

Reacciones adversas

Introducción	166
Gastrointestinal	167
Dermatológicas e hipersensibilidad	172
Anomalías hematológicas	177
Reacciones medicamentosas graves	178
Síndrome de hipersensibilidad	178
Neurotoxicidad	180
Toxicidad del Sistema Nervioso Central	181
Ototoxicidad	185
Toxicidad oftálmica	186
Nefrotoxicidad	188
Efectos adversos musculoesqueléticos	189
Otras reacciones adversas	191
Referencias	193

Las reacciones adversas y la fármacotoxicidad están presentes en todo tratamiento contra la tuberculosis fármacorresistente.

Introducción

El tratamiento para la tuberculosis (TB) fármacorresistente involucra el uso de múltiples medicamentos y muchos pacientes experimentarán algún grado de dificultad en tolerarlos. No obstante, no se puede predecir la reacción de cada paciente y no se debe prescindir del uso de medicamentos por temor a una reacción. Incluso, algunos pacientes ancianos o muy enfermos tolerarán los medicamentos mientras, por el contrario, otros pueden tener gran dificultad en tolerar esquemas relativamente simples.

Los pacientes deben estar bien informados e involucrados activamente en sus terapias.

- **Antes de comenzar un tratamiento, es esencial discutir los beneficios y riesgos de la terapia.** El paciente debe comprender la necesidad del tratamiento, la importancia de cada medicamento en el esquema, así como los posibles efectos secundarios y la fármacotoxicidad.
- **Asegure a los pacientes que se considerarán todos los medios posibles para facilitarles el tratamiento, pero enfatice que tener suficientes medicamentos en el tratamiento es esencial para lograr la curación.** A pesar de que los efectos secundarios serán tratados tan agresivamente como sea posible, los pacientes deben estar mentalmente preparados para la incomodidad y para el largo camino que les espera.
- **Ayude a los pacientes a comprender que ésta puede ser la última oportunidad de curarse y que tratamientos futuros podrían ser aún más tóxicos y menos efectivos.**
- **Evite la suspensión temporal del tratamiento cuando sea posible, para así maximizar la efectividad del tratamiento.**

Préstele atención a los efectos secundarios que reporte cada paciente. La mayoría de los pacientes estarán dispuestos a continuar con sus medicamentos a pesar de los síntomas cuando ellos comprendan los beneficios de dichos medicamentos, se les explique que muchos de estos síntomas mejoran al pasar las primeras semanas y se les asegure que sus doctores están haciendo lo posible para evaluar y enfocarse en sus problemas. Exprese su agradecimiento a los pacientes por sus esfuerzos en cooperar. Estos reconocimientos a menudo ayudan al paciente a continuar con la terapia.

No suspenda el uso de un medicamento que deja al paciente en riesgo de una recaída o del fracaso del tratamiento sin antes consultar a un experto en el manejo de TB fármacorresistente. Asimismo, la dosis de un medicamento no debe reducirse con excepción de aquellas que no comprometan su actividad en el esquema. En algunos casos, la incomodidad y las reacciones a medicamentos pueden persistir y deberán ser toleradas para

asegurar el éxito del esquema. En otras ocasiones, los eventos adversos son graves y se tomarán en consideración si están poniendo en riesgo la vida del paciente. Por ejemplo, algunos pacientes con enfermedad avanzada y con resistencia extensa pueden necesitar aminoglucósidos para curarse. Estos pacientes deben estar informados que la sordera puede ser inevitable con el fin de evitar la muerte por TB.

Gastrointestinal

El efecto secundario más difícil al comienzo del tratamiento usualmente se relaciona con el malestar gastrointestinal (GI). Con frecuencia se reportan náuseas y vómito, pero el dolor abdominal y el aumento de flatulencias son igualmente problemáticos para algunos pacientes. La anorexia por náuseas, vómito y el sabor metálico que causa la etionamida puede prevenir el aumento de peso y hasta causar una pérdida de peso preocupante. El embarazo debe ser considerado como una posible etiología de las náuseas y vómito, especialmente si los síntomas ocurren después de un período de tolerancia inicial. Todos los pacientes con tuberculosis multifármacorresistente (MDR) deben considerar seriamente el uso de anticonceptivos y evitar el embarazo. Muchos médicos hacen pruebas de laboratorio mensualmente para detectar el embarazo en etapa temprana.

Las causas de los síntomas GI incluyen:

- **Gastritis**
- **Hepatitis o hepatotoxicidad**
- **Enfermedad biliar**
- **Pancreatitis**
- **Enfermedad de úlcera péptica**
- **Enfermedad inflamatoria intestinal**
- **Colitis por *Clostridium difficile***
- **Intolerancia a la lactosa**
- **Insuficiencia renal aguda o nefrotoxicidad**
- **TB gastrointestinal en etapa temprana.**

Náuseas y vómito

Tratamiento para náuseas y vómito:

- **Primero pregúntele al paciente. El paciente puede tener alguna idea respecto de cuál medicamento le está causando problemas. Sus opiniones deben ser reconocidas y respetadas (incluso si no pueden hacerse cambios).**
- Motive al paciente a continuar con los medicamentos y asegúrele que para la mayor parte de los pacientes, muchas de las reacciones adversas se minimizan con el paso de las primeras semanas y que pueden hacerse tolerables o eliminarse por completo.

El embarazo debe ser considerado como una posible etiología de las náuseas y vómito, especialmente si los síntomas ocurren después de un período de tolerancia inicial.

Elimine (o al menos minimice) el consumo de alcohol para evitar la irritación gastrointestinal y el riesgo de hepatotoxicidad.

Las siguientes son intervenciones específicas que pueden ser usadas dependiendo del medicamento:

- Si se sospecha que el medicamento que causa los síntomas es la etionamida o el ácido para-aminosalicilato (PAS), disminuya la dosis (etionamida 250 mg, PAS 2-4 gramos) para ver si así se tolera. Advierta al paciente que esto se hace como prueba para determinar el medicamento causante de los efectos secundarios y que posteriormente se aumentará la dosis del medicamento a niveles terapéuticos de una manera que sea tolerada. La dosis del medicamento puede ser incrementada poco a poco durante las 2 semanas que le sigan. Ambos medicamentos pueden darse en 2 ó 3 dosis durante el día, lo que puede mejorar la tolerancia. Muchos pacientes toleran mejor la dosis más alta de la etionamida en la noche (etionamida 250 mg por la mañana y 500 mg al acostarse; o puede que sólo toleren 500 mg al acostarse). La meta debe ser incrementar la dosis de la etionamida al menos a 500 mg diarios y la dosis de PAS al menos entre 8 a 6 gramos diarios.

- **Administre los antieméticos o antiácidos antes del medicamento o como sea necesario. Nota: Los antiácidos no pueden darse antes o después de haberse administrado una fluoroquinolona.**

Las siguientes son algunas opciones específicas (dosis para adultos):

- **Prometazina** (Phenergen) 12.5-25 mg VO, IV, o VR 30 minutos antes de la dosis y cada 6 horas como sea necesario.
- **Metroclorpramida** (Reglan) 10-20 mg VO o IV cada 4-6 horas como sea necesario.
- **Ondasetron** (Zofran) 8 mg VO 30 minutos antes de la dosis y nuevamente 8 horas después de la dosis. Puede probar 24 mg 30 minutos antes de la dosis para las náuseas refractarias.
- Otros antieméticos están disponibles. Probar otro agente puede ser de ayuda en algunos pacientes cuando los anteriores no han funcionado o no están disponibles en la farmacia.
- Intente separar el medicamento responsable del resto de los medicamentos por algunas horas o darlo antes de la hora de acostarse para permitir que la mayoría de los efectos adversos ocurran mientras el paciente duerme.
 - Esto es relativamente fácil si el paciente está hospitalizado, pero en el caso de pacientes externos, es probable que la terapia directamente observada (DOT) sólo pueda realizarse una vez al día siendo necesario permitirle al paciente auto administrarse la dosis nocturna de los medicamentos o las dosis que ocurren más tarde en el día. De ambas maneras, esto puede ser problemático. Si el medicamento se toma junto con otros y todos los medicamentos se vomitan, no hay ganancia; o bien, si el medicamento es esencial para el esquema, hasta para el paciente más obediente puede ser difícil tomar un medicamento que sabe le hará sentir mal.
- Dele una merienda sencilla (galletas o tostada, té o soda) antes de los medicamentos.
- Suministre los medicamentos a distintas horas del día para evitar el tomar muchos medicamentos juntos.
- Trate la gastritis o reflujo gastroesofágico. En algunos pacientes, los inhibidores de la bomba de protones o los bloqueadores de los receptores H₂ pueden ser útiles. El uso de medicamentos como el sucralfato interfiere con la absorción de las fluoroquinolonas cuando se utiliza dentro de 2 horas antes o después de la dosis.

- Minimice el uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Esto puede resultar difícil si el paciente también tiene artralgias y mialgias por los medicamentos. Haga la prueba con el acetaminofén, aunque se ha reportado que incrementa la hepatotoxicidad con isoniacida (INH).
- Diagnostique y trate las infecciones coexistentes con *Helicobacter pylori*.
- Promueva la hidratación. Las bebidas como el Gatorade o el PowerAde pueden ser útiles ya que reemplazan los electrolitos. Sin embargo, el contenido de glucosa de estas bebidas sería inaceptable en el caso de la mayoría de los pacientes diabéticos.
- Si el olor de algún medicamento contribuye a los síntomas de náuseas y vómito, intente ocultar el olor colocando el medicamento en una cápsula de gelatina que puede conseguirse en las farmacias.
- Si existe mucho vómito o diarrea deberán evaluarse y corregirse los electrolitos, el nitrógeno ureico en la sangre (BUN) y la creatinina.

Evalúe los efectos de las intervenciones que ha usado para disminuir las náuseas y el vómito. A pesar de haber establecido algunas estrategias con antieméticos, es posible que tenga que suspender el medicamento si el paciente padece náuseas a diario y durante la mayor parte del día ya que esto afecta su nutrición e hidratación. Cuando se puede diseñar un esquema adecuado sin este medicamento, la solución puede ser sencilla. Sin embargo ésta se complica cuando al retirar el medicamento deja al paciente con un esquema que probablemente fracasará. En este caso, el paciente tendrá que tolerar la náusea y el vómito, al menos en la fase inicial del tratamiento.

- Antes de abandonar un esquema de tratamiento, considere la hospitalización con acceso a mejores terapias antieméticas, hidratación IV y esparcimiento de medicamentos.
- En la mayoría de los casos, no debe administrarse al paciente un tratamiento de menos de 4 medicamentos activos a los cuales el paciente es susceptible.
- **En esta situación es muy importante consultar con un experto.**

Diarrea

La diarrea, junto con el aumento de flatulencias y calambres o cólicos, pueden ser difíciles para el paciente, pero rara vez lleva a discontinuar los medicamentos.

- Al comenzar el tratamiento, es común que PAS cause diarrea. Informe a los pacientes que la diarrea usualmente se soluciona o mejora considerablemente al pasar algunas semanas.

- **Siempre comience PAS en dosis pequeñas y luego vaya incrementando la dosis poco a poco durante las próximas 2 semanas para minimizar este problema tanto como sea posible. Vaya a la Figura 3 “Dosis Escalonada” en el Capítulo 3, “Tratamiento”.**

- Las fluoroquinolonas también pueden causar deposición muy blanda o diarrea junto con el incremento de flatulencias. Esto puede mejorar pero puede también persistir debido en parte a la duración de la terapia. Los lactobacilos o comidas como el yogurt con cultivos vivos, puede mejorar los síntomas al reemplazar la flora (no deben darse antes de cumplir las 2 horas desde la dosis de las fluoroquinolonas). La loperamida (Imodium) 2-4 mg VO puede darse al comienzo y luego 1-2 mg después de cada deposición muy blanda hasta un máximo de 8-16 mg/día para adultos. La

loperamida está aprobada para niños de más de dos años de edad. Puede ser usada de forma intermitente, especialmente cuando los pacientes necesitan asistir a actividades sociales o regresar al trabajo. No debe ser usada diariamente. Estimule a sus pacientes a que toleren cierto nivel de deposiciones blandas y flatulencias y recuérdelos que las fluoroquinolonas son parte importante del tratamiento.

Si la diarrea es severa, otras etiologías incluyen:

- **Colitis por *C. difficile*** (especialmente si se utilizan antibióticos de amplio espectro Ej.: Fluoroquinolonas)
- **Otras diarreas infecciosas**
- **Enfermedades parasitarias**
- **Intolerancia a la lactosa**, especialmente si el paciente está hospitalizado y le dan comidas que no forman parte de su dieta normal.

Raramente se requiere discontinuar un medicamento por diarrea severa. Los intentos por continuar con los medicamentos deben basarse en la importancia del medicamento en el tratamiento y en la disponibilidad de agentes que pueden servir de sustitutos.

Hepatotoxicidad

- Cualquier queja gastrointestinal puede representar una hepatotoxicidad. **Si se sospecha que existe una hepatotoxicidad, detenga todo medicamento anti-tuberculoso que pueda ser hepatotóxico hasta que los resultados de laboratorio estén disponibles.** La alanina aminotransferasa (ALT) o SGPT es la enzima del hepatocito que está directamente asociada con daño en el hepatocito. Si las enzimas están normales, continúe los medicamentos utilizando las estrategias mencionadas para reducir las náuseas y el vómito.
- La ALT (SGPT) es más específica para el daño del hepatocito que la aspartato aminotransferasa (AST) o SGOT. La elevación de la AST puede indicar anomalías en el músculo, corazón o riñón. Si la ALT está más elevada que la AST, es consistente con la inflamación del hígado. Cuando la AST está más elevada que la ALT, se debe considerar la posibilidad de una elevación relacionada con alcohol.

• **Si se detectan pruebas de función hepáticas elevadas, además de la hepatotoxicidad, considere otras causas como: Cálculo biliar, hepatitis viral, etc. Todas estas causas son posibles de tratar, y de hacerlo, pueden facilitar el tratamiento de la TB.**

- Si los niveles de la enzima hepatocelular están por debajo de 3 veces el límite máximo normal y no existe evidencia de ictericia (bilirrubina total <3.0 mg/dl), continúe con los medicamentos utilizando estrategias para lidiar con las náuseas y el vómito, y observe cuidadosamente al paciente. Si los síntomas continúan, repita la enzima hepática una vez más para descartar la hepatotoxicidad. Si incrementan los niveles de bilirrubina, pero la elevación de la enzima hepatocelular es moderada, aún podría representar un daño hepático importante inducido por los medicamentos. Evalúe la situación para detectar causas directas e indirectas de hiperbilirrubinemia y si la bilirrubina es >3.0 mg/dl, generalmente se suspenden los medicamentos hepatotóxicos.

- Si los niveles de las enzimas están por arriba de 3 veces el límite máximo normal, suspenda el uso de medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Si al menos se mantienen 3 medicamentos no hepatotóxicos en el esquema (por ejemplo, etambutol [EMB], aminoglicósidos, levofloxacina, y cicloserina); entonces éstos pueden ser continuados. Si no, entonces deben suspenderse todos los medicamentos para la tuberculosis.
 - Monitoree las funciones hepáticas semanalmente.
 - Cuando las enzimas hepáticas disminuyen a menos de dos veces lo normal (algunos expertos prefieren esperar a que las enzimas se normalicen o vuelvan al nivel basal), los medicamentos potencialmente hepatotóxicos restantes deben ser reintroducidos al tratamiento de uno a la vez. Si se detiene el uso de otros medicamentos no hepatotóxicos, éstos deben ser reiniciados junto con el primer medicamento con posibilidad hepatotóxico. Observe cuidadosamente para detectar reacciones clínicas y repita las enzimas hepáticas dos veces por semana hasta que el paciente haya tomado el medicamento al menos por una semana y los niveles de las enzimas estén estables. Luego se puede agregar el próximo medicamento al esquema y observar lo que sucede. El resto de los medicamentos deben ser reintroducidos de la misma manera.
 - Si la reintroducción de un medicamento dispara síntomas clínicos de hepatotoxicidad e incrementa los niveles de enzimas, detenga ese medicamento y elimínelo del esquema.
 - Incluso si se identifica un medicamento como causante de la hepatotoxicidad, reintroduzca cada medicamento individualmente porque en algunos casos, más de un medicamento puede ser responsable.
- Monitoree enzimas hepáticas al menos una vez al mes durante el tiempo que quede del tratamiento.

Los pacientes que padecen alguna enfermedad hepática subyacente están en mayor riesgo de presentar un daño inducido por medicamentos. Algunos estudios han encontrado que los pacientes con VIH en tratamiento con medicamentos antituberculosos de primera línea tienen una incidencia mayor de hepatitis. Varios estudios han notado que los pacientes con VIH que padecen hepatitis C presentan hepatotoxicidad en más del 20% de los casos. La terapia antirretroviral, puede estar asociada con hepatitis medicamentosa, con incidencias dependientes de los medicamentos utilizados. La hepatitis C, la elevación de la bilirrubina sérica basal, el bajo conteo de CD4 y la terapia con fluconazol; han sido asociados con hepatitis. El riesgo del daño hepático inducido por medicamentos antituberculosos en pacientes con hepatitis B es variable. Parece ser mayor el riesgo en pacientes que presentan una infección activa crónica que en aquellos que sólo son seropositivos.

Si permanecen en el esquema al menos tres medicamentos que no son hepatotóxicos, entonces éstos pueden ser continuados.

Reacciones dermatológicas y de hipersensibilidad

Erupciones maculopapulares y prurito

Las erupciones maculopapulares y el prurito son efectos secundarios comunes. Estos efectos pueden resolverse después de las primeras semanas de la terapia sin necesidad de suspender los medicamentos. Si la reacción es leve, continúe el tratamiento y trate los síntomas de las erupciones y del prurito.

No debe continuar con los medicamentos si se presentan síntomas sistémicos, fiebre, urticaria, compromiso de las membranas mucosas, vesículas en la piel, edema en los labios u ojos, sibilancia o compromiso de vías respiratorias.

- Para casos de reacciones dermatológicas leves, varios agentes pueden ser útiles permitiendo la continuación del medicamento. Se pueden dar antes del medicamento para la tuberculosis o a medida que sean necesarios.
 - **Difenhidramina** (Benadril): Para reducir la irritación en la piel, administrar 25-50 mg VO, IV o IM antes del medicamento, y luego cada 4-6 horas según sea necesario. Si los pacientes presentan somnolencia, adviértales de no manejar u operar máquinas.
 - **Otros antihistamínicos:** Clorfeniramina (Chlortrimeton) 4 mg VO antes del medicamento y luego cada 4-6 horas si es necesario; hidroxizina (Atarax) 25 mg VO o IM cuatro veces al día (puede incrementarse hasta 50 mg cuatro veces al día); o loratadina (Claritin) 10 mg VO antes del medicamento.
 - Puede usarse una crema con **hidrocortisona** de aplicación tópica.
 - Puede probar tomar una **dosis baja de prednisona** (10-20 mg/día) por varias semanas si otras medidas no son útiles.

Evalúe otras posibles etiologías de erupciones y prurito:

- La escabiosis y mordidas de insectos pueden confundirse con una erupción causada por un medicamento.
- La dermatitis por contacto (pregúntele al paciente si está usando algún producto nuevo como lociones, jabones, perfumes, etc.).
- La fototoxicidad (pueden ser útiles los bloqueadores solares, pero pueden causar dermatitis por contacto).
- Otros medicamentos, especialmente agentes nuevos, deben ser evaluados como etiologías posibles.
- Otras causas dermatológicas: Psoriasis, pitiriasis, dermatitis atópica, etc.
- La resequedad de la piel puede ser la causa del prurito, especialmente en pacientes con diabetes. Considere el libre uso de lociones como vaselina y lanolina (puede comprarse en una bodega, donde es más económico). La clofazimina produce un problema serio de piel seca.
- Hipotiroidismo

- Con el uso del INH, la etionamida y la clofazimina, pueden haber erupciones de lesiones acneiformes. Esto usualmente se soluciona después de varios meses, comúnmente con la mejoría del acné del paciente. Mientras tanto puede utilizar tratamientos con antibióticos tópicos.
- Las lesiones inusuales de la piel pueden asociarse con infección de VIH.

Reacciones de rubor

La piel colorada y con picazón sin erupciones aparece usualmente en la cara y el cuero cabelludo luego de 2-3 horas de haber tomado los medicamentos. Puede que los ojos también se pongan rojos y llorosos. Esto es causado generalmente por la rifampicina (RIF) o la pirazinamida (PZA). Por lo general es leve y se resuelve con el tiempo y sin terapia. Si es molestia para el paciente, puede administrarle un antihistamínico para tratar o prevenir la reacción.

Los pacientes que toman INH pueden experimentar rubor y picazón en la piel con o sin erupción, además de la posibilidad de bochornos, palpitaciones o dolores de cabeza 2 a 3 horas después de consumir comidas con tiramina (queso, salami, vino tinto) o algunos pescados (atún). **Advierta a los pacientes de no ingerir comidas que precipiten estas reacciones mientras estén bajo tratamiento con INH.**

Fototoxicidad

Advierta a los pacientes sobre el potencial de la fototoxicidad mientras estén tomando PZA, clofazimina o fluoroquinolonas. Aconséjeles limitar su exposición al sol y a utilizar bloqueadores solares. Esto es especialmente importante con la clofazimina porque la exposición incrementa fuertemente la hiperpigmentación que ocurre con este medicamento. La fototoxicidad puede ocurrir por períodos prolongados, incluso después que se suspende el medicamento que la provoca.

Se han reportado casos de pseudoictericia (coloración anormal de tono café en la piel), causada por la rifabutina. En estos casos la esclerótica está clara y los niveles de bilirrubina y otras funciones hepáticas son normales.

Reacciones liquenoides a medicamentos

Pápulas planas y violáceas, que ocasionan prurito, pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, pero es más común en las muñecas, la espinilla/canilla y la espalda. También pueden aparecer en las membranas mucosas y en el cuero cabelludo. El diagnóstico diferencial con liquen plano, puede hacerse con una biopsia mostrando infiltración eosinofílica. Las lesiones pueden resolverse aun cuando se continúa utilizando el medicamento. La hidrocortisona tópica o los antihistamínicos pueden servir para controlar el prurito. Los medicamentos no deben discontinuarse a no ser que existan otros igualmente efectivos para sustituirlos. Puede ser difícil identificar el medicamento responsable en un esquema compuesto por múltiples medicamentos porque las lesiones se resuelven con lentitud y el EMB, la INH, la estreptomycinina y la cicloserina han sido identificadas como causantes de estas lesiones.

Aconséjele a los pacientes limitar su exposición al sol y utilizar bloqueadores solares.

Habones, urticaria

Los habones y la urticaria pueden ser causadas por casi cualquier medicamento en el esquema de tratamiento. Se atribuyen comúnmente a INH, RIF, PZA, etionamida, fluoroquinolonas y EMB.

Debe parar el uso de todos los medicamentos potencialmente responsables hasta que las reacciones se resuelvan. **Si la reacción inicial no era severa y NO había evidencia de anafilaxis, angioedema o de problemas en las vías respiratorias; intente identificar el medicamento responsable al reintroducir (comenzar) cada medicamento individualmente.** Por lo general, se comienza con el medicamento más importante del esquema a no ser que tenga fuertes sospechas que es éste el causante de la reacción. En esa situación, puede hacerse una prueba de desensibilización. Las Tablas 1 y 2, modificadas por el Programa de Control de TB de Filadelfia, presentan una manera posible para reintroducir varios medicamentos. Después de la desensibilización, **debe continuar con los medicamentos los 7 días de la semana por el resto de la terapia.**

TABLA 1. **Dosis sugerida para la reintroducción de medicamentos cuando se presenta una reacción alérgica no anafiláctica***

Medicamento	Dosis – Día 1	Dosis – Día 2	Dosis – Día 3
Isoniacida	50 mg	300 mg	
Rifampicina	75 mg	300 mg	600 mg
PZA	250 mg	1 gramo	Dosis completa
Etionamida	125 mg	375 mg	500-750 mg
Cicloserina	125 mg	250 mg	500-750 mg
Etambutol	100 mg	500 mg	Dosis completa
PAS	1 gramo	4 gramos	6-8 gramos
Estreptomina	125 mg	500 mg	Dosis completa

*Philadelphia TB Program, 1998.

Las dosis de los siguientes medicamentos no fueron obtenidas del Programa de Filadelfia; sin embargo, basándose en las dosis de la Tabla 1, puede suponerse que son las siguientes:

Amikacina	125 mg	500 mg	Dosis completa
Capreomicina	125 mg	500 mg	Dosis completa
Fluoroquinolona	50 mg	200-250 mg	Dosis completa

Si una dosis de prueba de cualquier medicamento causa una reacción, el medicamento debe ser discontinuado a no ser que se determine que es esencial para el esquema. Si ese es el caso, puede considerar la desensibilización.

Si la reacción inicial fue severa, use 1/10 de la dosis del día 1 que aparece en la Tabla 1. En caso que sea tolerada, increméntela cuidadosamente. Administre los medicamentos en un lugar donde el médico pueda responder a cualquier reacción.

TABLA 2. **Desensibilización oral para Isoniacida, Rifampina y Etambutol**

Hora de inicio (hora:minuto)	Dosis de INH*(mg)	Hora de inicio (hora:minuto)	Dosis de RIF**(mg)	Dosis de EMB** (mg)
0:00	0.1	0:00	0.1	0.1
0:15	0.5	0:45	0.5	0.5
0:30	1	1:30	1	1
0:45	2	2:15	2	2
1:00	4	3:00	4	4
1:30	8	3:45	8	8
2:00	16	4:30	16	16
2:30	32	5:15	32	32
3:30	50	6:00	50	50
5:30	100	6:45	100	100
7:30	150	7:30	150	200
8:30	150	11:00	300	400
17:30	150			
Temprano la mañana siguiente	150 dos veces al día x 3 días		300 dos veces al día x 3 días	400 tres veces al día x 3 días

* Holland 1990

** Matz 1994

Implemente estos protocolos únicamente cuando el medicamento sea esencial en el esquema de tratamiento y en un hospital o área clínica donde cuente con la capacidad de controlar y responder a una posible reacción anafiláctica. La desensibilización se realiza con mayor frecuencia con la isoniacida y la rifampicina ya que estos medicamentos son de gran importancia en el tratamiento.

Se puede utilizar una terapia con esteroides mientras se lleva a cabo la desensibilización y luego comenzar la suspensión gradualmente por 2 a 3 semanas.

Una vez que la desensibilización se haya completado exitosamente, es esencial que el paciente tome el medicamento 7 días a la semana por lo que resta del tratamiento para prevenir otra reacción más severa.

No intente protocolos de desensibilización cuando se presentan reacciones anafilácticas o si la reacción fue severa con síntomas sistémicos importantes y/o en las membranas mucosas, como ocurre con el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica.

La reacción anafiláctica se presenta a los pocos minutos de la administración del medicamento.

Reacciones medicamentosas graves

Las reacciones anafilácticas son raras, pero pueden presentarse. Estas ocurren a los pocos minutos de la administración del medicamento. El paciente usualmente muestra problemas de respiración como estridor, sibilancia, sensación de tener la garganta cerrada, lengua hinchada y ronquera. Otros síntomas incluyen shock, urticaria, angioedema, confusión y prurito. También pueden ocurrir náuseas, vómitos, dolores abdominales y diarrea. Una vez que el paciente se estabilice es esencial identificar el agente causante de estos síntomas. Puede ser necesario el uso de una pequeña dosis para introducir el medicamento, el cual debe ser administrado en el hospital. **No incluya medicamentos que han sido identificados como agentes causales de la anafilaxia en el tratamiento y no intente desensibilizar al paciente de estos agentes.**

Las reacciones graves pueden presentarse con cualquier medicamento. Las reacciones asociadas con toxicidad sistémica (fiebres altas, urticarias y ampollas muy extendidas, además de compromiso de membranas y mucosas) son características del síndrome de Stevens-Johnson. La necrólisis epidérmica tóxica (NET) es muy probable cuando hay formación de desprendimiento de la epidermis. Estas deben ser distinguidas del síndrome de la piel escaldada, que requiere terapia con antibióticos. **Cada una de estas reacciones necesita terapia inmediata, usualmente con esteroides sistémicos y cuidados de apoyo.** Si tiene dudas acerca del diagnóstico debe pedir una consulta dermatológica y una biopsia de piel. Se ha reportado que la INH, la RIF, el EMB, la estreptomycinina, la ofloxacina y la cicloserina son agentes causantes. **Nunca debe reutilizar un medicamento que se ha identificado como responsable de alguna de estas reacciones.**

Síndrome de hipersensibilidad

El síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos se ha descrito con varios medicamentos antituberculosos. Una erupción dramática al medicamento se presenta acompañada de síntomas sistémicos. **Este síndrome es una reacción idiosincrática caracterizada por el desarrollo de fiebre y erupción, así como la implicación de órganos internos que se desarrollan entre 1 a 2 meses de iniciada la terapia.** La fiebre, a menudo la primera manifestación, puede ser tan alta como 40 grados centígrados. Se ha observado una gran variedad de tipos de erupciones, pero la erupción morbiliforme es la más común. Ésta puede endurecerse después de varios días, con el desarrollo de ampollas y de la púrpura. Puede producirse hinchazón facial y, en algunos pacientes, lesiones en las mucosas. Sin embargo, éstas no son tan prominentes como aquellas que aparecen con el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica. La linfadenopatía es un hallazgo predominante y está presente hasta en el 75% de los pacientes. La biopsia demuestra generalmente hiperplasia linfoide benigna. La hepatitis se presenta en la mitad de los casos y es grave si no se retira el medicamento. La mortalidad total de este síndrome es el 10%, pero cuando la hepatitis está presente, la mortalidad puede llegar al 40%, con insuficiencia hepática aguda como la causa más común de defunción. La eosinofilia es una característica común y algunos pacientes presentan linfocitos atípicos.

Aunque en un principio se asoció con el uso de la fenitoina, el síndrome de la hipersensibilidad se ha atribuido al etambutol, la isoniacida y la rifampicina.

También han sido implicados una gran variedad de otros medicamentos como sulfamidas, dapsona, minociclina, muchos de los agentes antiepilépticos y el alopurinol. La biopsia de la piel y la biopsia del hígado pueden ayudar a establecer el diagnóstico. La reacción ocurre de manera más tardía comparada con el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica, y estas reacciones no se caracterizan por una implicación orgánica importante. La terapia con esteroides es un “salvavidas” y la disminución gradual de éstos debe ser lenta y guiada por la reaparición de anomalías clínicas y de laboratorio. El agente que se presume causal generalmente es suspendido y la reintroducción del mismo se puede asociar a la pronta reaparición de hepatitis grave. Cuando el agente causal es desconocido, debe considerarse una cuidadosa reintroducción de los medicamentos de los que no se sospecha que estén involucrados, siempre que no exista una terapia alternativa.

La mayoría de los expertos no recomienda la reintroducción del agente causal de esta reacción una vez que se ha identificado

Reacciones de hipersensibilidad a la rifampicina

Se han reportado una variedad de reacciones de hipersensibilidad con RIF. Una de estas reacciones es el síndrome parecido a una gripa/gripe, que se caracteriza por fiebre, escalofríos, dolor de cabeza y de huesos. Estos síntomas comienzan después de 1 ó 2 horas de haber tomado el medicamento y se resuelven espontáneamente después de 6 a 8 horas. Es típico que este síndrome se desarrolle después de varios meses de haber empezado el tratamiento y es más común con la terapia intermitente. Muchos pacientes pueden tolerar la rifampicina si se les cambia a terapia diaria.

Para la mayoría de las otras reacciones de hipersensibilidad debe suspenderse la RIF. No intente la desensibilización. Muchos pacientes requieren terapia con esteroides para controlar las reacciones.

Estas reacciones incluyen:

- **Vasculitis cutánea**
- **Aplasia de las células rojas**
- **Leucopenia y agranulocitosis**
- **Trombocitopenia**
- **Coagulación intravascular diseminada**
- **Anemia hemolítica**
- **Infiltración pulmonar**
- **Reacciones lupoides**
- **Insuficiencia renal aguda.**

Neurotoxicidad

Neuropatía periférica

En la mayoría de los casos la neuropatía periférica se caracteriza por la polineuropatía simétrica. Los primeros síntomas son hormigueo, punzadas y ardor en el metatarso o en las puntas de los dedos de los pies. Si es progresiva, puede ocurrir pérdida sensorial, pueden perderse los reflejos en los tobillos y presentarse debilidad para la flexión dorsal de los dedos de los pies. Los síntomas pueden progresar de forma centripeta e involucrar las manos y los dedos. Puede desarrollarse inestabilidad en el andar por pérdida propioceptiva. El diagnóstico se puede hacer clínicamente. Los medicamentos comúnmente implicados son INH, etionamida, EMB y cicloserina.

Es más probable que la neuropatía ocurra en pacientes con diabetes, problemas de alcoholismo, infección por el VIH, hipotiroidismo, embarazo y con ingesta insuficiente de piridoxina.

Hay pocos casos reportados de neuropatía atribuidos a la piridoxina en dosis de 200 mg o mayores.

Las profilaxis con piridoxina (50 mg diarios para pacientes con TB fármacosusceptible en tratamientos estándares) generalmente son suficientes. Si los síntomas se desarrollan o progresan, la dosis puede incrementarse a 100-150 mg diarios.

La profilaxis con piridoxina (100 mg diarios) debe ser incluida para todos los pacientes (incluyendo a los niños, en proporción a su peso) que están recibiendo tratamiento para tuberculosis MDR con INH, etionamida, linezolid y cicloserina; pero especialmente en aquellos tomando etionamida y/o cicloserina. Algunos expertos recetan 50 mg de piridoxina por cada 250 mg de cicloserina usada. Si los síntomas se desarrollan o progresan, puede probar la dosis de 150-200 mg. Debe tener precaución con individuos con enfermedad renal terminal, ya que, en estos casos, la piridoxina puede alcanzar niveles tóxicos y causar síntomas neurológicos.

Hay pocos casos reportados de neuropatía atribuidos a la piridoxina en dosis de 200 mg o mayores. La neuropatía asociada con linezolid tiende a manifestarse después de 4 meses de terapia y probablemente dependiente de la dosis. El uso de 600 mg de linezolid una vez al día, comparado con el uso de dosis de 600 mg dos veces al día necesarias para el tratamiento de otras infecciones, hace que sea más fácil prolongar su uso. La progresión de los síntomas en los pacientes puede continuar aun cuando la linezolid se ha discontinuado. La información disponible acerca de la toxicidad de la linezolid a largo plazo es limitada y los pacientes deben ser vigilados cuidadosamente.

Las intervenciones adicionales incluyen:

- **Corregir deficiencias vitamínicas y nutricionales.**
- **Tratar problemas médicos adicionales.**
- **Evaluar y corregir electrolitos.**
- **Identificar otros medicamentos que potencialmente causan neuropatía periférica y cambiarlos si es posible.**
- **Considerar si la dosis de etionamida o cicloserina puede reducirse sin comprometer el esquema.** Las dosis de aminoglucósidos o fluoroquinolonas deben reducirse sólo si se mantiene la concentración sérica adecuada. Controle la concentración sérica si se disminuyen las dosis.

- **La fisioterapia puede ayudar pero a menudo no está disponible.**
- **Los agentes antiinflamatorios no esteroideos o el acetaminofén también pueden ayudar.**
- **Puede intentar una dosis baja de un antidepresivo tricíclico** (amitriptilina [Elavil] 25 mg VO al acostarse) **si no hay contraindicaciones.** La dosis de amitriptilina puede aumentarse (a 150 mg máximo) si las dosis más bajas no ayudan. La linezolidina no puede administrarse con un medicamento tricíclico o con un inhibidor selectivo de la reabsorción de la serotonina (SSRI) por su leve actividad en las enzimas monoamino oxidasas MAO que contribuye al riesgo del síndrome de serotonina.
- **Intente con un anticonvulsivo, 100-400 VO dos veces al día de carbamazepina (Tegretol).** La discrasia sanguínea y la función hepática elevada puede complicar la terapia. A los pacientes que reciben este medicamento deben realizarles regularmente un conteo completo de glóbulos rojos y monitorear su función hepática.
- **Los pacientes que no responden a tricíclicos pueden responder a la gabapentina** (Neurontin). En principio se debe tratar a los adultos con una sola dosis de 300 mg VO en el Día 1, incrementarlo a 300 mg dos veces al día en el Día 2; y a 300 mg 3 veces al día en el Día 3. La dosis puede ser ajustada hasta 1800 mg o lo que sea necesario para aliviar al paciente. La gabapentina también está asociada con un rango amplio de efectos adversos, incluyendo náuseas y vómito; así también como las artralgias y síntomas del SNC. Si hay insuficiencia renal disminuya la dosis.
- **Raramente se descontinúa el medicamento, sólo en caso que haya disponibilidad de un medicamento alternativo y siempre que no se comprometa al esquema.**

Toxicidad en el Sistema Nervioso Central

Una gran variedad de efectos secundarios leves pueden ocurrir tempranamente durante el tratamiento, incluyendo somnolencia, dolores de cabeza, problemas de concentración, irritabilidad, cambios leves de humor, insomnio y agitación. Advierta a los pacientes sobre estos efectos y trate que comprendan que generalmente son menos problemáticos después de las primeras semanas del tratamiento. **La tolerancia hacia la mayoría de estos efectos se va desarrollando y el paciente aprende a lidiar con ellos.** Esto no debe conllevar a descontinuar un medicamento a no ser que se presenten circunstancias inusuales.

- Administre el medicamento a cierta hora del día para minimizar los efectos. Consulte al paciente con respecto a las horas de los medicamentos.
- Los analgésicos o AINES pueden ayudar a aliviar dolores de cabeza.
- Limite el consumo de cafeína por las noches y así puede mejorar los trastornos del sueño.
- El ejercicio también puede ser efectivo.

La aceptación ante los cambios de humor e irritabilidad del paciente y el apoyo por parte de sus familiares y personas que cuidan al paciente; harán más tolerables los efectos colaterales.

Por lo general, cuando hay presencia significativa de depresión, la cicloserina no debe ser parte del esquema de tratamiento inicial.

Depresión

La depresión puede ser relativamente leve y manejable con atención y apoyo de la familia y personal de salud. Es de esperarse algún nivel de depresión situacional en la mayoría de los pacientes que luchan contra las dificultades de la terapia para la TB fármacorresistente.

- Evalúe y atienda conflictos psicosociales subyacentes.
- Evalúe a los pacientes respecto al abuso de drogas y refiéralos a un psicólogo si es apropiado.
- Cuando la depresión es importante, intente la terapia con antidepresivos. Considere la consulta psiquiátrica. Antidepresivos tricíclicos y SSRIs no deben darse a pacientes que están tomando linezolida.
- Pregúntele al paciente si ha tenido ideas suicidas, en el caso que considere que la depresión se ha agravado.
- Reduzca la dosis de cicloserina y etionamida a 500 mg diarios para ver si disminuye la depresión.
- Si la depresión progresa o no mejora con un intento de terapia con antidepresivos, descontinúe la cicloserina y posiblemente la etionamida también.
- Por lo general, si hay presencia significativa de depresión, la cicloserina no debe ser parte de un esquema de tratamiento inicial. Cuando no haya disponibilidad de medicamento alternativo y la depresión se puede controlar con terapia, algunos pacientes pueden tolerar la cicloserina y la etionamida.
- La INH se ha relacionado con la depresión, la que a su vez ha sido descrito como severa en varios reportes. El retiro de este medicamento del esquema está asociado con una recuperación rápida.

Psicosis

- Si hay presencia de psicosis severa, hospitalice al paciente y manténgalo bajo vigilancia durante 24 horas.
- Considere la consulta psiquiátrica.
- Suspenda los medicamentos que posiblemente contribuyan hasta que el paciente se estabilice.

• Los medicamentos con más probabilidad de causar psicosis son la cicloserina y las fluoroquinolonas. La INH puede estar implicada ocasionalmente.

- Debe administrarse la piridoxina (150 mg) si aun no es parte del tratamiento.
- Al primer aviso de psicosis comience con terapia antipsicótica (haloperidol [Haldol] VO, IV, o IM 0.5-5mg).
- Cuando el paciente se haya estabilizado, debe reintroducir como primero el medicamento con menor probabilidad de haber contribuido a los síntomas, uno por uno y bajo una cuidadosa observación. Si no hay una mejor alternativa, puede intentarse la cicloserina en dosis bajas. No aumente la dosis a las cantidades anteriores sin antes evaluar las concentraciones séricas. Si se presenta cualquier episodio psicótico, descontinúe rápida y permanentemente la cicloserina.
- Cuando todos los medicamentos hayan sido reintroducidos de manera exitosa y se hayan resuelto todos los síntomas, puede reducir los medicamentos antipsicóticos manteniendo al paciente bajo observación.

- Considere y aborde todas las otras etiologías, especialmente donde intervienen drogas ilícitas, alcohol y problemas médicos (meningitis, hipotiroidismo y depresión).
- Si no existen otras opciones de tratamiento, algunos pacientes pueden tolerar la cicloserina junto con un medicamento antipsicótico. Estos pacientes requieren vigilancia especial. Utilice esta terapia sólo después de consultar con un experto en el manejo de la TB fármacorresistente y cuando se determine que la cicloserina es esencial para el esquema y no hay otra alternativa disponible.

Ideación suicida

- **Hospitalice al paciente y manténgalo bajo vigilancia las 24 horas.**
- Descontinúe la cicloserina.
- Solicite consulta psiquiátrica.
- Inicie terapia con antidepresivos.
- Baje la dosis de etionamida a 500 mg diarios hasta que el paciente se estabilice.
- Revise el nivel sérico de fluoroquinolona y baje la dosis si el nivel sérico está elevado.
- Mantenga al paciente en el hospital hasta que haya pasado el riesgo de cometer suicidio.
- Si no hay mejoría después de suspender la cicloserina, descontinúe la etionamida y/o la INH.

Convulsiones

- Hospitalice al paciente.
- **La piridoxina intravenosa detendrá las convulsiones por deficiencia de piridoxina.**
- Suspenda la cicloserina, las fluoroquinolonas y la INH e inicie la terapia anticonvulsiva (fenitoina, ácido valproico). Monitoree los niveles de los medicamentos anti-epilépticos ya que es posible la interacción y la sinergia tóxica.
- Incremente la dosis de piridoxina a 150-200 mg diarios.
- Cuando se hayan resuelto las convulsiones, reinicie los medicamentos uno por uno. La cicloserina no deberá reiniciarse a menos que sea estrictamente necesario. Este no siempre será el caso.
- Continúe con la terapia anticonvulsiva durante el tiempo que resta de terapia para la TB fármacorresistente.
- Determine si hay otras etiologías para las convulsiones.
- Revise el nivel sérico de electrolitos, calcio y magnesio.
- Un historial de convulsiones previo no indica que el uso de cicloserina, fluoroquinolonas e INH sean absolutamente contraindicados. Si existe un medicamento alternativo disponible, no incluya la cicloserina.

Síndrome serotoninérgico

El **síndrome serotoninérgico** consiste en signos y síntomas clínicos que ocurren en presencia de un exceso de actividad de serotonina. Tres mecanismos pueden contribuir a la elevación de los niveles de la serotonina: 1) inhibición del metabolismo de la serotonina (uso de los inhibidores de la MAO), 2) bloqueo de los receptores de la serotonina en la neurona presináptica (uso de SSRI y/o antidepresivos tricíclicos) y 3) incremento en la liberación de la serotonina almacenada (uso de anfetamina).

La linezolida es un inhibidor débil de la MAO. También es reversible y no selectivo.

Aunque la linezolida no es lo suficientemente potente para ocasionarla por sí sola, el síndrome serotoninérgico se puede presentar cuando la linezolida es administrada simultáneamente con otros medicamentos que incrementan los niveles de serotonina. Esto es especialmente importante en los pacientes con tuberculosis MDR porque muchos de ellos requieren tratamientos antidepresivos o medicamentos psicotrópicos. Aunque es un fenómeno raro, puede ser grave e incluso fatal. Debido a que el síndrome no desaparece a menos que el medicamento responsable sea retirado, reconocer este padecimiento es muy importante. El cuadro clínico varía desde una toxicidad leve hasta grave.

El síndrome se caracteriza por hallazgos neuromusculares. Los criterios diagnósticos más recientes se enfocan en la presencia de al menos uno de los siguientes: Clonías, convulsiones, mioclonías, ataxia, incoordinación, trismos mandibulares, rigidez, escalofríos, rigor, temblor, nistagmos, tremor e hiperreflexia. Además pueden encontrarse taquicardias, fiebre, midriasis, diaforesis, sonidos de hiperactividad intestinal, diarrea, agitación y delirio.

El síndrome generalmente se desarrolla apenas se ha introducido el medicamento causante o por el aumento en la dosis de un medicamento que ha sido usado previamente. Debe realizarse un examen físico para valorar las clonías, los reflejos de los tendones profundos, el tamaño de la pupila, la sequedad de las mucosas, los sonidos del intestino y la diaforesis. **Parte esencial de la evaluación es llevar un buen registro de la historia de los medicamentos, que incluya el uso de cualquier medicamento disponible en el mercado sin prescripción médica, suplementos herbarios, dietéticos y las drogas ilícitas (además de cualquier medicamento de prescripción reciente).** El diagnóstico diferencial incluye el envenenamiento anticolinérgico, la hipertermia maligna y el síndrome neuroléptico maligno. La historia de los medicamentos ayudará a identificar la causa. Muchos casos se han asociado con el uso concomitante de linezolida y SSRI, o de un antidepresivo tricíclico. La vida media de estos medicamentos es larga y si se planea una terapia con linezolida, estos agentes se deben retirar por lo menos dos semanas antes de su uso. El paciente debe ser observado cuidadosamente. Existen informes del síndrome serotoninérgico que indican que se manifiesta incluso dos semanas después del retiro de estos agentes.

Cuando se identifica el síndrome serotoninérgico la linezolida debe discontinuarse.

Los SSRI o los tricíclicos no pueden suspenderse precipitadamente y aun si son descontinuados, seguirían ejerciendo los efectos debido a su vida media prolongada. Con cuidados de apoyo y la suspensión de la linezolida, el síndrome se resolverá a menudo en un plazo de 24 a 48 horas. No hay ensayos controlados disponibles para guiar el manejo del síndrome serotoninérgico en su forma más severa. Varios medicamentos han sido útiles, incluyendo las benzodiazepinas, lorazepam y ciproheptadina. Algunos pacientes necesitan una corrección térmica y cardiorrespiratoria agresiva.

Ototoxicidad

Todos los aminoglucósidos y la capreomicina son tóxicos para el octavo nervio craneal y pueden causar toxicidad vestibular y auditiva. Mareos pasajeros y entumecimientos especialmente alrededor de la boca, ocurren por tratamientos con estreptomomicina. Es posible continuar con el medicamento. Si los efectos son particularmente problemáticos y no se compromete el tratamiento, considere reducir la dosis para aliviar los síntomas.

Toxicidad vestibular

- Observe al paciente detenidamente para detectar tinnitus e inestabilidad.
- Evalúe al paciente al menos mensualmente para detectar toxicidad vestibular.

• La sensación de oído tapado y el zumbido intermitente son síntomas tempranos de toxicidad vestibular. Cuando éstos son reportados, en ocasiones es posible cambiar la dosis de 2 a 3 veces a la semana y continuar con el agente inyectable por otro mes o más.

- Observe al paciente con detención. La toxicidad se relaciona con la dosis total y es acumulativa. Es imposible predecir para cada paciente en forma individual cuál es la dosis que puede tolerar.
- La cicloserina, fluoroquinolonas, etionamida, INH o linezolida pueden causar falta de equilibrio. Antes de interrumpir el agente inyectable, evalúe si los síntomas no se deben a alguna otra causa. Los medicamentos deberán suspenderse sólo después de haber excluido cuidadosamente todas las otras causas probables. Deberá entonces retirar los medicamentos o, dependiendo del caso, todos los medicamentos por varios días para poder observar si los síntomas mejoran. Los síntomas de toxicidad vestibular generalmente no mejoran si no se descontinúa el medicamento.
- Si el tinnitus y la inestabilidad se desarrollan y esto se atribuye a una toxicidad vestibular, suspenda el uso del agente inyectable. Esta es una de las pocas reacciones adversas que causan toxicidad intolerable permanente y que requieren la discontinuación de una clase de agentes. Si se continúa el uso del agente inyectable o se intenta sustituir un inyectable por otro, se desarrollará vértigo persistente, inestabilidad, tinnitus y ataxia. **La toxicidad vestibular inducida por medicamentos es irreversible.**

Toxicidad auditiva

Prevención y control

La sordera es un efecto directo de toxicidad al octavo nervio craneal por medicamentos inyectables. Cierta nivel de sordera ocurre en todo paciente tratado por TB fármacorresistente. Primero ocurre la pérdida de sensibilidad auditiva de alta frecuencia. Los efectos son acumulativos. La pérdida de capacidad auditiva puede ser reversible o permanente.

- Haga un audiograma de referencia y repítalo mensualmente. Observe la habilidad del paciente en participar en conversaciones normales.
- Considere cambiar los inyectables a 3 veces por semana, luego de 3 a 4 meses, una vez que los cultivos sean negativos.
- Evite los diuréticos de asa porque estos incrementan la toxicidad del octavo nervio.
- La estreptomina tiene menos efecto de toxicidad auditiva pero tiene más efecto de toxicidad vestibular.
- La resistencia a la estreptomina es común y debe ser excluida antes de sustituirla por otro inyectable.

- **Algunos pacientes deben tolerar la pérdida de capacidad auditiva para lograr curarse de la TB fármacorresistente. La decisión de continuar con la terapia con un inyectable cuando ocurre pérdida significativa de la audición, debe discutirse con un experto en gestiones de TB fármacorresistente y también con el paciente.**

Toxicidad oftálmica

Prevención y monitoreo

El medicamento que comúnmente causa más toxicidad al nervio óptico es el EMB. Aunque hay casos reportados y series pequeñas de pacientes que han desarrollado toxicidad severa, irreversible y repentina en el nervio óptico; la mayor parte de los expertos consideran que la dosis de 15 mg/kg dada por menos de 2 meses, rara vez es asociada con cambios tóxicos al nervio óptico. Las dosis de EMB usadas para tratar la TB fármacorresistente frecuentemente son altas (25 mg/kg), al menos hasta que ocurre la conversión del cultivo y se continúa con EMB por un período de 24 meses o más. La etionamida, linezolid, rifabutin, INH y clofazimina son causas inusuales de la toxicidad ocular.

La toxicidad por clofazimina produce la maculopatía pigmentaria en “ojo de buey” y degeneración retiniana generalizada.

La linezolid produce una neuropatía tóxica óptica que a veces es reversible. La pérdida visual por la rifabutin es parte de una panuveítis que es reversible.

Quando utilice cualquiera de estos medicamentos:

- Realice, al comienzo del tratamiento, una evaluación de la capacidad visual de referencia, con prueba de agudeza visual (optotipos de Snellen) y prueba de sensibilidad a los colores (prueba de Ishihara).
- Durante el tratamiento realice mensualmente una prueba de agudeza visual y de sensibilidad a los colores.

- Eduque a los pacientes sobre la importancia de reportar cualquier cambio en la agudeza visual o en la sensibilidad de colores rojos y verdes, escotomas, cambios en el campo visual, eritema o dolores oculares.
- Mejore el control de la diabetes.

• **Cuando la eliminación de la creatinina sea de menos de 30 ml/minuto, evite o ajuste la dosis de EMB y los intervalos entre las dosis y monitoree los niveles.**

- Para individuos en terapia para TB con desnutrición, corrija las deficiencias nutricionales y considere un multivitamínico (espere hasta que toleren la terapia para la TB antes de comenzar con el multivitamínico). Recuerde administrarlo 2 horas antes o después de una fluoroquinolona.

Neuritis retrobulbar

- Detenga el uso de EMB.
- Refiera al paciente a un oftalmólogo.
- No reinicie el EMB a no ser que se identifique otra causa de neuritis o problemas visuales.
- Rara vez se han reportado casos de toxicidad por linezolida, etionamida y clofazimina. Detenga su uso cuando estos medicamentos estén implicados.

Muchos pacientes notan que la visión mejora gradualmente al detener el medicamento responsable. No obstante, algunos pacientes reportan tener ceguera repentina y permanente. **Cuando existan dudas sobre la toxicidad visual, descontinúe inmediatamente el medicamento causante.** La rifabutina es una excepción a esta regla y comúnmente se puede continuar su uso, en especial si se puede disminuir la dosis. Evalúe posibles deficiencias nutricionales, especialmente en las vitaminas del complejo B y el folato.

Uveítis

La rifabutina, especialmente en dosis altas (o administrada con medicamentos que disminuyen la eliminación como los inhibidores de la proteasa), puede causar la panuveítis. Generalmente los pacientes presentan ojos eritematosos, dolor en los ojos y visión borrosa.

- Detenga el uso de rifabutina hasta que se hayan resuelto los síntomas y luego reintroduzca una dosis más baja. Se necesita una dosis más baja si otros medicamentos causan disminución de la eliminación de la rifabutina, como por ejemplo los inhibidores de la proteasa.
- Consulte con un oftalmólogo.
- Considere otras etiologías, especialmente en aquellos pacientes infectados por VIH. Excluya infecciones bacterianas y virales.
- Use gotas tópicas con esteroides si se descarta una infección ocular.

Algunos pacientes pueden mejorar bajo terapia con rifabutina. Si la reaparición de la uveítis es un problema, detenga el uso de la rifabutina.

Nefrotoxicidad

Prevención y monitoreo

Todos los aminoglucósidos y la capreomicina pueden causar nefrotoxicidad. Es importante hacer una evaluación continua de la función renal.

- Si le preocupa que puedan existir anomalías en la función renal, haga una prueba inicial de eliminación de la creatinina en 24 horas. Observe semanalmente los niveles séricos de la creatinina durante las primeras semanas y posteriormente en forma mensual.
- Promueva una hidratación adecuada.
- Para adultos de más de 59 años disminuya la dosis de medicamentos inyectables a 10 mg/kg (dosis máxima de 750 mg).
- Si el resultado inicial de la eliminación de la creatinina es de menos de 70 ml/min., comience con la terapia de inyectables en un esquema de 3 veces por semana. Si la eliminación de la creatinina es de menos de 50 ml/min., comience con un esquema de dos veces por semana.
- Monitoree el nivel sérico de los medicamentos y ajuste los medicamentos a la dosis respectiva. Para más detalles refiérase al Capítulo 4, "*Fichas Técnicas de los Medicamentos*"; y Apéndice 12, "*Monitoreo Terapéutico de los Medicamentos*". Antes de la siguiente dosis debe haber una concentración mínima de menos de 5 mcg/ml. Puede que no resulte efectivo disminuir la dosis para obtener concentraciones de menos de 20 mcg.

En caso que se desarrolle una disminución de la función renal durante el tratamiento, es recomendable que:

- Repita la eliminación de la creatinina en 24 horas.
- Promueva una hidratación adecuada.
- Detenga el agente inyectable entre 1-2 semanas para permitir que se establezca la función renal.
- Revise el nivel sérico de electrolitos y corríjalo si es necesario.
- Evalúe otros medicamentos que el paciente esté consumiendo y ajuste la dosis o el intervalo entre las dosis si es necesario. Si la eliminación es de menos de 30 ml/minuto, ajuste las dosis de EMB, PZA y algunas fluoroquinolonas, cicloserinas, todos los aminoglucósidos y capreomicina.
- **Para la eliminación de la creatinina entre 50 y 70 ml/min., el paciente debe tolerar las dosis de aminoglucósidos entre 12-15 mg/kg, 3 veces por semana.**
- **Para la eliminación de la creatinina entre 35 y 50 ml/min., debe intentar una dosis de 12 mg/kg de aminoglucósidos dos veces por semana.**
- Monitoree los niveles altos y bajos de medicamentos. Es especialmente importante que los niveles bajos sean menos del valor crítico antes de dar otra dosis del medicamento.
- Observe cuidadosamente la función renal.

Pérdida de electrolitos

Todos los aminoglucósidos y la capreomicina pueden causar alteraciones en los electrolitos por pérdidas tubulares renales de potasio, magnesio y sales de calcio. Estos efectos son más pronunciados con la capreomicina. La pérdida de cloruro e hidrógeno puede ocurrir por la alcalosis resultante. Un defecto en la reabsorción tubular renal del cloruro puede ser causado por estos medicamentos. Las náuseas, el vómito y la diarrea pueden contribuir también a las anomalías en los electrolitos.

- Durante el tratamiento con medicamentos inyectables realice una evaluación inicial y un seguimiento mensual de potasio, calcio y magnesio.
- Reemplace los electrolitos según sea necesario.
- Cuando reemplace los electrolitos evalúe las funciones renales.
- Si los niveles de potasio están bajos, revise también los niveles de calcio y magnesio.
- La hipocalcemia es causada comúnmente por la hipoalbuminemia. Si los niveles de calcio están bajos, revise la albúmina y el calcio libre.
- Si hay presencia de hipomagnesemia, ésta debe ser tratada para corregir la hipocalcemia.

Si existen anomalías **severas** de electrolitos, hospitalice y observe al paciente.

- Efectúe un electrocardiograma.
- Detenga los medicamentos que contribuyen al prolongamiento del intervalo QT (fluoroquinolonas).
- Detenga los medicamentos (digoxina, antidepresivos tricíclicos) que pueden precipitar las arritmias.
- Considere cambiar de la capreomicina a la amikacina.

Efectos adversos musculoesqueléticos

Mialgias y artralgias

El dolor y sensibilidad en los músculos y las articulaciones son efectos secundarios comúnmente asociados con varios medicamentos usados para tratar a los pacientes con TB fármacorresistente. Uno o más de los siguientes medicamentos pueden estar implicados: PZA, fluoroquinolonas, rifabutina, INH y etionamida. Las alteraciones en los electrolitos que estén asociadas con los aminoglucósidos y la capreomicina también pueden causar dolores musculares y calambres. El hipotiroidismo también puede contribuir.

- No descontinúe los medicamentos.
- Los antiinflamatorios no esteroideos usualmente son útiles.
- Si existe hinchazón aguda, eritema o calor, evalúe para determinar la presencia de enfermedades inflamatorias.
 - **Si hay presencia de líquido realice un aspirado articular.**
 - **Haga una evaluación tomando en cuenta infecciones, gota y enfermedades autoinmunitarias.**

- **Si el paciente tiene gota comience el tratamiento (generalmente indometacina).**
- **Consulte con un reumatólogo.**
- Evalúe al paciente para el hipotiroidismo o hipertiroidismo.
- Obtenga electrolitos séricos, calcio y magnesio. Corrija las deficiencias.

Tendonitis y ruptura de tendón

Se han reportado rupturas de tendón con el uso de fluoroquinolonas. Esto es más probable que ocurra cuando el paciente se somete a nuevas actividades físicas y es todavía más común en pacientes de edad avanzada y en quienes padecen diabetes.

Cuando ocurre una **inflamación significativa** en los tendones o en la vaina tendinosa:

- Generalmente debe detener el uso de las fluoroquinolonas.
- Administrar agentes antiinflamatorios no esteroideos.
- Descansar las articulaciones.
- Si existe alguna probabilidad de que el esquema de tratamiento vaya a fracasar sin las fluoroquinolonas, informe al paciente del riesgo de una ruptura al tendón y del riesgo del fracaso del tratamiento. Intente continuar con las fluoroquinolonas cuidadosamente.
 - **Evalúe la dosis de fluoroquinolona y redúzcala si es posible.** Las concentraciones séricas del medicamento pueden ayudarle a dirigir la terapia con la fluoroquinolona.
 - **Descanse las articulaciones involucradas y evite cualquier actividad intensa.**

Cuando la inflamación del tendón es **leve**:

- Administre agentes antiinflamatorios no esteroideos y descanse la articulación.
- Evalúe la dosis de fluoroquinolona y redúzcala si es posible. Los niveles séricos del medicamento pueden ayudarle a dirigir la terapia con fluoroquinolonas.
- Si los síntomas progresan, detenga la terapia con fluoroquinolonas a no ser que esto incremente las probabilidades de causar el fracaso del tratamiento.

Otras reacciones adversas

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo puede desarrollarse con PAS o etionamida. Cuando se utilizan ambos medicamentos la incidencia de hipotiroidismo puede ser de 40% o más.

- Evalúe la función tiroidea antes de comenzar con estos medicamentos y corríjala si es necesario. Evalúe la función tiroidea cada 3 meses a menos que una evaluación clínica indique que debe evaluarse antes. Realice evaluaciones clínicas mensualmente para el hipotiroidismo. Las evaluaciones clínicas pueden ser mejores indicadores de la función tiroidea que las evaluaciones del laboratorio.
- Cuando la hormona estimulante de la tiroides (TSH) comienza a incrementar, busque evidencia clínica de hipotiroidismo. Comience a observar con más frecuencia.
- Cuando la TSH se eleva a 1.5-2 veces por encima del límite superior del rango normal, comience un tratamiento de reemplazo hormonal.
 - **La mayoría de los adultos requieren entre 100-150 mcg de *synthroid* diarios.**
 - **Adultos jóvenes y saludables pueden comenzar con 75-100 mcg de *synthroid* diarios.**
 - **Pacientes mayores deben comenzar el tratamiento con 50 mcg diarios.**
 - **Pacientes con enfermedad cardiovascular significativa deben comenzar con 25 mcg diarios.**
- Repita el nivel de TSH después de 1-2 meses de tratamiento.

• **Ajuste los niveles de las hormonas tiroideas de reemplazo hasta que el TSH del paciente esté en un rango normal.**

- Incremente lentamente la hormona tiroidea en los pacientes con enfermedad cardiovascular significativa.
- Cuando el tratamiento para la TB se complete, detenga el uso del reemplazo hormonal; la glándula tiroidea será capaz de responder a la estimulación endocrina y liberar hormonas tiroideas.

Sabor metálico

El sabor metálico es reportado como una reacción adversa en los pacientes que toman etionamida y claritromicina. Las fluoroquinolonas también pueden causar cambios en el gusto. Estimule al paciente a tolerar este efecto secundario. Puede ser útil chupar caramelos de limón o de otro tipo de caramelos, o bien mascar chicle. El sabor normal vuelve cuando se detiene el tratamiento.

Ginecomastia

El crecimiento de la glándula mamaria puede ser un efecto secundario problemático de la terapia con etionamida, especialmente en pacientes masculinos. También se ha reportado la galactorrea. Estimule al paciente a tolerar este efecto secundario. La resolución ocurre después que se detiene el tratamiento.

Alopecia

La pérdida de cabello ocurre con INH o etionamida. Durante los primeros meses del tratamiento puede haber pérdida de cabello pero esto es temporal y no progresa durante el tratamiento. No se han reportado cambios cosméticos significativos.

Infecciones superficiales por hongos

Puede ocurrir candidiasis vaginal o peniana. Esto es más común con el tratamiento con fluoroquinolonas y también es más probable que ocurra en los diabéticos. También puede ocurrir candidiasis cutánea en los pliegues de la piel. Los agentes tópicos antimicóticos o los medicamentos antimicóticos orales son útiles. Excluya otras enfermedades si no hay una pronta respuesta al tratamiento.

Resumen

- **Las reacciones adversas y la toxicidad están presentes a lo largo de todo el tratamiento para la TB fármacorresistente.** Los pacientes deben estar bien informados para que sepan qué esperar y mantenerse activamente involucrados en sus terapias.
- **Para mantener la buena voluntad y cooperación del paciente con el esquema, es esencial poner atención a la toxicidad y a las quejas del paciente en relación a esta.**
- **Aun y cuando debe ser tratado y minimizado,** en muchos de los casos algún grado de toxicidad tendrá que ser tolerado. En muchos casos, los medicamentos responsables de tener efectos adversos no pueden ser discontinuados permanentemente. Tanto los pacientes como el personal de salud deben entender que el esquema de tratamiento estaría comprometido si no se incluyeran muchos medicamentos.
- **Los efectos secundarios comunes incluyen:**
 - **Reacciones gastrointestinales** (náusea, vómito, diarrea, dolores abdominales, anorexia, perturbación del sabor y hepatotoxicidad)
 - **Reacciones dermatológicas** (erupciones, bochornos, fototoxicidad, alopecia, infecciones superficiales por hongos e hipersensibilidad)
 - **Reacciones sistémicas de hipersensibilidad**
 - **Anomalías hematológicas** (leucopenia, trombocitopenia, anemia, eritroblastopenia, anomalías de la coagulación y eosinofilia)
 - **Neurotoxicidad** (neuropatía periférica, toxicidad del SNC, depresión, psicosis, convulsiones e ideaciones suicidas)
 - **Ototoxicidad** (pérdida auditiva y alteración vestibular)
 - **Toxicidad oftálmica** (ceguera, insensibilidad al color, uveítis, neuritis retrobulbar)
 - **Nefrotoxicidad** (deterioro de la función renal, pérdida de electrolitos)
 - **Músculo esquelético** (mialgias, artralgias, tendinitis y rupturas de tendón)
 - **Endocrino** (hipotiroidismo, ginecomastia).

Referencias

- American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR*. 2003;52(RR-11):1-77.
- Bernard L, Stern R, Lew D, Hoffmeyer P. Serotonin syndrome after concomitant treatment with linezolid and citalopram. *Clin Infect Dis*. 2003;36(9):1197.
- Doster B, Murray FJ, Newman R, Woolpert SF. Ethambutol in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. U.S. Public Health Service tuberculosis therapy trials. *Am Rev Respir Dis*. 1973;107(2):177-190.
- Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *Q J Med*. 2003;96(9):635-642.

- Halevy S, Shai A. Lichenoid drug eruptions. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(2, pt 1):249-255.
- Havlir D, Torriani F, Dube M. Uveitis associated with rifabutin prophylaxis. *Ann Intern Med*. 1994;121(7):510-512.
- Holland CL, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory L. Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampin. *Chest*. 1990;98(6):1518-1519.
- Khaliq Y, Zhanel GG. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2003;36(11):1404-1410.
- Kumar A, Sandramouli S, Verma L, Tewari HK, Khosla PK. Ocular ethambutol toxicity: is it reversible? *J Clin Neuroophthalmol*. 1993;13(1):15-17.
- Kwon YS, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ. Hepatitis C virus infection and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy. *Chest*. 2007 Mar;131(3):803-808.
- Lanternier F, Dalban C, Perez L, Bricaire F, Costagliola D, Caumes E. Tolerability of antituberculosis treatment and HIV serostatus. *Int Tuberc Lung Dis* 11(11): 1203-1206.
- Lawrence KR, Adra M, Gillman PK. Serotonin toxicity associated with the use of linezolid: a review of postmarketing data. *Clin Infect Dis*. 2006;42(11):1578-1583.
- Leibold JE. The ocular toxicity of ethambutol and its relation to dose. *Ann N Y Acad Sci*. 1966;135(2):904-909.
- MacIntyre CR. A case of uveitis associated with rifabutin in an HIV-negative patient with pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex. *Infect Dis in Clin Prac*. 2000;9(8):330-331.
- Matz J, Borish LC, Routes JM, Rosenwasser LJ. Oral desensitization to rifampin and ethambutol in mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3, pt 1):815-817.
- The Medical Letter. Drugs that cause photosensitivity. *Med Lett Drugs Ther*. 1995;37(946):33-36.
- The Medical Letter. Drugs that may cause psychiatric symptoms. *Med Lett Drugs Ther*. 2002;44(1134):59-62.
- Melamud A, Kosmorsky GS, Lee MS. Ocular ethambutol toxicity. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(11):1409-1411.
- Micromedex® Healthcare Series [intranet database]. Version 5.1. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare.
- Moulding TS, Redeker AG, Kanel GC. Acetaminophen, isoniazid, and hepatic toxicity. *Ann Intern Med*. 1991;114(5):431.
- Philadelphia Tuberculosis Control Program, Lawrence Flick Memorial Tuberculosis Clinic. *Guidelines for the Management of Adverse Drug Effects of Antimycobacterial Agents*. Philadelphia: Philadelphia Tuberculosis Control Program; 1998.
- Quantrill SJ, Woodhead MA, Bell CE, Hardy CC, Hutchison AJ, Gokal R. Side-effects of antituberculosis drug treatment in patients with chronic renal failure. *Eur Respir J*. 2002;20(2):440-443.
- Rom WN, Gary SM, Bloom BR, eds. Side effects. In: Rom WN, Gary SM, Bloom BR, eds. *Tuberculosis*. Boston: Little, Brown and Company; 1996:790-801.
- Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. ATS Hepatotoxicity of Antituberculous Therapy Subcommittee. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculous therapy: American Thoracic Society document. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(8):935-952.
- Seaworth BJ. Multidrug-resistant tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16(1):73-105.
- Steinberg M, Morin AK. Mild serotonin syndrome associated with concurrent linezolid and fluoxetine. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007;64(1):59-62.
- Story RE, Ditto AM. A 32-year-old man with tuberculosis, fever, and rash. *Ann Allergy, Asthma, Immun*. 2004;92(5):495-499.
- Yew WW, Wong CF, Wong PC, Lee J, Chau CH. Adverse neurological reactions in patients with multi-drug-resistant pulmonary tuberculosis after coadministration of cycloserine and ofloxacin. *Clin Infect Dis*. 1993;17(2):288-289.