia, hepatitis, hepatomegalia y esplenomegalia. En algunas raras ocasiones se han comunicado atrofia hepática y muerte. Antes y a intervalos de 2 a 4 semanas se deben realizar pruebas de la función hepática durante un tratamiento con pirazinamida. La pirazinamida está contraindicada en los pacientes con hepatitis grave debido al riesgo de un aumento de su toxicidad. Ocasionar hiperuricemia al reducir la excreción urinaria de los uratos.

INTERACCIONES: La pirazinamida antagoniza los efectos uricosúricos del probenecid, de la sulfinpirazona y del alopurinol y no se debe administrar con estos fármacos.

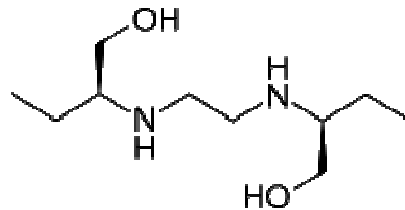
La administración concomitante de pirazinamida y ciclosporina deberá ser vigilada ya que la primera puede reducir el aclaramiento de la segunda, aumentando sus posibles reacciones adversas. Afecta el control de la glucosa en los pacientes tratados con antidiabéticos orales. Se recomiendan controles frecuentes de la glucemia.

APLICACIONES TERAPÈUTICAS: Se ha vuelto un componente importante de la terapèutica antifimica a base de varios fàrmacos y de lapsos breves. Se distribuye en tabletas orales, la dosis diaria para adultos es de 15 a 30 mg/kg de peso ingeridos en tres o cuatro dosis a intervalos iguales. Los niños deben recibir 15 a 30 mg/kg/dìa en fracciones cada 12 a 24h y las dosis diarias no den pasar los 2 g.

REACCIONES ADVERSAS: El efecto màs frecuente es el daño al hígado con sìnomas de hepatopatìa e ictericia. Algunas de las anormalidades màs tempranas son incrementos de los valores plasmáticos de las enzimas ALAT Y ASAT. Produce hiperuricemia asì como episodios de gota, otros incluyen; artralgias, anorexia, náusea y vòmito, malestar general y fiebre. *(Las Bases Farmacológicas de la Terapèutica, Goodman & Gilman, 11va ediciòn. Mc Graw Hill interamericana.)*

ETAMBUTOL

PROPIEDADES QUÍMICAS: Es un compuesto hidrosoluble y termolabile, su fórmula es:



ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA: Prácticamente todas las cepas de *M. tuberculosis*, y *M. kansasii*, y también otras del complejo de *M. avium* son sensibles a etambutol. La sensibilidad de otros microorganismos no tuberculosos es variable. No tiene efecto alguno en otras bacterias. Suprime casi todos los bacilos de tuberculosis resistentes a isoniazida y estreptomina.

RESISTENCIA BACTERIANA: La resistencia surge con gran lentitud *in vitro* y surge *in vivo* cuando se administra sin que se use de modo concomitante otro compuesto eficaz.

MECANISMO DE ACCIÓN: Se desconoce su mecanismo exacto, pero se ha demostrado que bloquea la incorporación del ácido micólico en la pared de la micobacteria.

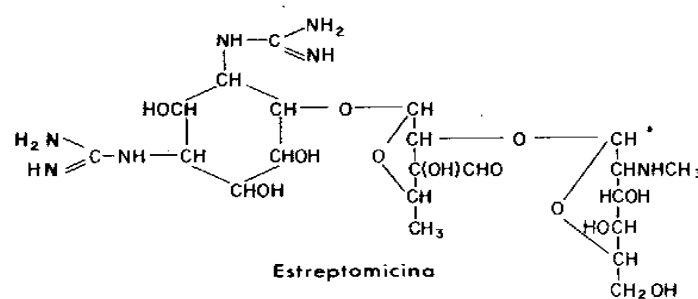
ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y EXCRECIÓN: Se sabe que 75 a 80% de una dosis oral de etambutol se absorbe en el tubo digestivo. Las concentraciones en plasma alcanzan su máximo dos a cuatro horas después de ingerir el fármaco. La vida media del medicamento es de 3 a 4 horas. En término de 24h, 75% de una dosis oral de etambutol se excreta por la orina, se excreta por secreción tubular además de la filtración glomerular.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS: Se ha utilizado con notables resultados en el tratamiento de diversas formas de tuberculosis si se usa con la isoniazida. Se distribuye en forma oral, en adultos la dosis habitual para adultos es de 15mg/kg de peso una vez al día.

REACCIONES ADVERSAS: El efecto más importante es la neuritis óptica, entre otras están prurito, artralgias, molestias gastrointestinales, dolor abdominal, cefaleas, mareos, confusión psíquica, desorientación y posibles alucinaciones. *(Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Goodman & Gilman, 11va edición. Mc Graw Hill interamericana.)*

ESTREPTOMICINA

Fue el primer fármaco clínicamente eficaz de que se dispuso para combatir la tuberculosis. En el comienzo se administraba a grandes dosis, pero los problemas de toxicidad y la aparición de resistencias limitaron su uso.



ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA: In vitro es bactericida contra el bacilo tuberculoso. Cifras de 0.4 ug/ml pueden inhibir su proliferación. La mayor parte de las cepas de M. tuberculosis son sensibles a 10 ug/ml. M. kansasii suele ser sensible, pero otras micobacterias no tuberculosas a veces son sensibles.

RESISTENCIA BACTERIANA: Solo en 2 a 3% de las cepas de M. tuberculosis se halla resistencia primaria al antibiótico. La resistencia de los bacilos tuberculosos se produce in vivo y también in vitro.

MECANISMO DE ACCIÓN: Bactericida. Inhibe la síntesis proteica bacteriana a nivel de subunidad 30S ribosomal.

APLICACIONES TERAPÉUTICAS: Se ha podido contar con otros compuestos eficaces, por ello ha disminuido en forma notable el empleo de la estreptomicina. Muchos

clínicos prefieren usar tres medicamentos y de ellos uno es la estreptomina. La dosis es de 15 m/kg /día en una sola inyección intramuscular.

REACCIONES ADVERSAS: Ototoxicidad, sordera, parestesia bucal, neuropatía periférica, neuritis óptica, escotoma, dermatitis exfoliativa. *(Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Goodman & Gilman, 11va edición. Mc Graw Hill interamericana.)*

HEPATOTOXICIDAD

La hepatotoxicidad implica una alteración en la función o estructura de cualquier componente anatómico del hígado inducida como consecuencia de la ingestión de medicamentos u otras sustancias químicas.

El hígado es el mayor órgano del cuerpo y tiene muchas funciones vitales como: colaborar con el bazo para retirar de la sangre glóbulos rojos viejos o dañados, producir la bilis, una sustancia que se libera al intestino para ayudar en la absorción y digestión de las grasas y proporciona un modo por el que el hígado puede excretar productos de desecho, producir factores de coagulación, que son fundamentales para formar un coágulo que detenga el sangrado y procesar y conservar las vitaminas, los minerales, las proteínas, las grasas y la glucosa (azúcar) de su dieta, pero la tarea más importante del hígado es filtrar sustancias tóxicas de su cuerpo, como el alcohol y muchos medicamentos diferentes, como los fármacos de quimioterapia y los antibióticos.

Cuando el hígado está dañado, puede no ser capaz de realizar de forma óptima estas funciones. Es muy importante que pueda no ser capaz de excretar bilis, la forma principal que tiene el hígado de eliminar los productos de desecho.

CLASIFICACIÓN DE LA HEPATOTOXICIDAD

a) Aquella que es intrínseca al xenobiótico mismo. Se trata de un mecanismo predecible, dosis dependiente y reproducible en el animal de experimentación.

b) Por idiosincrasia. Depende básicamente del huésped y por tanto no es predecible, no depende de la dosis y en el animal sólo se reproduce aleatoriamente. Este tipo de alteración, con frecuencia provoca además reacciones de hipersensibilidad ajenas al hígado.

Este daño es el más común y es lo que frecuentemente se conoce como reacción de hipersensibilidad. La reexposición a la droga conlleva una reacción que puede ser cada vez más intensa, debido a que los anticuerpos se forman más rápidamente y en mayor cantidad al ser nuevamente expuesta la persona al estímulo en cuestión.

Según la gravedad se clasifica:

Grado 1 y 2: cuando se dan elevaciones de dos a tres veces sobre el valor normal.

Grado: 3: cuando se dan elevaciones cinco veces sobre el valor normal.

Grado 4: cuando se dan elevaciones 10 veces sobre el valor normal.

SÌNTOMAS

La toxicidad hepática grave puede ocasionar insuficiencia hepática aguda y súbita, la cual puede producir encefalopatía (disfunción cerebral), dificultades de coagulación sanguínea e incluso la muerte. Pero la mayoría de los casos de toxicidad hepática son menos graves. El síntoma más común de la hepatotoxicidad es la elevación de las enzimas hepáticas, como la ALAT y la ASAT, las cuales pasan a la circulación sanguínea cuando las células del hígado están dañadas. Cuando se toman medicamentos que son procesados por el hígado es normal tener un poco elevadas las enzimas hepáticas, pero un incremento dos o tres veces

mayor del margen normal (0-48 iu/l en hombres y 0-42 iu/l en mujeres) debe ser motivo de preocupación.

Una elevación que sea cinco veces mayor del límite máximo normal indica toxicidad hepática grave. Sin embargo, la concentración de enzimas hepáticas no es el único indicador definitivo de hepatotoxicidad, ya que algunas personas experimentan daños hepáticos a consecuencia de los fármacos sin tener muy elevados los niveles de ALAT o ASAT.

La hepatotoxicidad leve o moderada a menudo es asintomática, pero algunas personas sufren náuseas, pérdida del apetito, fatiga, picazón (prurito), dolores musculares y articulatorios o molestias abdominales. Se puede presentar ictericia (con síntomas como color amarillento en la piel y el blanco de los ojos), oscurecimiento de la orina y aclaración de las heces, también puede presentarse hepatomegalia (aumento del volumen del hígado). Con frecuencia es difícil distinguir la toxicidad medicamentosa de otros tipos de daño hepático, ya que los síntomas y los resultados de las pruebas diagnósticas son muy semejantes en ambos casos.

HISTOLOGÍA

Necrosis Celular: se puede encontrar necrosis de células hepáticas en una zona particular del lóbulo hepático. Se presenta con altos niveles sanguíneos de ALAT y disfunciones hepáticas severas que con el paso del tiempo pueden llevar a insuficiencia hepática aguda.

Hepatitis: está asociada a la infiltración de células inflamatorias. Existen tres tipos de hepatitis provocada por drogas:

- Hepatitis tipo viral: es la más frecuente, sus síntomas son similares a los que aparecen en la hepatitis viral aguda.
- Hepatitis focal o no específica: se presenta hepatitis en focos esparcidos que acompañan al infiltrado linfocítico.
- Hepatitis crónica: se da un cuadro clínico similar a la hepatitis autoinmune.

Colestasis: se produce un trastorno en el flujo biliar con presencia de picazón e ictericia. Se puede presentar inflamación.

Esteatosis: consiste en la acumulación de triglicéridos que conlleva a un hígado graso micro o macrovesicular, también puede producirse por acumulación de fosfolípidos.

Granulomas: los granulomas provocados por drogas se asocian con Granulomas en otros tejidos. Los pacientes presentan vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos) sistemática.

Después de ingerir los medicamentos por vía oral, éstos son transportados en el torrente sanguíneo desde los intestinos al hígado, donde se metabolizan o descomponen en sustancias químicas activas y productos derivados (metabolitos). Algunos de estos metabolitos resultan tóxicos para el hígado. Finalmente, los derivados se excretan en la bilis y se eliminan mediante las heces o la orina. Las sustancias químicas modificadas son transportadas por las enzimas hasta el hígado (estas enzimas no deben confundirse con las enzimas hepáticas, como la ALAT y la ASAT, que se determinan en las pruebas de función hepática). Una familia de enzimas, conocida como sistema del citocromo P450 (CYP450), desempeña un importante papel en el metabolismo de los fármacos; algunas de estas enzimas—CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C9/10— procesan la mayoría de los medicamentos con receta.

Las interacciones pueden aparecer cuando un fármaco acelera o ralentiza el metabolismo de otro. Si una sustancia inhibe las enzimas CYP450, se ralentiza el procesamiento de los fármacos y los niveles de medicamento en el cuerpo pueden aumentar demasiado, intensificando la toxicidad y los efectos secundarios. Si la sustancia estimula la producción de las enzimas CYP450, se acelera el metabolismo de los fármacos y éstos se eliminan demasiado deprisa, haciendo que las concentraciones de medicamento caigan hasta niveles ineficaces. Si se metabolizan múltiples fármacos a través de una vía compartida, puede producirse un bloqueo del metabolismo, ya que todos los fármacos compiten por las mismas enzimas CYP450.

Algunos complementos nutricionales como el hierro, la niacina y la vitamina A en dosis elevadas pueden estar asociados a la toxicidad hepática.

DIAGNÒSTICO

Análisis de sangre

Pueden realizarse varios análisis de sangre para medir sustancias en la sangre que indican que el hígado está dañado. Entre estas sustancias están:

Bilirrubina: La bilirrubina es una sustancia química que se forma durante la descomposición normal de los glóbulos rojos y se excreta desde el hígado por la bilis. Cuando las células del hígado están dañadas, pueden no ser capaces de excretar la bilirrubina de forma normal, produciendo una acumulación de bilirrubina en la sangre y el líquido extracelular (fuera de las células). Puede detectarse un nivel elevado de bilirrubina mediante un análisis de sangre. Su valor normal es de: Bilirrubina directa: 0 a 0.3 mg/dL
Bilirrubina total: 0.3 a 1.9 mg/dL.

Enzimas hepáticas: Las enzimas son proteínas que desencadenan reacciones químicas importantes en el cuerpo. Hay varias enzimas que se producen en el hígado y pueden estar elevadas si el hígado resulta dañado, como por ejemplo:

- La **alanina aminotransferasa (ALAT)** reordena los “ladrillos” de las proteínas. Se libera de las células hepáticas dañadas. Su valor normal es de 0 a 45 UI/L.
- La **aspartato aminotransferasa (ASAT)** reordena los “ladrillos” de las proteínas. Se libera de las células hepáticas dañadas. Su valor normal es de 0 a 35 UI/L.
- La **lactato deshidrogenasa (LDH)** participa en la producción de energía. Se libera de células dañadas de muchas partes del cuerpo, como el hígado. Su valor normal es de 105 a 333 UI/L.
- La **fosfatasa alcalina (FA)** participa en el crecimiento del hueso y se excreta por la bilis. Puede elevarse si la excreción biliar está inhibida por un daño hepático. Su valor normal es de 40 a 140 U/L.

Biopsia hepática

Una biopsia es un procedimiento en el que se toma una pequeña muestra de tejido del hígado y se examina al microscopio. Es posible que se someta a este procedimiento si se sospecha que tiene daño en el hígado como consecuencia de la quimioterapia. Mirar el tejido es la mejor manera de determinar si las células están sanas o dañadas.

Tomografía computarizada (TC)

Una TC crea una imagen tridimensional muy sensible del cuerpo. Se recibe una inyección que contiene una pequeña cantidad de contraste radiológico. La cámara especial puede detectar cómo resulta captado el contraste por los diferentes órganos del cuerpo, produciendo una imagen que ayuda a conocer cómo están funcionando el hígado y el bazo.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)

La CPRE es un procedimiento que ayuda a determinar si la disfunción hepática se debe a bloqueo del conducto biliar común, el tubo que transporta la bilis del hígado a la vesícula biliar. En la CPRE se usa un endoscopio, un tubo largo, flexible e iluminado, que permite ver dentro del estómago e inyectar contrastes, que hacen que los conductos biliares sean visibles en una radiografía. Combinando estas técnicas – endoscopia y radiografía – se puede determinar si existe bloqueo de los conductos. Esto puede ser la causa de su disfunción hepática.

Para poder diagnosticar la hepatotoxicidad medicamentosa, es importante determinar la relación entre el momento en que se elevaron las enzimas o aparecieron otros síntomas y el momento en que se empezó a tomar el fármaco. Los síntomas suelen aparecer en los primeros días que se empieza a tomar un nuevo medicamento y normalmente se estabilizan con el tiempo. Sin embargo, en algunos casos (por ejemplo, con la isoniazida o determinados antibióticos), la toxicidad hepática puede aparecer tras un largo período, incluso meses después de estar tomando una medicación. El modo más seguro de determinar si un medicamento es la causa de los síntomas hepáticos es comprobar si los

síntomas desaparecen cuando se deja de tomar el fármaco y empeoran cuando se reanuda la medicación.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La forma más eficaz de impedir la hepatotoxicidad es mediante la prevención cuando ésta es posible, mediante el uso racional de medicamentos y utilizando con prudencia aquellos que con mayor frecuencia producen reacciones de idiosincrasia, sobretodo ante la presencia de inductores de los sistemas citocromos.

Lo ideal sería poder descubrir los problemas hepáticos potenciales cuando los fármacos experimentales se someten a prueba. Sin embargo, dado que los animales y los seres humanos metabolizan los medicamentos de forma diferente, en ocasiones no se observa toxicidad hepática en los estudios con animales. A menudo, la toxicidad se descubre en los primeros estudios con seres humanos, y entonces se retiran los fármacos experimentales. Pero en otros casos, la toxicidad hepática es tan rara que no aparece en los estudios clínicos.

Cuando sea posible, las personas con hepatitis B ó C crónica deben evitar los fármacos que causan toxicidad hepática. Con frecuencia pueden utilizarse otros medicamentos en su lugar. En algunos casos, es posible reducir el riesgo de trastornos hepáticos utilizando dosis más bajas. Pero en otros casos se necesita un medicamento aunque se sepa que ocasiona hepatotoxicidad. En tales casos, será necesario comprobar con frecuencia la función hepática (la concentración de ALAT, ASAT y bilirrubina), en especial si ya se padece enfermedad hepática. *(Los medicamentos y el hígado. Proyecto de apoyo a la Hepatitis. Liz Highleyman, Mayo 2003*

APARTADO III
DISEÑO METODOLÒGICO

3.1 Tipo de estudio

El presente estudio es de tipo Descriptivo, Cualitativo de corte Transversal Retrospectivo.

El Presente estudio es de tipo descriptivo porque se dan a conocer las características de los pacientes para estudiar la situación o evento en el que se encuentran.

Es cualitativo porque se describen las cualidades del objeto en estudio.

Nuestro estudio es de corte transversal porque la recolección de datos la realizamos en un período determinado de tiempo.

Es retrospectivo porque analizamos los expedientes de los pacientes partiendo de un efecto pasado a buscar las causas que lo originaron.

3.2 Descripción del ámbito de estudio

El presente estudio se llevó a cabo en el servicio de medicina mixta del Hospital Humberto Alvarado Vásquez ubicado en la ciudad de Masaya la el cual presta los siguientes servicios: Medicina Mixta, Ginecología, Cirugía, Pediatría y Emergencia con énfasis en el área Materno Infantil el cual cuenta con 177 camas sensables y 30 no sensables y atiende a un promedio de 336,863 pacientes por año.

3.3 Universo y muestra

Universo: 46 pacientes con diagnóstico de tuberculosis tratados en el servicio de medicina mixta del Hospital Humberto Alvarado Vásquez de la ciudad de Masaya, que se les administró fármacos antituberculosos en edades de 35 a 65 años.

Muestra: 22 pacientes con diagnóstico de tuberculosis tratados en el servicio de medicina mixta del Hospital Humberto Alvarado Vásquez de la ciudad de Masaya, que se les administró fármacos antituberculosos en edades de 35 a 65 años que presentaron hepatotoxicidad.

3.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de Tuberculosis.
- Pacientes a los cuales se les administró antituberculosos.
- Pacientes de 35 a 65 años.
- Pacientes que presentaron hepatotoxicidad.

3.3.2 Criterios de Exclusión

- Pacientes no diagnosticados con Tuberculosis.
- Pacientes a los cuales no se les administró antituberculosos.
- Pacientes que no están entre 35 a 65 años.
- Pacientes que no presentaron hepatotoxicidad.

3.4 Variables

3.4.1 Enumeración de las variables

Variables independientes

- Edad
- Sexo
- Peso

Variables dependientes

- Tuberculosis
- Antituberculosos
- Hepatotoxicidad

3.4.2 Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Indicadores	Escala
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento hasta la muerte	Días Mese Años	Continua Cuantitativa
Sexo	División del género humano según sus las características biológicas.	Masculino Femenino	Nominal Cualitativa
Peso	Es el volumen del cuerpo expresado en kilos.	Kilogramos Libras	Continua Cuantitativa
Tuberculosis	Enfermedad infecciosa causada por el Mycobacterium tuberculosis.	Pulmonar Extra Pulmonar Infantil	Cualitativa Ordinal
Antituberculosos	Conjunto de Fármacos utilizados en el tratamiento de la Tuberculosis.	Oral Intravenosa	Cualitativa Ordinal
Hepatotoxicidad	Alteración en la función o estructura del hígado por ingestión de drogas.	Viral Focal Crónica	Cualitativa Ordinal

3.5 Materiales y métodos

3.5.1 Materiales para recolectar la información

- Expedientes Clínicos
- Ficha de Recolección de Datos

3.5.2 Materiales para procesar la información

- Matriz en el programa Excel que refleja los datos encontrados
- Gráficos de Barra del programa Excel.

3.5.3 Método

El método utilizado fue un método de caracterización esto nos permitió manejar criterios que nos llevaron a identificar las características del objeto de estudio. Los datos se recopilaron mediante una Ficha de Recolección de Datos, a través de la revisión y reflexión de los expedientes clínicos de los pacientes en estudio. Los datos se sintetizaron a través de tablas del programa Excel y se reflejaron mediante gráficos del mismo programa.

APARTADO IV
RESULTADOS Y
ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

4.1 RESULTADOS

De acuerdo a las variables planteadas se obtuvieron los siguientes resultados:

De 22 pacientes que corresponden al 100% de la muestra 63.6% corresponden a edades entre 35 y 45 años, 13.6% edades de 46 a 55 años y el 22.7% de 56 a 65 años. En cuanto al peso de los pacientes 22.7% tenía un peso entre de 90 a 110 lbs. 36.6% de 111 a 130 lbs. 22.7% de 131 a 150 lbs. y 18.1% de 151 a 170 lbs. El sexo femenino predominó con un 63.3% y el sexo masculino estuvo representado por un 36.6%. (Ver Anexo 2).

De 46 pacientes que representaron nuestro universo, 22 presentaron la reacción adversa en estudio y 24 no la presentaron. De acuerdo a la presencia de la RAM pudimos observar una frecuencia mayor en el grupo etario de 35 a 45 años. (Ver Anexo 3).

En cuanto a las lesiones hepáticas manifestadas en los pacientes el 42.6% presentó Hepatitis y el 57.4% presentó Esteatosis Hepática. (Ver Anexo 4)

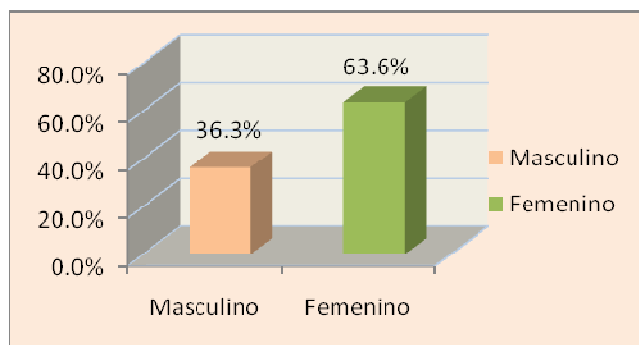
Entre los factores de riesgo asociados a la aparición de la reacción adversa se encuentran: Otras Patologías, Consumo de otros fármacos, Alcoholismo y Daño hepático pre-existente. (Ver Anexo 5).

Un 100% presentó enfermedades asociadas entre las cuales se encuentran: Diábetes, Hipertensión Arterial, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Sida, Asma, Insuficiencia Cardíaca Congestiva e Insuficiencia Renal. El 100% de los pacientes tomaba otros fármacos, el 13% tenía alcoholismo asociado y un 9% presentaba hepatopatía previa. (Ver Anexo 6).

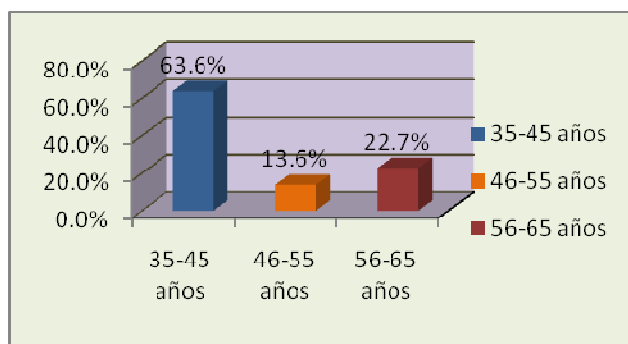
De los pacientes en estudio 18 (81.8%) presentaron Tuberculosis Pulmonar, 4 (18.1%) presentaron Tuberculosis Extra Pulmonar. (Ver Anexo 7).

4.2 ANALISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

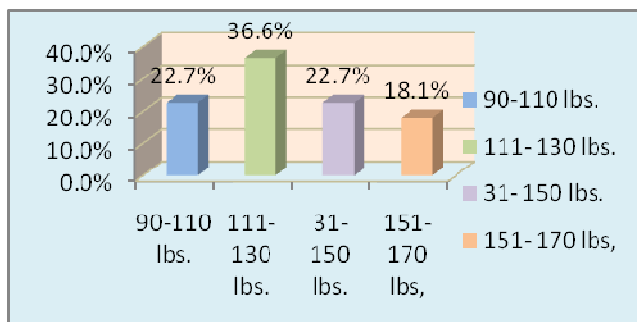
Gráfico 4.1 Principales características de los pacientes en estudio.



Fuente: Expedientes Clínicos de Pacientes en estudio
Oficina de Estadística del Hospital Humberto Alvarado Vásquez. Julio 2009 a Julio 2010.



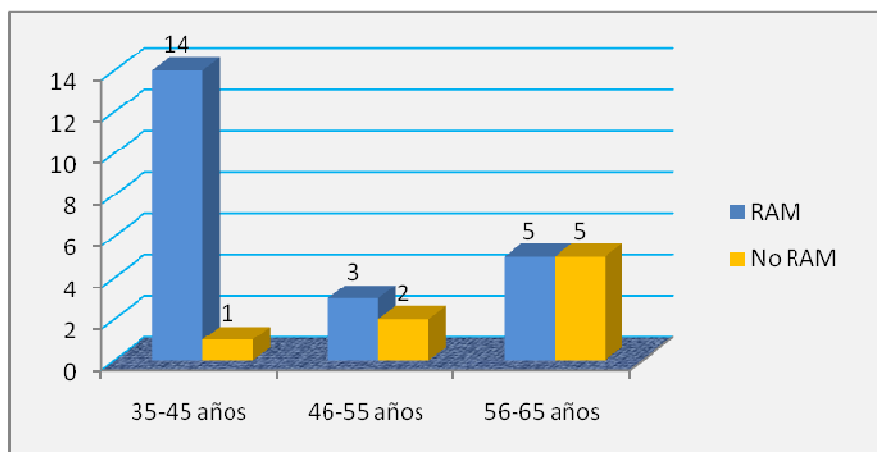
Fuente: Expedientes Clínicos de Pacientes en estudio
Oficina de Estadística del Hospital Humberto Alvarado Vásquez. Julio 2009 a Julio 2010.



Fuente: Expedientes Clínicos de Pacientes en estudio
Oficina de Estadística del Hospital Humberto Alvarado Vásquez. Julio 2009 a Julio 2010.

De acuerdo a los resultados obtenidos la variable sexo no es un factor que determine la aparición de la reacción adversa debido a que nuestro estudio señala una muestra seleccionada de forma no probabilística. Se observó un predominio del grupo etario de 35 45 años sobre los demás. En cuanto al peso el mayor porcentaje de pacientes se encontró con bajo peso corporal o desnutrición durante el tratamiento.

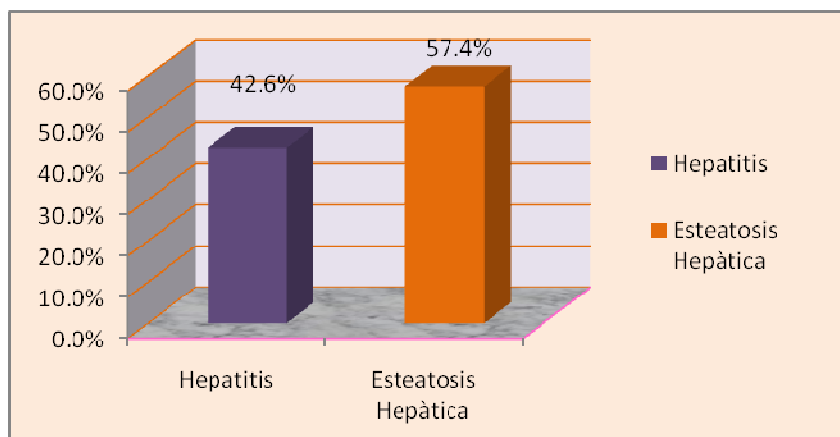
Gráfico 4.2 Representación en rango de edades asociado a la aparición y no aparición de la Reacción Adversa Medicamentosa



Fuente: Expedientes Clínicos de Pacientes en estudio
Oficina de Estadística del Hospital Humberto Alvarado Vásquez. Julio 2009 a Julio 2010.

La edad es un factor que determina la aparición de la reacción, ya que los pacientes de más de 35 años son más susceptibles que los pacientes más jóvenes, observándose un daño hepático progresivo a partir de los 50 años el grupo etario con mayor porcentaje de RAM es de 35 a 45 años, siendo éste el grupo de mayor predominio.

Gráfico 4.3 Principales lesiones Hepática presentadas en los Pacientes



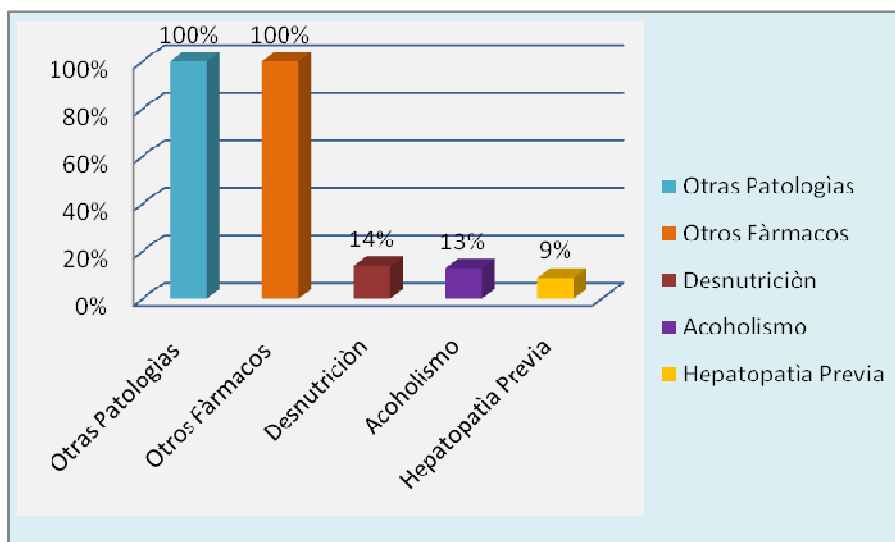
Fuente: Expedientes Clínicos de Pacientes en estudio
Oficina de Estadística del Hospital Humberto Alvarado Vásquez. Julio 2009 a Julio 2010.

Las drogas causan daño al hígado el cual puede manifestarse de modo diferente entre un caso y otro. En la Hepatitis inducida por fármacos los síntomas son similares a los que causan la hepatitis viral que incluye un tono amarillento de la piel (ictericia), náuseas, vómitos y heces pálidas o de color arcilla. El daño puede manifestarse en forma subclínica, reflejado sólo por un aumento de niveles de aminotransferasas. Algunos fármacos pueden llevar a niveles elevados de aminotransferasas o fosfatasa alcalina con incidencias que varían entre el 5 y el 50% de personas expuestas. Muchas de estas elevaciones son menores, es decir, menos de 3 veces por encima del límite superior normal. La mayoría de estas anomalías no progresan o incluso ceden pese a la continuación de la terapia.

La esteatosis es la acumulación anormal de grasa, mayoritariamente en forma de triglicéridos, en el citoplasma de células parenquimatosas como por ejemplo hepatocitos. Se reconocen dos tipos de esteatosis: esteatosis microvacuolar y esteatosis macrovacuolar. En la primera se trata habitualmente de un daño celular agudo, en el que la células aparecen al microscopio de luz con múltiples vacuolas pequeñas intracitoplasmáticas sin desplazamiento del núcleo y que son positivas con tinciones para grasas; en la segunda, que traduce un daño crónico, el citoplasma está ocupado por una sola gran vacuola, que desplaza y rechaza el citoplasma y el núcleo hacia la periferia Pueden distinguirse tres

mecanismos de esteatosis, estudiados principalmente en el hígado. La esteatosis saginativa se produce por una oferta aumentada de triglicéridos. La esteatosis retentiva se debe a frenación de la utilización de los triglicéridos por falta de oxígeno, como en la anemia crónica e hiperemia pasiva, o de factores lipotrópicos, como en el alcoholismo.

Gráfico 4.4 Factores que favorecen la aparición de la reacción.



Fuente: Expedientes Clínicos de Pacientes en estudio
Oficina de Estadística del Hospital Humberto Alvarado Vásquez. Julio 2009 a Julio 2010.

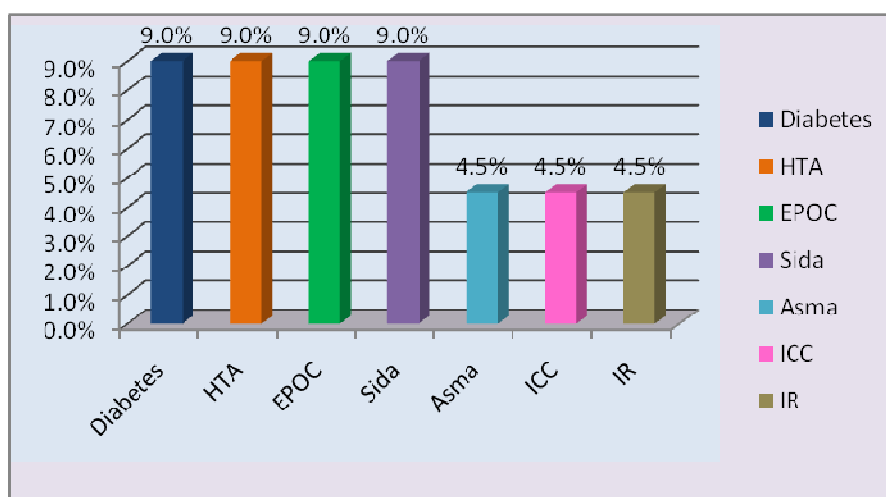
La susceptibilidad individual al daño hepático farmacológico depende de factores tanto genéticos como adquiridos. Dichos factores actuarían presumiblemente mediante la inducción o inhibición del CYP, o mediante la interferencia con los sistemas enzimáticos detoxificadores. Los factores de riesgo comúnmente relacionados con las reacciones adversas hepáticas son los factores como el consumo de alcohol, el uso concomitante de otros medicamentos y la presencia de determinadas enfermedades subyacentes así como la hepatopatía previa.

El consumo de alcohol incrementa el potencial hepatotóxico de medicamentos. El mecanismo es complejo y podría combinar la inducción de la isoforma CYP2E1, involucrada en el metabolismo de estas sustancias, el agotamiento intracelular de glutatión (resultado de la inhibición directa de su síntesis) y la malnutrición que suele acompañar al alcoholismo crónico. Las interacciones entre fármacos pueden predisponer a la

hepatotoxicidad, tanto por inducción de determinados isoenzimas del CYP, aumentando así la tasa de producción de metabolitos reactivos, como por inhibición del mismo.

Un episodio de hepatotoxicidad será de mayor gravedad en un paciente con enfermedad hepática de base, fundamentalmente cuando existe una disminución de la reserva funcional hepática. Los estados de desnutrición y ayuno prolongado disminuyen las vías de glucoronoconjugación y las reservas hepáticas de glutatión.

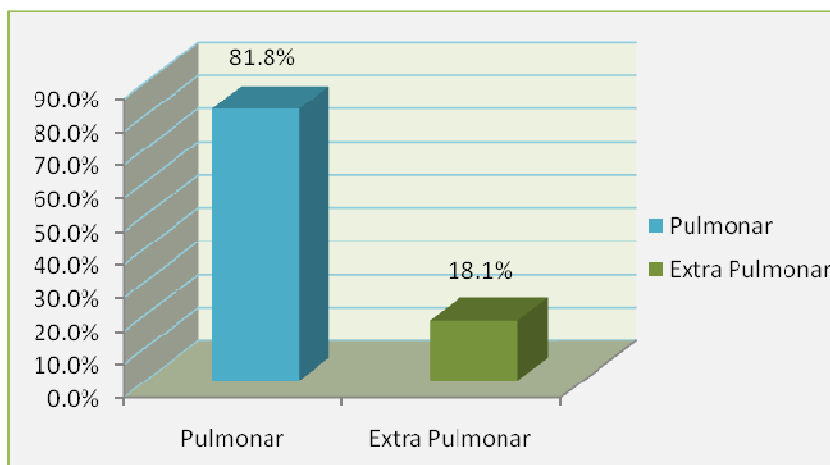
Gráfico 4.5 Principales Patologías Asociadas en los Pacientes en estudio.



Fuente: Expedientes Clínicos de Pacientes en estudio
Oficina de Estadística del Hospital Humberto Alvarado Vásquez. Julio 2009 a Julio 2010.

La presencia de otras patologías es un factor influyente que favorece la aparición de hepatotoxicidad, éstas patologías afectan otros órganos simultáneamente, la cual conlleva al consumo de otros fármacos los cuales pueden ser simultáneamente hepatotóxicos a la terapia antifúngica.

Gráfico 4.6 Tipos de Tuberculosis que presentaron los Pacientes



Fuente: Expedientes Clínicos de Pacientes en estudio
Oficina de Estadística del Hospital Humberto Alvarado Vásquez. Julio 2009 a Julio 2010.

Aunque la Tuberculosis es una enfermedad predominantemente de los pulmones puede también verse afectando a nivel extra pulmonar varios órganos y tejidos como la pleura, (derrame pleural) ganglios linfáticos, huesos y articulaciones, tracto urogenital, sistema nervioso (meningitis TB), gastrointestinal, sistema circulatorio y aún la piel. Las dos formas más graves de tuberculosis extra pulmonar son: Tuberculosis Miliar y Meningitis Tuberculosa. En el estudio se presentó un apreciable dominio de Tuberculosis tipo Pulmonar.

En la actualidad la tuberculosis pulmonar es una infección en ascenso cerca de 1,7 millones de personas en el mundo mueren cada año de tuberculosis, mientras el número de casos a nivel global -más de nueve millones- es hoy el más alto de la historia de la enfermedad. Por ello, es vital el diagnóstico oportuno con el fin de cortar a tiempo la cadena de transmisión de la enfermedad.

APARTADO V
CONCLUSIONES Y
RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

En base al análisis de los resultados obtenidos se llega a las conclusiones siguientes:

1. Se tomaron en cuenta características generales de los pacientes a estudiar como: edad, peso y sexo; predominando el sexo femenino con 63.3% , el mayor grupo estario estuvo representado por pacientes de 35 a 65 años con 63.6% y el mayor rango de peso de los pacientes fue de 36.6% de 111 a 130 lbs.
2. La edad, las patologías asociadas, la desnutrición, el alcohol, el daño hepático pre existente, así como la polimedicación son factores que favorecen la presencia de hepatotoxicidad como reacción adversa al uso de la terapia antifimica, en conjunto estos factores aumentan la probabilidad de que una lesión hepatotóxica se manifieste.
3. Las lesiones hepáticas manifestadas en los pacientes fueron Hepatitis en un 42.6% , (siendo èsta una de las causas más frecuentes de enfermedad y se estima que produce más del 40% de las hepatitis agudas y alrededor del 20 al 25% de los casos de insuficiencia hepática aguda), y Esteatosis Hepática en un 57.4%

5.2 RECOMENDACIONES

1. Se exhorta a las instituciones de la Salud cumplir con la Normativa 063, impuesta por el Ministerio de Salud, con el fin de mejorar la calidad en la atención y reducir la morbi-mortalidad de nuestra población.
2. Se debe informar al paciente sobre las reacciones adversas medicamentosas que son producidas por los fármacos antifímicos para evitar el abandono del tratamiento.
3. Dar seguimiento a los pacientes que presentan reacciones adversas medicamentosas al tratamiento para lograr el manejo de la situación del paciente y no llegar a una hepatotoxicidad grave.
4. Realizar un adecuado registro en los historiales clínicos del estado del paciente para disponer de una mejor información.

BIBLIOGRAFIA

1. Boletín AIS-COIME Acción Internacional por la Salud: Farmacovigilancia actividad fundamental para garantizar la seguridad de los medicamentos. Septiembre 2005.
2. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica 10ma edición. Editorial Mc Graw Hill Interamericana.
3. Julio Piura López, Introducción a la Metodología de la Investigación Científica. 3ra Edición.
4. Los Medicamentos y el Hígado. Proyecto de Apoyo a la Hepatitis, Liz Highleyman. Mayo 2003. www.hcvadvocate.org/pdf/medicamentos/pdf.
5. Ministerio de Salud, Normativa 063. Norma y Guía para la Notificación Obligatoria de Reacciones Adversas Asociadas a Insumos Médicos. Managua, Enero 2011.
6. Normas Nacionales del Programa de Control de Tuberculosis, Nicaragua. Edición 2007.
7. Vademecum. www.iqb.es/cbasics/farma/farma04/i023.htm.

GLOSARIO

Acidosis metabólica: trastorno hidroelectrolítico se produce como resultado de un aumento marcado en la producción endógena de ácidos como ocurre en la cetoacidosis o en las acidosis láctica, por la pérdida de los depósitos de bicarbonato como ocurre en las diarreas o por acumulación progresiva de ácidos endógenos cuya excreción está alterada por una insuficiencia renal progresiva.

Agranulocitosis: es una insuficiencia de la médula ósea para producir suficientes glóbulos blancos (neutrófilos). La médula ósea es el tejido blando dentro de los huesos que ayuda a formar células sanguíneas.

ALAT: la Alanina aminotransferasa (ALT), anteriormente conocida como Transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), es una enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos.

Anemia: La anemia es una enfermedad hemática que es debida a una alteración de la composición sanguínea y determinada por una disminución de la masa eritrocitaria que condiciona una concentración baja de hemoglobina.

Anemia Sideroblástica: los niveles de hierro se encuentran elevados al igual que la hemosiderina. Es causada por la producción anormal de sideroblastos anillados, causada tanto genéticamente o indirectamente como parte del síndrome mielodisplásico.

Anemia Aplásica: es el desarrollo incompleto o defectuoso de las líneas celulares de la médula ósea. La producción disminuida de eritrocitos produce anemia.

Anorexia: es un trastorno alimentario, que se caracteriza por la falta anormal de apetito, y que puede deberse a causas fisiológicas –como por ejemplo, una gastroenteritis–, que desaparece cuando cesa su causa; o bien a causas psicológicas, generalmente dentro de un cuadro depresivo –por lo general en mujeres y adolescentes–, y que puede ser muy grave.

Asma: el asma es una enfermedad crónica del sistema respiratorio caracterizada por vías aéreas hiperreactivas (es decir, un incremento en la respuesta broncoconstrictora del árbol bronquial).

Arritmias cardíacas: el trastorno del ritmo cardíaco o arritmia cardíaca, es una alteración de la frecuencia cardíaca, tanto porque se acelere, disminuya o se torne irregular, que ocurre cuando se presentan anomalías en el sistema de conducción eléctrica del corazón.

Artralgias: (del griego arthro-, articulación + -algos, dolor) significa literalmente dolor de articulaciones; es un síntoma de lesión, infección, enfermedades (particularmente artritis) o reacción alérgica a medicamentos.

ASAT: la aspartato-aminotransferasa (ASAT), anteriormente conocida como SGOT, es una enzima parecida a la ALAT, pero menos específica a la hora de evaluar la enfermedad hepática.

Ataxia: alteración que se caracteriza por movimientos voluntarios disarmónicos, desmesurados e incoordinados. Existe una pérdida de la capacidad para controlar la amplitud del movimiento (dismetría) y para coordinar los diferentes elementos implicados (asinergia).

Bacilos: los bacilos son bacterias que tienen forma de bastón, cuando se observan al microscopio.

Baciloscopia: una baciloscopia es una técnica en la que se obtiene una muestra mediante un pequeño corte en la piel y que se colorea para poder identificar bacilos de *M. leprae*.

Bilirrubina: es un pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina.

Bradycardia: es el descenso de la frecuencia cardíaca. Se considera bradicardia a una frecuencia cardíaca inferior a 60 ppm (pulsaciones por minuto) en reposo, aunque raramente produce síntomas si la frecuencia no baja de 50 ppm.

Bursitis: es la inflamación de la bursa, estructura en forma de bolsa, que se sitúa entre huesos, tendones y músculos, con una función facilitadora del movimiento de dichas estructuras entre sí.

Cardiopatía: puede englobar a cualquier padecimiento del corazón o del resto del sistema cardiovascular. Habitualmente se refiere a la enfermedad cardíaca producida por asma y/o colesterol.

Cefaleas: hace referencia a los dolores y molestias localizadas en cualquier parte de la cabeza, en los diferentes tejidos de la cavidad craneana, en las estructuras que lo unen a la base del cráneo, los músculos y vasos sanguíneos que rodean el cuero cabelludo, cara y cuello.

Citocromo P450: es una enorme y diversa superfamilia de hemoproteínas encontradas en bacterias, archaea y eucariotas.¹ Las proteínas del citocromo P450 usan un amplio rango de compuestos exógenos y endógenos como sustratos de sus reacciones enzimáticas. Por lo general forman parte de cadenas de transferencia de electrones con multicomponentes, denominadas sistemas contenedores de P450.

Curva dosis-respuesta: es la relación que se establece entre la dosis de un fármaco y su respuesta clínica. Esta curva puede ser lineal, es decir a más dosis más respuesta; llega un momento en que al aumentar la dosis no aumenta la respuesta y en forma de ventana terapéutica o margen terapéutico, es decir que llega un momento que al aumentar la dosis disminuye la respuesta.

Diabetes: es un conjunto de trastornos metabólicos que afecta a diferentes órganos y tejidos, dura toda la vida y se caracteriza por un aumento de los niveles de glucosa en la sangre: hiperglicemia. Es causada por varios trastornos, incluyendo la baja producción de la hormona insulina, secretada por las células β del páncreas, o por su inadecuado uso por parte del cuerpo, que repercutirá en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas.

Dermatitis: es un término médico que puede referirse a distintas afecciones de la piel. Se puede presentar como dermatitis simple o erupción cutánea o la dermatitis atópica.

Derrame Pleural: es un acumulación patológica de líquido en el espacio pleural.

Disnea: es la dificultad respiratoria o falta de aire. Es una experiencia subjetiva de malestar ocasionado por la respiración que engloba sensaciones cualitativas distintas que varían en intensidad. Esta experiencia se origina a partir de interacciones entre factores fisiológicos, psicológicos, sociales y ambientales múltiples, que pueden a su vez inducir respuesta fisiológicas a comportamientos secundarios.

Enfermedad del suero: prototipo de una enfermedad por inmunocomplejos sistémica o generalizada. Es una reacción producida en contra de las proteínas (que actúan como antígenos) circulantes del suero. Se produce por un exceso relativo de antígenos circulantes, que forman inmunocomplejos pequeños que persisten en la circulación. Ocurre al administrar sueros heterólogos en cantidades suficientes que son reconocidos como extraños y por tanto se comportan como xenoantígenos, dando lugar a la formación de anticuerpos contra ellos, provocando que aparezcan en el organismo inmunocomplejos que se depositan y producen el daño.

Esplenomegalia: hipertrofia de bazo o también conocida como lienomegalia es un agrandamiento patológico del bazo o estructura esplénica más allá de sus dimensiones normales (11cm). También podría considerarse en función del peso (el peso normal es de 450-750g, considerándose aumentado si es mayor de 750g.)

Eosinofilia: es la presencia de una cantidad anormalmente alta de eosinófilos, los eosinófilos son leucocitos (glóbulos blancos, encargados de la defensa inmunitaria) que se diferencian visualmente del resto en que si se colorean antes de observarlos al microscopio tienen afinidad por un colorante ácido llamado eosina que les da un color rojo-carmín, en la sangre.

Erupción Cutánea: es una hinchazón o enrojecimiento de la piel que implica un cambio en su color o textura. Puede ser la parte exterior de un hematoma, una roncha, un lunar, una peca, una verruga o un bulto en la piel.

Espujo: es una secreción que se produce en los pulmones y en los bronquios que puede ser expulsada cuando se da una tos profunda.

Farmacovigilancia: es la actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos una vez comercializados.

Fosfata Alcalina (ALP): es una enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas como nucleótidos, proteínas y alcaloides. El proceso de eliminar el grupo fosfático se denomina desfosforilación. Como sugiere su nombre, las fosfatasa alcalinas son más efectivas en un entorno alcalino.

Ginecomastia: es el agrandamiento patológico de una o ambas glándulas mamarias en el hombre. Este trastorno suele estar asociado a una hiperprolactinemia (exceso de prolactina en sangre que también se sintetiza en varones).

Glomerulonefritis: son un grupo de enfermedades del riñón que tienen como síntoma la inflamación de las estructuras internas del riñón (glomérulos).

Gota: es una enfermedad metabólica producida por una acumulación de sales de urato (ácido úrico) en el cuerpo, sobre todo en las articulaciones, en los riñones y tejidos blandos, por lo que se considera tradicionalmente una enfermedad reumática.

Hepatotoxicidad: implica daño funcional o anatómico del hígado inducido por ingestión de compuestos químicos u orgánicos.

Hemólisis: es el fenómeno de la desintegración de los eritrocitos (glóbulos rojos o hematíes). El eritrocito carece de núcleo y orgánulos, por lo que no puede repararse y muere cuando se desgasta.

Hemodiálisis: es un método para eliminar de la sangre residuos como potasio y urea, así como agua en exceso cuando los riñones son incapaces de esto (es decir cuando hay un fallo renal). Es una forma de diálisis renal y es por lo tanto una terapia de reemplazo renal.

Hiperglicemia: significa cantidad excesiva de glucosa en la sangre.

Hipertermia: se considera hipertermia cuando la temperatura corporal rebasa los 41 °C.

Hipersensibilidad: se refiere a una reacción inmunitaria exacerbada que produce un cuadro patológico causando trastornos, incomodidad y a veces, la muerte súbita. Tiene muchos puntos en común con la autoinmunidad, donde los antígenos son propios.

Hipertensión Arterial: es una enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de presión sanguínea en las arterias. Aunque no hay un umbral estricto que permita definir el límite entre el riesgo y la seguridad, de acuerdo con consensos internacionales, una presión sistólica sostenida por encima de 139 mmHg o una presión diastólica sostenida mayor de 89 mmHg, están asociadas con un aumento medible del riesgo de aterosclerosis y por lo tanto, se considera como una hipertensión clínicamente significativa.

Ictericia: es la coloración amarillenta de la piel y mucosas debida a un aumento de la bilirrubina (valores normales de 0,3 a 1 mg/dl) que se acumula en los tejidos, sobre todo aquellos con mayor número de fibras elásticas (paladar, conjuntiva).

IgE: es un tipo de anticuerpo (o isotipo de inmunoglobulina) presente únicamente en mamíferos; está implicada en la alergia (especialmente asociados con el tipo I de hipersensibilidad).¹ y la respuesta inmune efectiva contra diversos agentes patógenos, pero especialmente parásitos, por lo que sus niveles suelen estar bastante elevados tanto en paciente alérgicos como en personas que sufran alguna parasitosis.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva: es una afección en la cual el corazón ya no puede bombear suficiente sangre al resto del cuerpo. La enfermedad puede afectar únicamente el lado derecho o el lado izquierdo del corazón y se denominan insuficiencia cardíaca derecha o izquierda respectivamente. Con mucha frecuencia, ambos lados del corazón resultan comprometidos.

INR: es un sistema para evaluar la tendencia a formar coágulos en sangre de pacientes que reciben terapia anticoagulante. Para pacientes con fibrilación auricular, el rango de INR recomendado es entre 2 y 3. Si el INR es superior a 3, los pacientes están en riesgo de sangrado importante. Si el INR es inferior a 2, los pacientes tiene riesgo de sufrir un evento tromboembólico.

Insuficiencia Suprarrenal: es una afección potencialmente mortal que ocurre cuando hay insuficiencia de cortisol, una hormona producida por las glándulas suprarrenales.

IMAO: los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) constituyen la categoría terapéutica a la que pertenece cierto grupo de fármacos antidepresivos y que actúan bloqueando la acción de la enzima monoaminoxidasa.

Insuficiencia Renal: es la condición en la cual los riñones dejan de funcionar correctamente. Fisiológicamente, la insuficiencia renal se describe como una disminución en la filtración de la sangre tasa de filtración glomerular (TFG). Clínicamente, esto se manifiesta en una creatinina del suero elevada.

Linfadenopatía: es el término que se usa en medicina para referirse a un trastorno inespecífico de los ganglios linfáticos. En la mayoría de los casos, el término se usa como sinónimo generalizado de una tumefacción, aumento de volumen o inflamación de los ganglios linfáticos, acompañado o no de fiebre. Cuando el trastorno se debe a una infección, se habla de adenitis y cuando la infección ocupa los canales linfáticos, se usa el término de linfangitis.

Método de Zielh Neelsen: es una técnica utilizada para detectar la presencia de BAAR (Bacilos Acido-Alcohol Resistentes).

Micobacterias: son bacterias aerobias y no móviles (con excepción de la especie *M. marinum*, que ha mostrado ser móvil dentro de los macrófagos). Tienen acido-alcohol

resistencia,¹ no producen endosporas ni cápsulas y suelen considerarse Gram-positivas. Las micobacterias tienen forma de bacilos rectos o ligeramente curvados y miden 0,2-0,6 µm de ancho por 1,0-10 µm de largo.

Nàuseas: es una situación de malestar en el estómago, asociada a la sensación de tener necesidad de vomitar (aunque frecuentemente el vómito no se da).

Nefritis Intersticial: es un trastorno renal en el cual los espacios entre los túbulos renales resultan hinchados (inflamados). La inflamación puede afectar el funcionamiento de los riñones, incluyendo su capacidad para filtrar los desechos.

Neuropatìa Perifèrica: es una insuficiencia de los nervios que llevan la información hasta y desde el cerebro y la médula espinal, lo cual produce dolor, pérdida de la sensibilidad e incapacidad para controlar los músculos.

Nistagmo: involuntario e incontrolable de los ojos. El movimiento puede ser horizontal, vertical, rotatorio, oblicuo o una combinación de estos. El nistagmo está asociado a un mal funcionamiento en las áreas cerebrales que se encargan de controlar el movimiento, pero no se comprende muy bien la naturaleza exacta de estas anomalías.

Pancitopenia: es una condición médica en la que hay una reducción en el número de glóbulos rojos, glóbulos blancos de la sangre, así como plaquetas por la médula òsea.

Parestesis: sensación anormal de los sentidos o de la sensibilidad general que se traduce por una sensación de hormigueo, adormecimiento, acorchamiento, etc., producido por una patología en cualquier sector de las estructuras del sistema nervioso central o periférico.

Proteinuria: presencia de proteína en la orina en cuantía superior a 150 mg en la orina de 24 horas, esta puede ser transitoria, permanente, ortostática, monoclonal o de sobrecarga.

Prurito: es un hormigueo peculiar o irritación incòmoda de la piel que conlleva un deseo de rascar la parte en cuestión. Comúnmente se llama picor, picazón o comezón (en algunos países se llama rasquiña o piquiña).

Pleura: es una membrana serosa de origen mesodèrmico que recubre ambos pulmones, el mediastino, el diafragma y la parte interna de la caja toràcica. La pleura parietal es la parte externa, en contacto con la caja toràcica mientras que la pleura visceral es la parte interna, en contacto con los pulmones.

Rash Maculopapular: es un àrea llana, roja en la piel que es cubierta de pequeños golpes.

Reacciones Adversas Medicamentosas: Cualquier efecto perjudicial o indeseado, que ocurre tras la administración de una dosis de un fármaco normalmente utilizado para la profilaxis, diagnóstico y/o tratamiento.

Reticulo Endoplasmàtico: es una red interconectada de tubos aplanados y sàculos comunicados entre sí, que intervienen en funciones relacionadas con la síntesis proteica, metabolismo de lípidos y algunos esteroides, así como el transporte intracelular. Se encuentra en la célula animal y vegetal pero no en la célula procariota. Es un orgánulo encargado de la síntesis y el transporte de las proteínas.

Síndrome Seudogripal: es un efecto secundario a determinados medicamentos los cuales activan mecanismos antiinflamatorios normales del sistema inmunitario. Este proceso es similar a la respuesta del cuerpo en presencia de un virus "gripal". Con síntomas como fiebre, escalofríos, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarreas, dolor de cabeza, tos y fatiga.

Sistema Enzimático CYP2E: enzima perteneciente al complejo P450.

Umbral: es el punto en que un estímulo ocasiona una transmisión de un impulso nervioso, se denomina umbral. El estímulo debe alcanzar cierta velocidad para ocasionar el umbral o en otras palabras, una mínima reacción, haciendo necesario el impulso nervioso. Si la velocidad no es alcanzada, no se efectúa el impulso nervioso. Esta última explicación se conoce como la ley del todo o nada.

Xerostomìa: es el síntoma que define la sensación subjetiva de sequedad de la boca por mal funcionamiento de las glándulas salivales.

ANEXOS

ANEXO 1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÒNOMA DE NICARAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO RUBÈN DARÌO
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÌAS
DEPARTAMENTO DE QUÌMICA Y FARMACIA



FICHA DE RECOLECCIÒN DE DATOS

Paciente:

Edad:

Peso:

Sexo:

Diagnòstico:

Tratamiento:

Dosis:

Duraciòn del tratamiento:

Anàlisis y Exámenes:

Otras enfermedades:

Otros fármacos:

Presenta Hepatotoxicidad Si..... No.....

Posibles interacciones:

Observaciones:

.....

.....

ANEXO 2

Tabla No. 1

Características de los Pacientes tratados con antituberculosos atendidos en el Hospital Humberto Alvarado Vásquez de Julio 2009 a Julio 2010.

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE		
SEXO	No.	Porcentaje
Masculino	8	36.3%
Femenino	14	63.6%
EDAD	No.	Porcentaje
35-45 años	14	63.6%
46-55 años	3	13.6%
56-65 años	5	22.7%
PESO	No.	Porcentaje
90-110 lbs.	5	22.7%
111-130 lbs.	8	36.6%
131-150 lbs.	5	22.7%
151-170 lbs.	4	18.1%

Fuente: Expedientes Clínicos de Pacientes en estudio.
Oficina de Estadística del Hospital Humberto Alvarado Vásquez. Julio 2009 a Julio 2010.

ANEXO 3

Tabla No. 2

Representación en rango de edades asociado a la aparición y no aparición de la Reacción Adversa Medicamentosa en los Pacientes tratados con antituberculosos atendidos en el Hospital Humberto Alvarado Vásquez de Julio 2009 a Julio 2010.

EDAD	RAM	%	No RAM	%
35-45 años	14	63.70%	1	4.50%
46-55 años	3	13.70%	2	9.00%
56-65 años	5	16.60%	5	22.70%
TOTAL	22	94.00%	8	36.20%

Fuente: Expedientes Clínicos de Pacientes en estudio.
Oficina de Estadística del Hospital Humberto Alvarado Vásquez. Julio 2009 a Julio 2010.

ANEXO 4

Tabla No. 3

Manifestaciones del Daño Hepático presentadas en los Pacientes tratados con antituberculosos atendidos en el Hospital Humberto Alvarado Vásquez de Julio 2009 a Julio 2010.

MANIFESTACIONES DEL DAÑO HEPÁTICO		
Cuadro Clínico	No.	%
Hepatitis	9	42.6%
Esteatosis Hepática	13	57.4%

Fuente: Expedientes Clínicos de Pacientes en estudio.
Oficina de Estadística del Hospital Humberto Alvarado Vásquez. Julio 2009 a Julio 2010.

ANEXO 5

Tabla No. 4

Factores Asociados a la aparición de RAM en los Pacientes tratados con antituberculosos atendidos en el Hospital Humberto Alvarado Vásquez de Julio 2009 a Julio 2010.

FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE RAM	
Factor	%
Otras Patologías	100%
Otros Fármacos	100%
Desnutrición	14%
Alcoholismo	13%
Hepatopatía Previa	9%

Fuente: Expedientes Clínicos de Pacientes en estudio.
Oficina de Estadística del Hospital Humberto Alvarado Vásquez. Julio 2009 a Julio 2010.

ANEXO 6

Tabla No. 5

Principales Patologías Asociadas en los Pacientes tratados con antituberculosos atendidos en el Hospital Humberto Alvarado Vásquez de Julio 2009 a Julio 2010.

PRINCIPALES PATOLOGÍAS ASOCIADAS	
Diabetes	9.0%
HTA	9.0%
EPOC	9.0%
Sida	9.0%
Asma	4.5%
ICC	4.5%
IR	4.5%

Fuente: Expedientes Clínicos de Pacientes en estudio.
Oficina de Estadística del Hospital Humberto Alvarado Vásquez. Julio 2009 a Julio 2010.

ANEXO 7

Tabla No. 6

Tipos de Tuberculosis que presentaron los Pacientes tratados con antituberculosos atendidos en el Hospital Humberto Alvarado Vásquez de Julio 2009 a Julio 2010.

TIPOS DE TUBERCULOSIS			
Tuberculosis Pulmonar	%	Tuberculosis Extra Pulmonar	%
18	81.80%	4	18.10%

Fuente: Expedientes Clínicos de Pacientes en estudio.
Oficina de Estadística del Hospital Humberto Alvarado Vásquez. Julio 2009 a Julio 2010.