

REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS EN HOSPITALES DE III NIVEL, CAJA NACIONAL DE SALUD- HOSPITAL VIEDMA ABRIL 2002 A ABRIL 2005

Dr. Antonio López López – Presidente Nacional y Departamental de la Sociedad de Neumología.

Dra. Patricia Elizabeth Hernández Coronado – Medicina Tropical y Control de Enfermedades. RII Medicina Familiar CNS

RESUMEN

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

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

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

La incidencia aproximada de RAFA en pacientes con TB pulmonar para Cochabamba fue de 0.8% el año 2003 y 1,6% el 2004.

En cuanto al manejo, existe diferencia entre ambos hospitales por lo que se desea enfatizar la necesidad de capacitación del personal para la detección oportuna.

Palabras Claves: Fármacos Antituberculosos. Reacciones Adversas. Hospitales de Referencia.

INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis (TB) a pesar de ser una enfermedad tan antigua, continua siendo una de las principales causas de gran morbi-mortalidad para todo el Planeta.

Nuestro País declaró: **EMERGENCIA NACIONAL DEL CONTROL DE LA TUBERCULOSIS** en julio 2005. Siendo de notificación obligatoria, otorga al paciente el derecho al tratamiento gratuito bajo la estrategia “DOTS”. (Directly Observed Therapy, Short course) con alto índice de curación, sin embargo comporta reacciones adversas que pueden condicionar su abandono.

El Programa Nacional cuenta con un “Sistema de Vigilancia para RAFA's” desde hace más de 9 años, que aún no ha sido del todo “incorporado” en la mayoría de los Servicios de Salud.

El presente trabajo pretende contribuir al mejor control y seguimiento; en base a la descripción de las RAFA's, dando a conocer los principales grupos de riesgo y la existencia de RAFA's severas, tales como hipersensibilidad o hepatitis medicamentosa que pudieran explicar los decesos, de una enfermedad que no debiera provocar muertes.

JUSTIFICACIÓN

Las RAFA's pueden ser causa directa de abandono del tratamiento, condicionando de ésta forma, la aparición de cepas MDR (multidrogoresistentes).

A pesar del Sistema de Vigilancia para RAFA's, se desconoce la incidencia y el comportamiento de las mismas en nuestro medio. Puesto que existen reconocimiento y manejo no adecuados.

OBJETIVO GENERAL

- Determinar el "perfil epidemiológico" de las RAFA's en pacientes con TB pulmonar que iniciaron tratamiento y que llegaron a los hospitales Viedma o CNS de la ciudad de Cochabamba de abril 2002 a abril 2005.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la prevalencia de RAFA's registrados en ambos hospitales.
2. Catalogar a los pacientes que presentaron RAFA según grupo etáreo y sexo.
3. Clasificar las RAFA's según gravedad en: Leve o Moderada y Severa de acuerdo a parámetros clínicos y/o laboratoriales.
4. Determinar el momento de aparición de las RAFA's.
5. Identificar la sintomatología prevalente en los pacientes con RAFA.
6. Clasificar los pacientes con RAFA's según grupos de riesgo.
7. Analizar estadísticamente si el pertenecer a un "Grupo de Riesgo" es determinante para la aparición de RAFA Severa.
8. Determinar la evolución de la sintomatología de la RAFA..
9. Determinar la relación entre el abandono del tratamiento y la presencia de RAFA
10. Evaluar el manejo de RAFA's haciendo un estudio comparativo entre ambos hospitales.
11. Estimar el desenlace de los pacientes tuberculosos registrados en ambos hospitales.
12. Estimar la tasa de incidencia de RAFA's para los años 2003 y 2004.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de investigación: Estudio descriptivo transversal
Área de estudio: Hospital Complejo Viedma – Hospital Broncopulmonar CNS, siendo ambos centros de referencia para RAFA severa de la ciudad de Cochabamba.

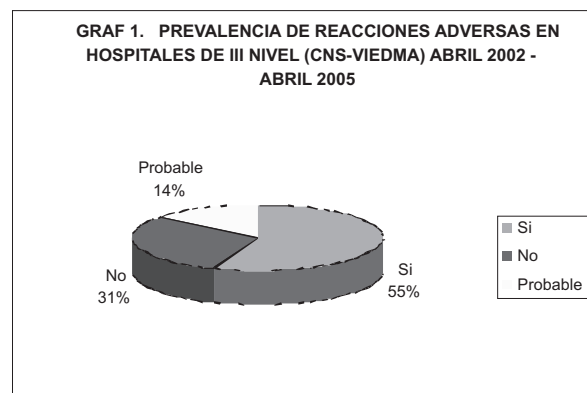
Universo y Muestra: Pacientes con TB pulmonar que recibieron tratamiento y que llegaron a ser registrados en hospitales de referencia en nuestra ciudad entre abril 2002 a abril 2005.

Criterios de inclusión: Pacientes con TB pulmonar que iniciaron tratamiento o re-tratamiento.

Criterios de exclusión: Pacientes con TB extrapulmonar. Pacientes diagnosticados en el hospital pero que iniciaron tratamiento en su centro de Salud.

RESULTADOS

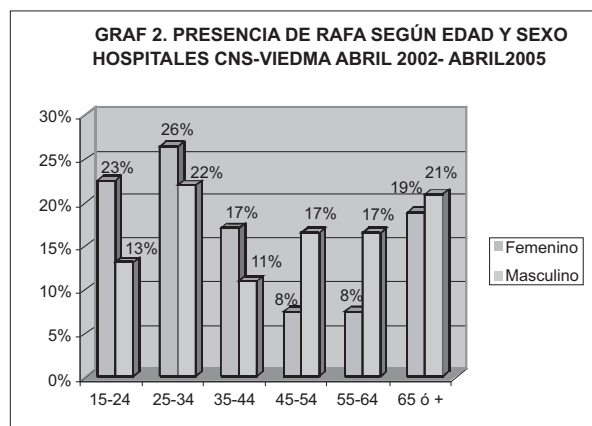
1:- Prevalencia de Reacciones Adversas en Hospitales de III Nivel



*Probable:

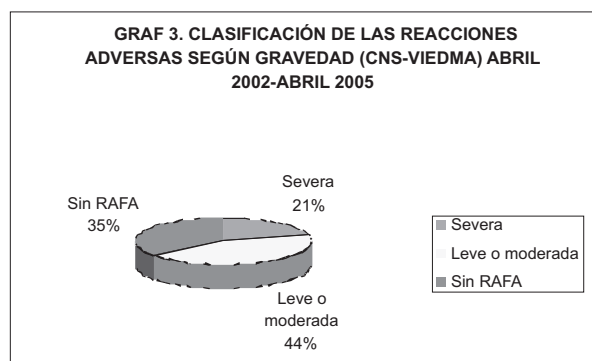
- Pacientes cuya sintomatología podría ser atribuible a patología concomitante
- Sintomatología transitoria, no identificada por el personal de salud, que no recibió tratamiento adicional.
- Pacientes con "Solicitud de Alta" o fallecidos o por aparente RAFA, no documentada.

2.- RAFA's según edad y sexo: Entre 25 -34 años fueron los más afectados, con predominio del sexo femenino.



3.- Clasificación de las Reacciones Adversas. El 21% de los pacientes presentaron RAFA severa, que implicó la suspensión de medicamentos y referencia del paciente a un III nivel.

La RAFA leve o moderada, 35%, requieren un manejo sintomático, no comprometen la vida.



*se excluyeron las RAFA's "Probables"

4.- Momento de aparición de las RAFA's. El 93% se presentaron el 1er mes (Tabla 1), predominando leves y moderadas. Más del 40%, durante la primera semana. (Tabla 2).

Tabla1.RAFA según el momento de aparición

Aparición	Severa	Leve	Total	%
1er Mes	29	58	87	93.5%
2do Mes	1	2	3	3,2%
3er mes	0	1	1	1,1%
4to mes	0	1	1	1,1%
5to Mes ó +	0	1	1	1,1%
Total	30	63	93	100%

Tabla2.Aparición RAFA durante el 1º mes

Aparición	Leves y/o			
1er mes	Severas	moderadas	Total	Porcentaje
1ra semana	10	30	40	43,00%
2da semana	6	11	17	18,30%
3ra semana	4	7	11	11,80%
4ta semana	3	6	9	9,70%
Inespecíficos	6	4	10	10,80%
Total	29	58	87	100,00%

5.- Sintomatología prevalente como RAFA. Los SGI son los más frecuentes; incluyen hepatitis. (gráf.4). La Tabla.3 evidencia predominio de afección de la piel con reacción de tipo inmunológico, incluyeron 3 casos de Sd. Steven Johnson y 1 Sd. de Lylle.

No se reportaron alteraciones visuales.

Gráfico. 4

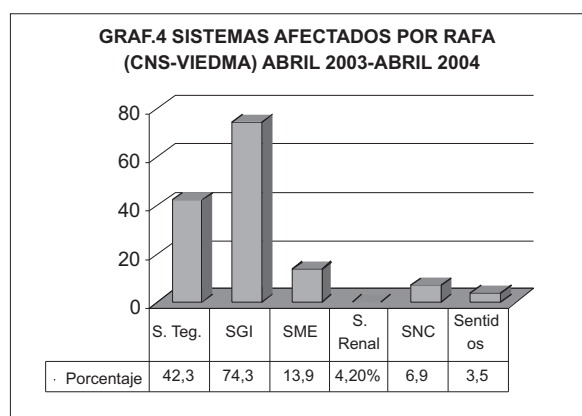


Tabla 3. RAFA SEGÚN SÍNTOMA Y ÓRGANO BLANCO

Sistema afectado	Frecuencia	Porcentaje	Síntoma predominante	Órgano Blanco
Sist.tegumentario	59	42.3%	Prurito	Piel
SGI	107	74.3%	Vómito	Estómago
SME	18	13.9%	Artralgias	Articulaciones
S. Renal	6	4,20%	IRA	Riñón
SNC	10	6.9%	Cefalea	Cabeza
Sentidos	5	3.5%	mareos	VIII par

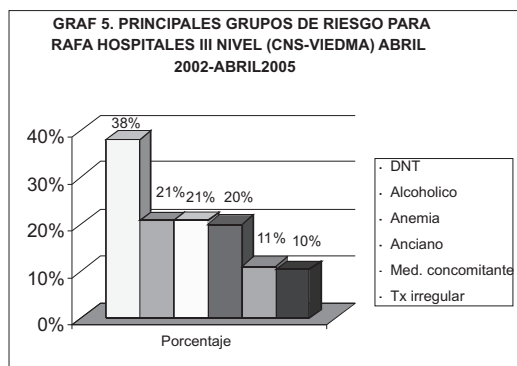
Las RAFA's severas correspondieron a reacciones de hipersensibilidad 13.8% y hepatitis medicamentosa 10.4%.

6.- Grupos de Riesgo. El pertenecer a un grupo de riesgo puede condicionar casi 2 veces más la aparición de RAFA's

Tabla 4. Grupos de riesgo

Grupo de Riesgo	Con RAFA	Porcentaje	Sin RAFA	Porcentaje
Si	72	77,4%	32	62,7%
No	13	14,0%	17	33,3%
Desconocido	8	8,6%	2	3,9%
Total	93	100,0%	51	100,0%

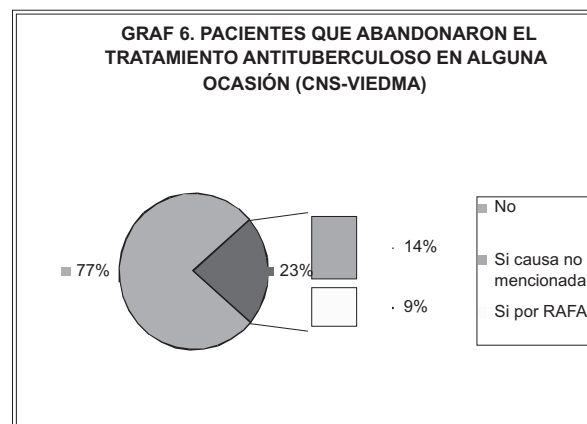
Entre ambos hospitales se identificaron los siguientes grupos:



Solo un 20% no tenían ningún factor de riesgo. De 104 pacientes con riesgo, el 27% pertenecían a 3 grupos riesgo, la triada más frecuente fue: Anemia, Alcoholismo y Desnutrición.

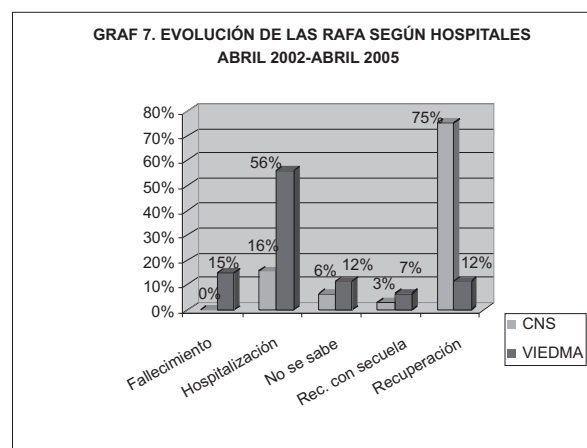
7.- “Grupo de Riesgo” determinantes para la aparición de RAFA Severa. El ser alcohólico y/o el poseer algún grado de insuficiencia hepática, pueden condicionar la aparición de RAFA severa con un RR (riesgo relativo) de casi 3 veces más. (Ver anexos).

8.- Abandonos del tratamiento y la presencia de RAFA.



También podemos mencionar que el abandono por RAFA, en área rural y urbana fue similar, así mismo no hubo gran diferencia de abandono según sexo.

9.- Evolución de las Reacciones Adversas. Llama la atención el alto porcentaje de curación en el hospital Broncopulmonar de la CNS. (Graf.7)



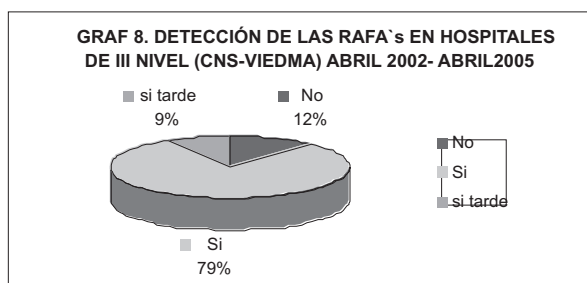
10.- Detección de la RAFA y manejo de las mismas según hospitales

Si: RAFA Identificada por personal de salud

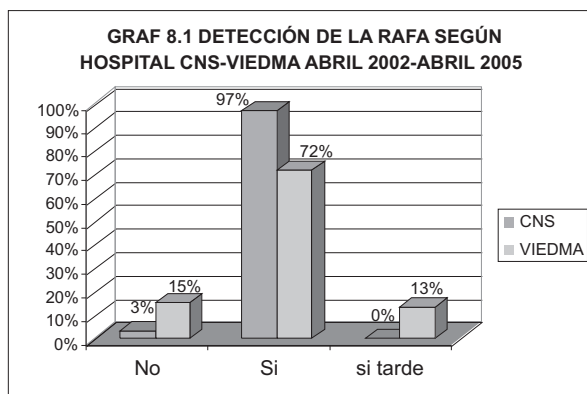
No: RAFA No diagnosticada como tal.

- Atribuida a patología de base.
- Banal para el personal de salud.

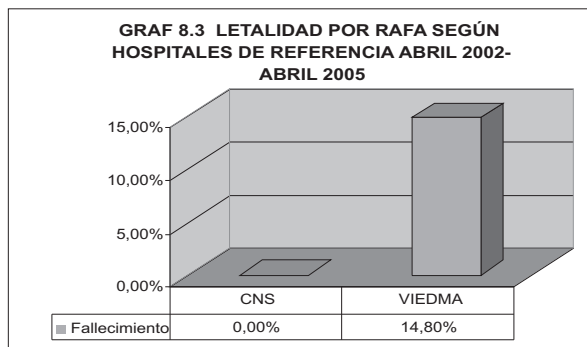
Si, tarde: Diagnosticadas en UTI o post- mortem.



Estratificando por hospitales: la detección oportuna en la CNS alcanza el 97%. El Hospital Viedma suma el 28% entre la "NO detección" y la "detección tardía" (gráfica 8.1)



A continuación la tasa de letalidad comparativa entre ambos hospitales, (gráfico 8.3)

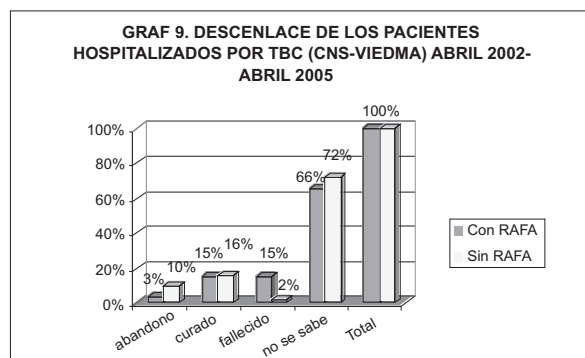


El 100% de las RAFA's Severas fueron sometidos a suspensión del medicamento en la CNS; no fue así en el H.Viedma en más del 20%, la gran mayoría con resultado letal.

En 31 pacientes se suspendieron todos los medicamentos y en 4, solo el sospechoso. Se realizó reto farmacológico y/o desensibilización en 16 pacientes, en 5 se ajustó la dosis al peso y otros 5 requirieron de otra especialidad: gastroenterología, dermatología o terapia intensiva. Reiniciado el tratamiento, los más presentaron recurrencia, aquellos que tuvieron un periodo corto de suspensión, generalmente menos de una semana.

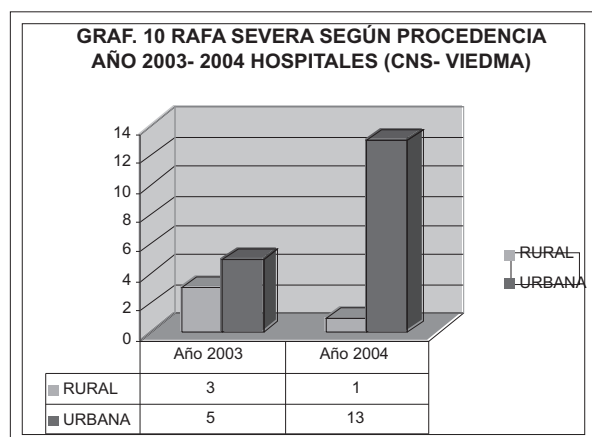
En ambos hospitales más del 50% requirió suspensión del tratamiento más de 1 mes.

11.- Desenlace de los pacientes tuberculosos (Gráfico 9). Llama la atención el porcentaje de abandono de aquellos pacientes que no presentaron RAFA.



12.- Tasa de incidencia aprox. de RAFA's en pacientes con TB pulmonar 2003 y 2004
- 961 casos nuevos el 2003, 8 casos de RAFA en pacientes con esquema I, referidos al hospital, de donde estimamos una incidencia de 0.8%.

- El 2004 podría aprox. al 3,5%, ya que casos nuevos eran 847 y 14 aquellos con RAFA severa.



Notoria diferencia en cuanto a procedencia durante el periodo mencionado. (Gráfico 10).

DISCUSIÓN

La prevalencia de RAFA's alcanza el 55%, era de esperar considerando que RAFA's leves no llegan a un III nivel; no así las RAFA's severas cuyo porcentaje (21%) es ligeramente alto en comparación a otros países. En Canadá por ej. Se pesquisaron 408 casos de los que solo el 9% eran reacciones severas, indiscutiblemente la situación epidemiológica de ese País es muy distinta a la nuestra; sin embargo en Perú la incidencia (1999-2000) fue de 1.3% de las cuales solo el 12% eran severas. Es justo mencionar Perú cuenta con un buen sistema de vigilancia.

En concordancia con la literatura existe predominio del sexo femenino, pero solo en las primeras décadas, ya que el fenómeno se invierte proporcionalmente a la edad. Se logró identificar que el principal factor de riesgo, para este grupo (25-30años) fue el alcoholismo, en ambos sexos; provenientes la mayoría de CARRASCO TROPICAL.

El alcoholismo, por lo general se asocia a desnutrición y anemia. Se suma para el sexo femenino el riesgo de ser gestante o puerpera.

Por otro lado el alcoholismo y la insuficiencia hepática tienen un Riesgo Relativo de 3 veces más para RAFA. Dato que puede inferirse en nuestro medio por ser estadísticamente significativo.

El momento de aparición de RAFA coincide con la literatura donde el mayor porcentaje se presentan durante el 1er mes, con una incidencia marcada en la primera semana.

Contrariamente a lo esperado, los efectos sobre el SGI fueron de aparición temprana. Y las reacciones de hipersensibilidad fueron relativamente tardías. Podríamos atribuir la intolerancia gástrica precoz, a la implicación psicológica que comporta la adherencia al tratamiento.

Un hallazgo interesante es el del abandono del tratamiento que asciende al 23%, donde el porcentaje atribuible a RAFA llega a un 9%, se debe tomar en cuenta el sentimiento de culpa del paciente que podría haber mencionado aquel dato como excusa de su negligencia, sin embargo comparando con otros datos por ejemplo con El Broncopulmonar de Santa Cruz en 1998, el índice de abandono por RAFA fue del 15%.

Existe un porcentaje de RAFA's que no fueron detectadas por el personal de salud, y aquellas que se detectaron demasiado tarde, en su mayoría en el H. Viedma, se debe tomar en cuenta un sin fin de factores que condicionaron este resultado, comenzando por el hecho de que no siempre el paciente con RAFA fue manejado por el neumólogo, por otro lado también influye el estado socio económico del paciente que la mayoría de los casos no cuenta con recursos para sus análisis de

laboratorio o ni siquiera para cubrir los gastos mínimos de hospitalización.

Debemos admitir que en ese sentido la CNS tiene ventajas, además de contar con un especialista en RAFA's a nivel departamental. Lo cual también se pudo valorar por la conducta posterior adoptada en cuanto a la suspensión de los medicamentos de manera oportuna o a la NO suspensión innecesaria, así mismo refleja el éxito de la conducta adoptada, el bajo porcentaje de recurrencia de reacción después de la reinstauración del tratamiento que, en el caso del Viedma supera más del 50%

De los 167 pacientes hospitalizados llama la atención el porcentaje de abandono de aquellos que no tenían RAFA, atribuibles tal vez a negligencia del mismo paciente, sin embargo, no podemos excluir del todo la probabilidad de que hayan presentado RAFA.

También se puede observar el alto porcentaje de mortalidad por RAFA, en comparación con aquellos que no presentaron ninguna manifestación. Sabiendo que la incidencia en Cochabamba de TB pulmonar registrada por el PNT para el año 2003 fue de 961 y para el 2004 de 871. Esos mismos años las RAFA's severas registradas fueron de 8 y 14 respectivamente lo cuál nos da una tasa de incidencia anual de RAFA del 0,83%, para el 2003 y el 3,5% para el 2004, esto considerando que existe un sesgo de selección puesto que para aproximarnos más a la verdad deberíamos incluir aquellas RAFA's que son manejadas en hospitales privados o aquellas que no llegan a un servicio de salud. Aún así estaríamos dentro del rango que indica la literatura no obstante se evidencia el incremento de un año al otro, que podría explicarse con una mayor y oportuna identificación de los efectos adversos. Sin embargo haciendo una estratificación de

acuerdo a procedencia se observó que la mayoría de las referencias el año 2004 pertenecían a la zona urbana en un porcentaje del 93% y solo un 7% venía de zona rural, pueden influir en estos resultados varios factores, inherentes tanto al personal de salud por una falta de capacitación de detección lo cual indirectamente también refleja un "DOTs" inadecuado, no siempre atribuible al personal de salud; sino también tiene mucho que ver las distancias enormes en la zona rural por lo que se opta de otorgar los medicamentos para toda la semana. Las causas inherentes al paciente pueden deberse también a varios factores pudiendo agruparse en socioeconómicos y/o socioculturales.

CONCLUSIONES

Sí existen RAFA's en nuestro medio, aquellas severas ascienden a 21%, siendo los más afectados entre 25 y 34 años, con predominio del sexo femenino.

La mayoría de las RAFA's se presentaron durante el 1er mes, con influjo en los primeros 10 días, determinando el abandono del tratamiento en un 9%.

Además de la hipersensibilidad, la hepatitis medicamentosa es la segunda en importancia como RAFA severa, siendo esta última, la de mayor letalidad.

Los grupos de riesgo más significativos son la insuficiencia hepática y el alcoholismo, éste último constituye parte de la triada frecuentemente observada: alcoholismo-anemia-desnutrición. La evolución de la RAFA: recuperaron 75%, se hospitalizaron 56% y Fallecieron 15%.

Se observó una notable diferencia en el manejo de RAFA según hospitales. Elevada letalidad: 15% en el Viedma; a la fecha este dato ha mejorado gracias a la capacitación del personal.

La tasa de incidencia anual de RAFA en pacientes con TB pulmonar se aproxima al 0,83%, para el 2003 y al 1,6% para el 2004 en el departamento de Cochabamba. (Subestimada)

RECOMENDACIONES

Ajustar siempre la dosis Kg. /peso.

Capacitación de todo el personal de salud. Estandarizar protocolos de manejo. Informar al paciente y familiares de los posibles efectos adversos. Incrementar la fármaco vigilancia. Particular atención durante las primeras cuatro semanas. Adjuntar ficha de control y seguimiento en pacientes alcohólicos o con insuficiencia hepática. Dar a conocer la existencia de la Comisión Asesora con carácter consultor para RAFA severa. Auditoria periódica de historias clínicas como supervisión capacitante. Realizar un estudio prospectivo multicéntrico, ya que en la actualidad existen más profesionales capacitados en RAFA's, que sin duda modificarán los resultados del presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caminero, J. Tuberculosis para Médicos especialistas. París – Francia. 2003.
2. Victorino Farga, "Tuberculosis" 2da. Edición 1992
3. Farmacovigilancia y Atención Clínica de las Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos. Minsa-PCT: Control de la Tuberculosis en el Perú, Lima 2001, 71-7.
4. Efectos Adversos de consecuencia fatal por tratamiento con fármacos antituberculosos- Rev. Med. Hered vol.13 n° 4 Lima Oct/Dic 2002.
5. Boletín electrónico Latinoamericano para fomentar el uso de medicamentos. Volumen 5, número 1, enero 2002.

6. Comité Interinstitucional de Lucha contra la TBC. Tuberculosis en Cochabamba 2001.
7. Girling, DJ: Efectos Adversos a los medicamentos antituberculosos, traducido de Drugs, 1982. 23, 1-2; 56-74.
8. Guía SES para el manejo de la TBC MDR, Boston, Massachussets, USA. Edición 2004.
9. Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos. Módulos de Capacitación en la aplicación de DOTS/TAES en Republica Dominicana. SESPAS - USAID - OPS/OMS.
10. PNCT. Manual de Normas Técnicas. Plan quinquenal 1999-2004.
11. OMS/OPS. Manual de Tuberculosis. Los Ángeles. OPS/OMS editor. 2003 1-329
12. OMS/OPS. Tratamiento de la Tuberculosis Directrices para los Programas Nacionales. OMS/OPS, Editora. 2da. Ed. 1997, 97-220.
13. Mandell G, Petri W. Antimicrobial Drugs used in the Treatment of Tuberculosis. McGraw-Hill-Interamericana, México D.F. 1996; 1225-45
14. Serrano, A. Propuesta de un Sistema de Vigilancia de las Reacciones Adversas en la terapia antituberculosa. UMSS, Medicina Tropical. Agosto 1998.

AGRADECIMIENTOS

A la Cooperación Belga por haberme brindado la oportunidad de realizar este trabajo; al Comité MDR, Dra. Ana Volz, Lic. Clara Fernández (PNCT-CBBA); Dr. Vigmar Muñoz, Dr. Antonio Espada por su valiosa colaboración. Y en particular al Dr. Antonio López López de quien surgió la idea, en vista de la necesidad de mejorar la lucha contra la Tuberculosis como una forma de hacer Patria, en favor de nuestros pacientes a quienes nos debemos. Anexos:

DETERMINACIÓN DEL RIESGO RELATIVO ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVO ENTRE LA PRESENCIA DE ALCOHOLISMO Y LA PROBABILIDAD DE TENER RAFA SEVERA

LETAL O SEVERA			
Alcohólico	(+)	(-)	TOTAL
(+)	10	18	28
% Fila	35,7	64,3	100,0
% Columna	37,0	16,8	20,9
(-)	17	89	106
% Fila	16,0	84,0	100,0
% Columna	63,0	83,2	79,1
TOTAL	27	107	134
% Fila	20,1	79,9	100,0
% Columna	100,0	100,0	100,0

	Point Estimación	95% Intervalo de Confianza	
		L. Inferior	L. Superior
PARAMETROS: Basados en OR			
Odds Ratio (producto cruzado)	2,9085	1,1464	7,3788 (T)
Odds Ratio (EMV-MLE)	2,8810	1,1047	7,3750 (M)
		1,0077	8,0337 (F)
PARAMETROS: Basados en el riesgo			
Razón de Riesgos (RR)	2,2269	1,1500	4,3121 (T)
Diferencia de Riesgos (DR)	19,6765	0,6030	38,7501 (T)
(T=Series Taylor; C=Cornfield; M=P-Media; F=Fisher)			
TEST ESTADÍSTICOS	Chi cuadrado	p de 1 cola	p de 2 colas
Chi cuadrado: sin corregir	5,3299		0,0209637336
Chi cuadrado: Mantel-Haenszel	5,2901		0,0214478305
Chi cuadrado: Corrección de Yates	4,1771		0,0409749755
P-media exacta		0,0155267021	
Test exacto de Fisher		0,0241108775	

DETERMINACIÓN DEL RIESGO RELATIVO ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVO ENTRE LA PRESENCIA DE INSUFICIENCIA HEPATICA Y LA PROBABILIDAD DE TENER RAFA SEVERA
PARAMETROS:

LETAL O SEVERA			
Insuf. hepática	(+)	(-)	TOTAL
(+)	6	4	10
% Fila	60,0	40,0	100,0
% Columna	22,2	3,7	7,5
(-)	21	103	124
% Fila	16,9	83,1	100,0
% Columna	77,8	96,3	92,5
TOTAL	27	107	134
% Fila	20,1	79,9	100,0
% Columna	100,0	100,0	100,0

	Point Estimación	95% Intervalo de Confianza	
		L. Inferior	L. Superior
PARAMETROS: Basados en OR			
Odds Ratio (producto cruzado)	7,3571	1,9084	28,3628 (T)
Odds Ratio (EMV-MLE)	7,1993	1,8188	31,2374 (M)
		1,5556	37,8729 (F)
PARAMETROS: Basados en el riesgo			
Razón de Riesgos (RR)	3,5429	1,8704	6,7109 (T)
Diferencia de Riesgos (DR)	43,0645	11,9910	74,1381 (T)
(T=Series Taylor;C=Cornfield;M=P-Media;F=Fisher)			
TEST ESTADÍSTICOS	Chi cuadrado	p de 1 cola	p de 2 colas
Chi cuadrado: sin corregir	10,6664		0,0010921572
Chi cuadrado: Mantel-Haenszel	10,5868		0,0011401441
Chi cuadrado: Corrección de Yates	8,1577		0,0042889646
P-media exacta		0,0026139565	
Test exacto de Fisher		0,0047086066	