

CAPÍTULO 5

INFORMACIÓN BÁSICA SOBRE LAS DROGAS ANTITUBERCULOSAS UTILIZADAS EN LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PROPUESTOS

DETECCIÓN Y MANEJO DE EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO QUIMIOANTIBIOTICO DE LA TUBERCULOSIS.

- 5.1 - ISONIACIDA (INH)
 - 5.1.1 – Farmacodinamia
 - 5.1.2 – Farmacocinética
 - 5.1.3 – Dosis
 - 5.1.4. – Contraindicaciones
 - 5.1.5 – Efectos Adversos
 - 5.1.6 – Interacciones Medicamentosas
- 5.2 – RIFAMPICINA (R/AMP)
 - 5.2.1 – Farmacodinamia
 - 5.2.2 – Farmacocinética
 - 5.2.3 – Dosis
 - 5.2.4 – Contraindicaciones
 - 5.2.5 – Efectos Adversos
 - 5.2.6 – Interacciones Medicamentosas
- 5.3 – PIRAZINAMIDA (PZA)
 - 5.3.1 – Farmacodinamia
 - 5.3.2 – Farmacocinética
 - 5.3.3 – Dosis
 - 5.3.4 – Contraindicaciones
 - 5.3.5 – Efectos Adversos
- 5.4 – ETAMBUTOL (EMB)
 - 5.4.1 – Farmacodinamia
 - 5.4.2 – Farmacocinética
 - 5.4.3 – Dosis
 - 5.4.4 – Contraindicaciones
 - 5.4.5 – Efectos Adversos
- 5.5 – ESTREPTOMICINA (SM)
 - 5.5.1 – Farmacodinamia
 - 5.5.2 – Farmacocinética
 - 5.5.3 – Dosis
 - 5.5.4 – Contraindicaciones
 - 5.5.5 – Efectos Adversos
 - 5.5.6 – Interacciones Medicamentosas
- 5.6 EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO QUIMIOANTIBIOTICO DE LA TUBERCULOSIS.
 - 5.6.1 – EFECTOS SECUNDARIOS LEVES
 - 5.6.1.1 – Trastornos Digestivos Menores
 - 5.6.1.2 – Trastornos Disestésicos Peribucales
 - 5.6.1.3 – Insomnio y/o Euforia
 - 5.6.1.4 – Artralgias, Síndrome Gotoso
 - 5.6.1.5 – Diseña Asmatiforme y síndrome gripal
 - 5.6.1.6 – Coloración rojiza de humores

5.6.2 - EFECTOS SECUNDARIOS SEVEROS

5.6.2.1 – Accidentes Cutáneos

5.6.2.2 – Alteraciones Sanguíneas

5.6.2.3 – Hepatitis Medicamentosa

5.6.2.4 – Accidentes Neurológicos y Sensoriales

5.6.2.5 – Accidentes Renales

5.7 - LAS INTERFERENCIAS MEDICAMENTOSAS

5.8 - PREVENCIÓN DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS INDESEABLES

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

5.1 - Isoniazida (INH)

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

5.1.1 - Farmacodinamia - Es un fármaco altamente activo contra *M. tuberculosis*, la mayor parte de las cepas son inhibidas “*in vitro*” en concentraciones entre 0.05 a 0.2 µg/mL. Es el fármaco con mayor acción bactericida sobre la población de bacilos extracelulares de reproducción activa (Población A). Hasta la fecha se desconoce con exactitud su mecanismo de acción, se piensa que su acción antibacilar se ejerce por distintas vías.

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

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

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

5.1.4 - Contraindicaciones – Hipersensibilidad conocida a la droga. Enfermedad hepática activa

5.1.5 - Efectos adversos – Se destaca su repercusión sobre el hígado y en relación a este órgano se debe distinguir entre toxicidad leve y hepatitis. La hepatotoxicidad leve se manifiesta en 10 – 20% de los pacientes, en los cuales se produce elevación de

transaminasas (aminotransferasas) sin traducción clínica. Esta entidad es autolimitada y de buen pronóstico.

La hepatitis tóxica es menos frecuente (0.1 a 1%), clínica e histopatológicamente es similar a la hepatitis viral. En 50% de los casos ocurre en los 2 primeros meses y es potencialmente fatal hasta en el 10 % de los casos. El porcentaje de hepatotoxicidad aumenta directamente con la edad. En estudios clínicos, en pacientes en tratamiento quimioproláctico, se ha observado que el porcentaje de hepatitis aumenta directamente con la edad. En uno de estos estudios se observó que por debajo de los 20 años el porcentaje es 0; entre 20 y 34 años de 0.3, de 35 a 49 años de 1.2 y entre 50 y 64 años de 2.3 %.

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

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

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

5.2 - Rifampicina (R/AMP)

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

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

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

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

En la fase de administración intermitente en adultos, R/AMP se administra una dosis

estándar de 600 mg/día. No se debe exceder la dosis máxima de 600 mg/día. La ingesta es de preferencia por la mañana, 0,5 a 1 hora antes del desayuno.

5.2.4 - Contraindicaciones – Hipersensibilidad conocida a las rifamicinas. Hepatopatía activa.

5.2.5 - Efectos Adversos – Se observan reacciones leves, como intolerancia digestiva y coloración rojo-naranja de distintos humores (orina, lágrimas) y de lentes de contacto. Como todas las drogas antituberculosas puede originar rash cutáneo.

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

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

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

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

Ritonavir incrementa las concentraciones de los metabolitos de la rifampicina.

5.3 - Pirazinamida (PZA)

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

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

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

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

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

5.3.5 - Efectos adversos – A las dosis recomendadas actualmente, la toxicidad hepática de PZA es rara. Las artralgias son relativamente frecuentes, observándose en alrededor de 10%. Son debidas a hiperuricemia provocada por un metabolito de la droga que inhibe la secreción tubular renal de ácido úrico. Estos síntomas responden adecuadamente a aspirina u otros anti-inflamatorios no esteroideos. Otros efectos adversos pueden ser intolerancia digestiva, reacciones cutáneas y fotosensibilidad.

5.4 - Etambutol (EMB)

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

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

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

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

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

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

5.5 - Estreptomina – (SM)

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

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

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

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

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

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

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

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

5.6 EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO QUIMIOANTIBIOTICO DE LA TUBERCULOSIS.

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

Ellos pueden ser: efectos secundarios leves y efectos severos.

5.6.1 - EFECTOS SECUNDARIOS LEVES

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

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

5.6.1.2 - TRASTORNOS PERIBUCALES O DE TODA LA CARA, VÉRTIGOS inmediatamente después de tomar el medicamento. Es producido sobre todo por la SM. Estos fenómenos son transitorios y desaparecen a menudo con la disminución de la dosis cotidiana a 0.75 g ó 0.50 g según la dosis inicial empleada.

5.6.1.3 - INSOMNIO Y/O EUFORIA - Se producen en ciertos casos al comienzo del tratamiento y son atribuidos a INH. Se corrigen administrando la dosis en una sola toma matinal y no pasando de 5 mg/kg/día de tratamiento diario y de 15 mg/kg/día en tratamiento intermitente 2 veces por semana (no sobrepasar la dosis total de 900 mg).

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

5.6.1.5 - DISNEA ASMATIFORME Y SÍNDROME GRIPAL - Pueden observarse durante la administración intermitente de la RIFAMPICINA. Regresan con disminución de la dosis o pasaje a una frecuencia de administración diaria.

5.6.1.6 - COLORACIÓN MARRON ROJIZO DE ORINA, SALIVA y, LÁGRIMAS - Pueden observarse por la administración de la RIFAMPICINA. Carecen de importancia y no debe hacerse ningún tratamiento. Advertir a las personas que usan lentes de contacto ya que pueden teñirse en forma irreversible.

5.6.2 - EFECTOS SECUNDARIOS SEVEROS

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

5.6.2.1 - ACCIDENTES CUTÁNEOS - Aparecen en general en el primer mes de tratamiento. El accidente más frecuente es la reacción general de hipersensibilidad.

Puede ser provocado prácticamente por todos los medicamentos antituberculosos. Tienen un comienzo brusco con fiebre, cefaleas y vómitos y erupción cutánea roja, pruriginosa de tipo escarlatiniforme o morbiliforme. Ese eritema evoluciona habitualmente a la descamación. A ese síndrome prácticamente constante se asocia a veces edema palpebral de cara y glotis.

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

Tabla 5.1 – Técnica de Administración de Drogas Antituberculosas Ante Reacciones Cutáneas de Hipersensibilidad

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

- c. Si la hipersensibilidad es debida a SM, PZ o EMB se interrumpirá la administración de la droga causal y se proseguirá con INH, RF y el fármaco de apoyo que no hubiera dado lugar a la reacción. Si la hipersensibilidad es debida a INH o RF se suprimirá esa droga. En estos casos se aplicarán los mismos esquemas aconsejados cuando los estudios de sensibilidad muestran resistencia a la/s droga/s en cuestión (ver 4.1.2.5).

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

5.6.2.2 - ALTERACIONES SANGUÍNEAS - Púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica aguda, anemia, granulopenia, agranulocitosis.

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

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

5.6.2.3 - HEPATITIS MEDICAMENTOSA - Puede ser debida a: R/AMP, INH o PZA. Lo más frecuente de es la asociación INH – R/AMP, sobre todo con dosis altas o pacientes con lesión hepática previa (cirrosis, antecedentes de hepatitis infecciosa o tóxica) La hepatitis comienza con prodromos: anorexia, náuseas, vómitos y artralgias. A los 3 ó 4 días aparece una ictericia franca en piel y conjuntivas. Deben buscarse los signos biológicos de colestasis y citolisis. La sintomatología no difiere de las hepatitis virósicas. Con frecuencia la hospitalización es imprescindible a fin de hacer una exploración funcional exhaustiva.

Frente a este cuadro, el tratamiento antituberculoso debe ser definitivamente interrumpido y se buscará por la encuesta epidemiológica y los datos de laboratorio, una posible etiología no medicamentosa. (ver 4.1.6.2)

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

5.6.2.4 - LOS ACCIDENTES NEUROLÓGICOS Y SENSORIALES - Pueden ser provocados por varios medicamentos antituberculosos.

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

La INH ingerida accidentalmente en dosis altas puede provocar convulsiones o crisis epilépticas. Aún a dosis habituales, puede provocar polineuritis fundamentalmente sensitivas (sobre todo en personas con antecedentes de alcoholismo o diabetes) A las dosis aconsejadas es una complicación rara y frente a ella se aconseja reducir la dosis de INH a 5 mg/kg/día y administrar piridoxina a la dosis de 50 mg diarios. Si con esa conducta la polineuritis no regresa francamente, es aconsejable la supresión de INH.

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

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

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

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

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

5.7. LAS INTERFERENCIAS MEDICAMENTOSAS

Rifampicina es un potente inductor de enzimas microsomales hepáticas, integrantes del sistema citocromo P450, por lo que interfiere con el metabolismo de otros fármacos que necesita recibir el enfermo tuberculoso para el tratamiento de patologías concomitantes. También existen interferencias medicamentosas de otras drogas antituberculosas con otros fármacos. Es el caso de INH con anticonvulsivantes, por ejemplo con fenitoína y carbamazepina.

5.7.1 – R/AMP Y CONTRACEPTIVOS ORALES

Una interacción frecuente es la que ocurre entre esta droga y las píldoras contraceptivas con bajo tenor de estrógenos. La ingesta concomitante R/AMP acelera la metabolización de los estrógenos, lo que disminuye la acción contraceptiva de las píldoras. Por esa razón se debe aconsejar a las pacientes que utilizan contraceptivos orales como procedimiento de contracepción, el cambio procedimiento para tales fines

5.7.2 – R/AMP e HIPOGLUCEMIANTES ORALES

R/AMP disminuye los niveles de los hipoglucemiantes orales. Por esa razón en los pacientes diabéticos tratados por hipoglucemiantes orales se aconseja ajustar la posología de los mismos o de acuerdo a un control estricto de la glicemia o en su defecto iniciar tratamiento con insulina. En estos casos debe realizarse una consulta con un diabetólogo.

5.7.3 – R/AMP y GLUCOSIDOS CARDIOTONICOS

La R/AMP acelera la metabolización de los glucósidos cardiotónicos. Por esa razón, cuando un paciente tuberculoso es tratado simultáneamente con tonicardíacos, debe ajustarse la posología y realizar un frecuente control cardiológico.

5.7.4 - R/AMP Y ANTICOAGULANTES (Cumarínicos)

La R/AMP acelera la metabolización de los anticoagulantes (cumarínicos) Por esa razón, cuando un tuberculoso está en tratamiento anticoagulante, debe ajustarse la posología y efectuar una estricta vigilancia de los parámetros de la coagulación.

5.7.5 - R/AMP y CORTICOIDES

La R/AMP acelera la metabolización de los esteroides. Por esa razón, en pacientes con tratamiento antituberculoso que requieren tratamiento permanente con esteroides (insuficiencia suprarrenal, asma o cualquier otra enfermedad) debe ajustarse la dosis de esteroides para evitar severos accidentes por carencias.

5.8 - PREVENCIÓN DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS INDESEABLES

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

- elección de una posología apropiada de los medicamentos prescritos
- evaluación clínica sistemática del paciente antes del inicio del tratamiento

El mejor procedimiento para prevenir los efectos secundarios de los medicamentos antituberculosos, es usarlos en una **posología apropiada**, de acuerdo a los esquemas propuestos en estas Normas.

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

Este balance permitirá revelar fundamentalmente:

- Antecedentes neuropsíquicos que obligarán o no a prescribir INH a más de 5 mg/kg/día en tratamiento diario y 15 mg/kg/día en tratamiento intermitente 2 veces por semana.
- Antecedentes de enfermedad hepática. (Ver 4.1.6.2).
- Una insuficiencia renal crónica obligará a evitar SM o a prescribirla en dosis ajustadas, realizando examen periódico de la agudeza auditiva.
- La existencia de antecedentes de accidentes alérgicos, sobre todo cutáneos, obligará a vigilar estrechamente la aparición de una reacción general de hipersensibilidad.
- Antecedentes de enfermedades o situaciones que eventualmente predispongan al desarrollo de neuritis periféricas (diabetes, alcoholismo, desnutrición, embarazo)
- Antecedentes de afecciones oculares que puedan agravarse con la administración de EMB.