

REACCIONES ADVERSAS A FARMACOS EN TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE*

DOMINGO PALMERO¹, VICTOR CRUZ¹, TOMAS MUSELI², HERNAN PAVLOVSKY²,
JUAN FERNANDEZ², JAIME WAISMAN¹¹Hospital F. J. Muñiz, Sala 19; ²Facultad de Medicina, Universidad del Salvador, Buenos Aires

Resumen La tuberculosis multidrogorresistente (TBMDR) plantea dificultades diagnósticas y terapéuticas; entre ellas, la mayor frecuencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFAs), que comprometen la eficacia del tratamiento. Más complicado es el panorama del tratamiento en pacientes con la coinfección HIV a los que a la terapia antirretroviral se suma el de las eventuales comorbilidades. Se estudiaron retrospectivamente 121 pacientes: 87 HIV negativos y 34 HIV positivos con TBMDR asistidos en el Hospital F. J. Muñiz en el período 2003-2007, comparándose la incidencia de reacciones adversas entre ambas poblaciones. Fueron incluidos todos los pacientes con adherencia al tratamiento (no más de un abandono recuperado). Los fármacos antituberculosos empleados fueron: etambutol, pirazinamida, ofloxacina, moxifloxacina, cicloserina, etio-namida, PAS, estreptomycin, kanamicina, amikacina y linezolid. La aparición de RAFAs así como la proporción de reacciones graves atribuidas a drogas antituberculosas fue similar en los dos grupos (44.8% en HIV negativos y 44.1% en HIV positivos, a quienes se agregó un 23.5% adicional de RAFAs por el tratamiento antirretroviral). Se observaron algunas diferencias en el tipo de reacciones y en el momento de aparición. Un paciente HIV positivo falleció debido a epidermolisis. La proporción de reacciones adversas en HIV/sida aumentó un 50% al considerar también las atribuidas al tratamiento antirretroviral. Se concluye que la población estudiada presentó RAFAs por encima de lo esperable en tuberculosis sensible, pero no se observaron diferencias en la frecuencia de aparición entre pacientes HIV negativos y positivos.

Palabras clave: tuberculosis, tuberculosis multirresistente; reacciones adversas a fármacos, sida.

Abstract *Adverse drug reactions in multidrug-resistant tuberculosis.* Multidrug-resistant tuberculosis (MDRTB) poses difficulties in diagnosis and treatment, including increased frequency of adverse reactions to antituberculosis drugs (ADRA), which compromise the effectiveness of treatment. This is specially complicated in the treatment of patients co-infected with HIV which includes the antiretroviral therapy plus the treatment of eventual comorbidities. A total of 121 MDRTB patients, 87 HIV-negative and 34 HIV positive, assisted in the Hospital F. J. Muñiz, Buenos Aires, during the period 2003-2007 were retrospectively studied. The incidence of ADRA among the two groups of patients was compared. All the patients with adherence to treatment (no more than one abandon, recovered) were included in the study. Antituberculosis drugs used were: ethambutol, pyrazinamide, ofloxacin, moxifloxacin, cycloserine, ethionamide, PAS, streptomycin, kanamycin, amikacin and linezolid. The emergence of ADRA and the proportion of severe reactions attributed to antituberculosis drugs were similar in both groups: 44.8% in HIV negative and 44.1% in HIV positive, but it was observed an additional 23.5% of adverse reactions to antiretroviral therapy in the second group. There were differences in the type of reactions and time of occurrence between the two groups. One HIV positive patient died of epidermolysis. The proportion of adverse reactions in HIV/AIDS patients increased 50% when those attributed to antiretroviral treatment were included. We conclude that the studied population showed a frequency of ADRA higher than it would be expected in the treatment of susceptible TB, but there was no difference in its frequency among HIV-negative and positive patients.

Key words: tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis, adverse drug reactions, AIDS

La denominación reacciones adversas a fármacos describe el daño asociado con el uso de una medicación en dosis normales¹.

Las reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFAs) pueden constituir un serio obstáculo para el tratamiento, comprometiendo la eficacia del mismo. Los fármacos empleados en esquemas de tratamiento de la tuberculosis multidrogaresistente (TBMDR: enfermedad causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes como mínimo a isoniácida y rifampicina) y extensamente resistente (TBXDR: TBMDR que presenta resistencia adicional por lo menos a una fluoroquinolona y a un inyectable de segunda línea) se consideran de mayor toxicidad que los empleados en tuberculosis (TB) sensible, agregándose asimismo la mayor duración del tratamiento (18-24 meses)^{2,3}.

La presencia del HIV/sida *per se* es considerado un factor predictivo de RAFAs en pacientes con TB⁴.

Además, hay que considerar que en pacientes HIV/sida suelen asociarse al tratamiento de la TBMDR el de otras comorbilidades y la terapia antirretroviral (cuando corresponde indicarla), por lo que es de esperar una mayor proporción de RAFAs respecto de pacientes con TBMDR solamente.

La bibliografía actual, que es amplia en relación a RAFAs por drogas de primera línea, es escasa respecto de la respuesta terapéutica y aparición de RAFAs en pacientes TBMDR con y sin infección por el HIV⁵.

El objetivo de este trabajo fue evaluar comparativamente la incidencia y el perfil de las RAFAs en pacientes HIV negativos y positivos asistidos en el Servicio de TBMDR del Hospital F. J. Muñiz, Buenos Aires (Sala 19, Internación y Consultorios Externos) en el quinquenio 2003-2007.

Materiales y métodos

Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de 121 pacientes con TBMDR y TBXDR (diagnosticados entre 2003 y 2007 inclusive) 87 HIV negativos y 34 HIV positivos (seropositividad al ELISA confirmada por *Western Blot*) asistidos en la Sala 19 del Hospital F. J. Muñiz (internación y consultorio externo).

El diagnóstico de farmacoresistencia, realizado de rutina en el Laboratorio de bacteriología de la tuberculosis Dr. Abel Cetrángolo, se basó en pruebas de sensibilidad en medio sólido (método de las proporciones de Canetti, Rist y Grosset) para estreptomycin, isoniácida, rifampicina, etambutol, ácido p-aminosalicílico, cicloserina y kanamicina. La resistencia a pirazinamida se determinó mediante el método de la pirazinamida (Wayne). En los pacientes HIV positivos se efectuaron en paralelo métodos rápidos en medio líquido radioisotópico y fluorométrico (*Bactec 460TB* y *MGIT960*, respectivamente). Algunas muestras de cultivo fueron estudiadas en el laboratorio de Micobacterias del ANLIS Carlos G. Malbrán para sensibilidad a otras drogas de segunda línea como ofloxacina, capreomicina, amikacina, etionamida e isoniácida a alta concentración (1 µg/ml)⁶.

No se efectuaron sistemáticamente técnicas moleculares para identificar determinadas cepas (como la M) en este grupo.

Fueron analizados todos los pacientes que completaron el tratamiento y fueron dados de alta con criterio bacteriológico de curación (último año del tratamiento con más de 5 cultivos negativos) o que fallecieron debido a efectos adversos (no se analizan los fallecidos por otras causas dado el objetivo del trabajo). Este criterio se fundamentó en que, ante la ausencia de un tratamiento supervisado diario, un parámetro relacionado con la ingesta de los medicamentos fue la respuesta terapéutica a los mismos. Los pacientes que presentaron más de un abandono del tratamiento (suspensión mayor a un mes) fueron excluidos del análisis. En el grupo estudiado ocurrió un episodio de abandono recuperado en 19/87 HIV negativos y en 15/34 HIV positivos.

Los períodos de internación fueron variables, oscilando entre 30 y 180 días (estuvieron internados al inicio del tratamiento 39/87 pacientes HIV negativos y 25/34 HIV positivos); los tratamientos ambulatorios completaron 18 a 24 meses de tratamiento.

En los pacientes internados, el control médico fue diario, la administración de medicación fue supervisada diariamente por el personal de enfermería y los exámenes de rutina se efectuaron semanalmente.

El manejo clínico habitual de los pacientes ambulatorios incluye una entrevista médica semanal, exámenes de rutina mensuales y la entrega de medicación para 7 días por parte de la Red de Tuberculosis del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Se proveen a los enfermos pautas de alarma respecto de la aparición de RAFAs.

El seguimiento bacteriológico incluyó cultivos mensuales hasta la conversión bacteriológica sostenida (dos cultivos mensuales consecutivos negativos) y luego bimestrales. La TBMDR no es un criterio de internación, por lo que parte de los casos hicieron todo su tratamiento ambulatorio. Por el contrario, algunos casos fueron internados por sus RAFAs.

Fueron incluidos en el estudio como grados de causalidad en RAFAs los denominados a) efectos comprobados: eventos clínicos, incluyendo pruebas de laboratorio anormales, que ocurrieron con una relación en el tiempo plausible luego de la administración de la droga y que no pudieron ser explicados por enfermedades concurrentes u otros fármacos; la respuesta favorable al abandono de la droga –*dechallenge*– y más aún la reaparición del efecto luego de su administración –*rechallenge*– determinan definitivamente la relación causal, y los b) efectos probables: igual definición que comprobados pero sin el *rechallenge*¹. Se consideraron RAFAs graves aquellas que obligaron a la suspensión definitiva del fármaco incriminado (leves, las que implican la interrupción transitoria) y reacciones precoces aquellas que aparecieron dentro del mes después del comienzo de administración del fármaco relacionado al efecto adverso, denominándose tardías al resto⁷.

Las definiciones de efectos adversos se hicieron de acuerdo a OMS⁸.

Para el análisis estadístico (prueba del χ^2) se utilizó el *EPI INFO 3.5.1* (CDC). Se consideraron valores de p significativos los menores a 0.05.

Resultados

Las características demográficas relevantes de los 121 pacientes estudiados se muestran en la Tabla 1. El total de pacientes diagnosticados y tratados en el período 2003-2007 fue de 159 (106 HIV negativos y 53 HIV positivos).

TABLA 1.– Algunas características demográficas comparadas entre los pacientes HIV negativos y positivos con TBMDR estudiados

| | HIV negativos (n = 87) | HIV positivos (n =34) | Valor de p |
|--------------------|------------------------|-----------------------|------------|
| Promedio de edades | 35.9 (DS: 13.8) | 36.6 años (DS: 6.9) | n.s. |
| Sexo masculino | 39 (44.8%) | 28 (82.4%) | p = 0.0142 |
| Extranjeros* | 27 (31.1%) | 4 (11.8%) | p = 0.0002 |
| Domicilio en CABA | 40 (45.4%) | 12 (35.5%) | – |

* Treinta pacientes fueron inmigrantes con menos de dos años de residencia en la Argentina (Perú y Bolivia), 26 de ellos pertenecieron al grupo HIV negativo. CABA: Ciudad de Buenos Aires.

No se analizaron 38 pacientes por falta de adherencia al tratamiento u óbito no relacionado con efectos adversos (11 fallecidos, 9 de ellos HIV positivos).

Los fármacos empleados, su dosificación y los efectos adversos descritos según su frecuencia de aparición se describen en la Tabla 2.

Globalmente 54 pacientes (44.6%), 39 HIV negativos y 15 HIV positivos, presentaron una o más reacciones adversas atribuidas a fármacos antituberculosos, con un promedio de 1.2 eventos/paciente. Se registraron un total de 67 RAFAs, de las cuales 40 (59.7%) fueron graves. Del total de RAFAs, 23 (34.3%) fueron intolerancia digestiva, 12 (17.9%) hepatitis tóxica, 10 (14.9%) cutáneas, y las restantes 22 incluyeron toxicidad sobre el VIIIº. par (hipoacusia, acúfenos), toxicidad sobre el SNC (convulsiones, cuadros psiquiátricos), tendinitis, hipotiroidismo clínico (con TSH elevada) y retinitis. Los tipos de RAFAs en ambos grupos de pacientes pueden apreciarse en la Tabla 3.

La frecuencia de RAFAs por fármacos antituberculosos en la población HIV negativa fue de 44.8% (39 pacientes, 48 eventos) y en la HIV positiva 44.1% (15 pacientes, 19 eventos).

Setenta y cuatro por ciento de las RAFAs fueron graves en el grupo HIV negativo y 73% en el grupo HIV positivo.

Los pacientes que sufrieron RAFAs de aparición precoz fueron 4/39 (10.3%) en el grupo HIV negativo y 8/19 (42%) en el HIV positivo (p = 0.01).

La frecuencia de aparición de RAFAs en mujeres (ambos grupos) fue de 60% vs. 52.6% en varones (valor de p, n.s.). Al desglosar por sexo y serología HIV, en el grupo HIV negativo aparecieron en 27/48 (56.2%) mujeres y en 13/39 (33.3%) varones (p = 0.05); el grupo HIV positivo tuvo alta proporción de varones (82.4%). Dos de 6 mujeres (33.3%) presentaron RAFAs y 13 de 28 varones (46.4%) (valor de p, n.s.).

La diferencia en la proporción de RAFAs en población inmigrante, tanto HIV negativa como positiva no fue significativa.

En la Tabla 4 se muestran los fármacos relacionados con RAFAs en ambos grupos de pacientes.

En la Tabla 5 se comparan las RAFAs relacionadas con fármacos antituberculosos en pacientes HIV positivos y negativos, adicionándose por separado las reacciones adversas relacionadas con el TARGA (tratamiento anti-retroviral de gran actividad). No se consideraron las reacciones adversas a drogas empleadas en el tratamiento de otras comorbilidades, dado que su uso es por tiempo más breve.

Discusión

La TBMDR y XDR constituyen una seria amenaza al control de la TB. La OMS estima que de 9.27 millones de casos incidentes en 2007, aproximadamente 0.5 son multidrogosresistentes¹².

A las dificultades existentes en el mundo para su detección (es imprescindible contar con capacidad de laboratorio para detectar resistencia a isoniacida y rifampicina como mínimo) y en la disponibilidad de fármacos de segunda línea para el tratamiento, se suma la mayor frecuencia de RAFAs determinada por la necesidad de usar asociaciones de drogas con un mayor perfil de toxicidad que las de los esquemas estándares de tratamiento y que son utilizadas durante un largo período (del orden de los 24 meses).

La frecuencia de aparición de RAFAs asociadas al tratamiento de la TBMDR (principalmente en pacientes HIV negativos) oscila entre 40% en un estudio de Hong Kong¹³ hasta 70% en Turquía¹⁴ y 73.3% en la provincia de Tomsk, Rusia, donde la mayoría de las RAFAs ocurrieron durante los primeros ocho meses de tratamiento¹⁵.

Un aspecto decisivo es en que medida la aparición de RAFAs dificulta la finalización del tratamiento. En general aparecen en los pacientes con mejor adherencia y afectan discretamente el resultado terapéutico. Por ejemplo, en un estudio multicéntrico realizado en Estonia, Letonia, Perú, Filipinas y Rusia, solamente 2.1% de los pacientes con TBMDR suspendieron totalmente el tratamiento debido a RAFAs, mientras que un 30% requirió quitar la droga sospechada de causarlas. Con lo cual el 98% de los pacientes con TBMDR tratados con drogas de segunda línea pudieron completar el régimen terapéutico¹⁶.

TABLA 2.— *Fármacos empleados en el tratamiento de la tuberculosis multidrogorresistente y dosis indicadas en los 121 pacientes⁹⁻¹¹*

| Fármaco (dosis) | Efectos adversos | | |
|--|--|---|---|
| | Frecuentes | No tan frecuentes | Raros |
| Pirazinamida (25 mg/kg/d) | Anorexia Náuseas Fotosensibilidad | Hepatitis Vómitos Artralgias Reacciones cutáneas | Gota Anemia sideroblástica |
| Etambutol (20 mg/kg/d) | | Neuritis retrobulbar Artralgias | Hepatitis Reacciones cutáneas Neuropatías periféricas |
| Cicloserina (10 mg/kg/d) | Cefalea Depresión Mareos Pérdida de memoria | Agitación Psicosis Convulsiones | Anemia sideroblástica Epidermolisis |
| Etionamida (15 mg/kg/d) | Sabor metálico Salivación excesiva Trastornos gastrointestinales | Cefaleas Hepatitis Neuropatía periférica | Convulsiones Impotencia Alteraciones mentales Alteraciones menstruales Ginecomastia Hipotiroidismo Hipoglucemia Alopecia |
| PAS (150 mg/kg/d) | Trastornos gastrointestinales | Hepatitis Reacciones cutáneas | Hipotiroidismo Reacciones hematológicas Hipokalemia Acidosis metabólica sobrecarga de sodio |
| Estreptomina (15 mg/kg/d) | Hipersensibilidad cutánea Acúfenos | Ataxia Vértigo Ototoxicidad | Nefrotoxicidad Anemia aplásica |
| Kanamicina (15 mg/kg/d) Amikacina (15 mg/kg/d) | Ototoxicidad Nefrotoxicidad | Insuficiencia renal clínicamente manifiesta | Hipokalemia Hipocalcemia Hipomagnesemia |
| Moxifloxacina (400 mg/d) Levofloxacina (750 mg/d) | Insomnio Molestias gastrointestinales | Ansiedad Cefaleas Mareos | Convulsiones Artropatía Tendinitis Hemólisis Diarrea |
| Linezolid (600 mg/d) | Diarrea Dispepsia Cefaleas | Trombocitopenia Anemia aplásica | Neuropatía periférica y óptica |

La TB asociada al HIV/sida presenta mayores dificultades terapéuticas por la polifarmacia que suelen recibir estos pacientes. En TB sensible se ha comprobado una proporción de RAFAs mayor (18-39%) en los coinfectados con el HIV respecto de los HIV negativos (3-22%). Un aspecto importante en la aparición de hepatotoxicidad

es la presencia de infección por los virus de hepatitis B y/o C^{4,17}.

La asociación TBMDR-HIV/sida es particularmente deletérea en cuanto a la evolución de los pacientes¹⁸. En general se acepta que las RAFAs son más frecuentes en pacientes con la asociación TBMDR-HIV/sida¹⁹ aunque no

TABLA 3.— Tipos de reacciones adversas atribuidas a fármacos antituberculosos en pacientes HIV negativos y positivos con TBMDR

| RAFAs | HIV negativos | HIV positivos |
|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Digestivas | 16 (41%) | 7 (46%) |
| Hepatitis tóxica | 10 (25%) | 2+ (14%) |
| Cutáneas | 5 (13%) | 5*(33%) |
| VIIIo. par | 9 (23%) | 2 (13%) |
| Neuritis óptica | 0 | 1 (6%) |
| Tendinitis | 3 (8%) | 1 (6%) |
| Hipotiroidismo | 2 (5%) | 0 |
| Convulsiones | 0 | 1 (6%) |
| Trastornos siquiátricos | 3 (8%) | 0 |
| Total de eventos/pacientes con RAFAs | 48/39 (1.23 RAFAs/paciente) | 19/15 (1.26 RAFAs paciente) |

+Uno de ellos HCV positivo.

*Dos casos de epidermolisis, uno de ellos con fallecimiento del paciente; relación con drogas: cicloserina en un caso, no determinada en el fallecido.

TABLA 4.— Fármacos relacionados con RAFAs en pacientes HIV negativos y positivos con TBMDR

| Fármaco | HIV negativos | HIV positivos |
|------------------|---------------|---------------|
| Pirazinamida* | 5 | 0 |
| Etambutol* | 0 | 0 |
| Cicloserina | 3 | 1 |
| Etionamida | 12 | 3 |
| PAS | 12 | 5 |
| Fluoroquinolona | 3 | 1 |
| Aminoglucósidos* | 8 | 1 |
| Linezolid | 0 | 3 |
| No determinado | 5 | 5 |
| Total | 48 | 19 |

* Escasamente utilizados en HIV positivos por sus patrones de resistencia.

hemos hallado en la bibliografía internacional reciente publicaciones que profundicen específicamente el tema.

El tratamiento de la TBMDR no varía por la presencia de la coinfección con el HIV. El fármaco que presenta mayores problemas de interacciones medicamentosas con antirretrovirales, la rifampicina, no se utiliza en estos pacientes y no se han descrito interacciones importantes entre antirretrovirales y fármacos antituberculosos de segunda línea. Un esquema terapéutico estandarizado utilizado en casos de resistencia a 4 o 5 drogas de primera línea incluye una fase inicial con inyectable (en la Argentina no se dispone de capreomicina, por lo que solamente se utilizan aminoglucósidos) asociado a una fluoroquinolona (levo o moxifloxacina son las de elección

en la actualidad), etionamida, cicloserina y pirazinamida o PAS⁹⁻¹¹. Luego de obtener la conversión bacteriológica sostenida (dos cultivos mensuales consecutivos negativos) se pasa a la segunda fase, sin el inyectable, que se prolonga no menos de un año. Se utilizó linezolid, un fármaco de alto costo y toxicidad, en casos de TBXDR y cuando la suspensión de fármacos disminuyó las posibilidades terapéuticas del esquema. El criterio de curación es la obtención de 5 cultivos negativos durante el último año de tratamiento⁹. La TARGA se indica obligatoriamente en los pacientes con menos de 350 CD₄⁺ en general dentro del mes de iniciado el tratamiento antituberculoso²¹. Es de suma importancia el seguimiento de los pacientes en relación a la aparición de RAFAs mediante consultas médicas y estudios de laboratorio frecuentes, y frente a la aparición de un evento adverso determinar el fármaco que puede estar relacionado con el mismo y en caso de no poder yugular la reacción mediante tratamiento de soporte, suspenderlo.

En la serie estudiada, aproximadamente un 60% de los pacientes de ambos grupos habitaban en el conurbano bonaerense, situación que refleja la derivación a un Hospital de referencia que ofrece el diagnóstico y sobre todo la provisión permanente de drogas antituberculosas de segunda línea por parte de la Red de Tuberculosis de la Ciudad de Buenos Aires.

Globalmente, la aparición de RAFAs en los 121 pacientes, aunque alta, está dentro del rango inferior de los estudios publicados internacionalmente¹³. Fueron más frecuentes las reacciones consideradas graves —que obligan a la sustitución del fármaco incriminado— en relación a las leves, que pueden morigerarse o controlarse mediante tratamiento sintomático. No afectaron la finalización del

TABLA 5.— *Reacciones adversas relacionadas con fármacos antituberculosos y con antirretrovirales*

| | HIV negativos (n = 87) | HIV positivos (n = 34) | Valor de p |
|------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------|
| Fármacos anti-TB | 39 pacientes: 44.8% (48 eventos) | 15 pacientes: 44.1% (19 eventos) | n.s. |
| TARGA | — | 8 pacientes*: 23.5% | — |
| Total | 39 | 23 | p=0.02 |

* Citopenias relacionadas a zidovudina (4); trastornos oníricos graves relacionados a efavirenz (2); polineuropatía relacionada a d4T (1); exantema relacionado al abacavir (1).

tratamiento (con excepción del paciente fallecido por epidermolisis grave). Es importante tener en cuenta que las posibilidades de sustitución de fármacos son muy restringidas en TBMDR y más aún en TBXDR.

En la serie de casos estudiada la frecuencia de RAFAs y la proporción de reacciones graves fue similar en ambos grupos, no observándose una mayor frecuencia de eventos adversos atribuibles a drogas antituberculosas en relación a la condición de seropositividad al HIV, existiendo aproximadamente un 50% más de reacciones adversas a fármacos en este grupo de enfermos a expensas del TARGA.

PAS, etionamida y aminoglucósidos fueron los fármacos que provocaron RAFAs con mayor frecuencia en los casos que pudo determinarse una causalidad en el evento. Hay que resaltar que en los pacientes HIV positivos ha predominado la cepa de brote "M" (que es habitualmente resistente a isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazinamida y aminoglucósidos)²¹ por lo que se emplean menos inyectables en el tratamiento y existen por ende menos eventos adversos atribuibles a ellos. Es destacable la aceptable tolerancia al prolongado tratamiento con pirazinamida (especialmente en pacientes HIV negativos) que ocupó el cuarto lugar en frecuencia de RAFAs (hepatitis tóxica).

La existencia de ciertas diferencias demográficas entre ambos grupos, como la predominancia de población inmigrante de países limítrofes en el grupo HIV negativo no se asoció a un incremento significativo de las RAFAs con relación a los no inmigrantes.

En el grupo HIV negativo se observó una diferencia en el límite de la significación estadística en la aparición de RAFAs en las mujeres. No así en el grupo HIV positivo, cuyo análisis por sexo es difícil dado el pequeño número de mujeres, que refleja la relación de sexos del HIV/sida de años atrás.

La TBMDR en HIV positivos, aunque en menor medida que en la década pasada, continúa siendo de transmisión reciente por lo que los afectados suelen ser población local²¹. Fueron más frecuentes las reacciones precoces

(dentro del mes de tratamiento) en el grupo HIV positivo así como los eventos adversos de tipo cutáneo, incluyendo epidermolisis (la cicloserina fue la droga incriminada en uno de los dos casos). La mayor predisposición a este tipo de reacciones en pacientes HIV/sida en relación al uso de la tioacetazona, motivó que esta droga dejara de utilizarse en ellos⁸. Pese a la coexistencia de hepatitis B y/o C en algunos de los pacientes HIV/sida, la incidencia de hepatitis tóxica no fue superior en este grupo respecto de los HIV negativos.

Podemos concluir, en base a la experiencia de un quinquenio de tratamiento de la TBMDR en pacientes HIV positivos y negativos, que la frecuencia de RAFAs es alta en estos enfermos respecto de aquellos con TB sensible, pero que (al contrario de lo que suele suponerse) no hemos observado en nuestra serie una mayor proporción de eventos adversos por fármacos antituberculosos en pacientes HIV positivos. Este grupo de pacientes sí presentó mayor incidencia de efectos adversos, pero debido a la sumatoria de reacciones a fármacos antituberculosos y antirretrovirales.

Agradecimientos: Los autores agradecen a la inestimable colaboración en el diagnóstico de la TB farmacorresistente al Laboratorio A. Cetrángolo (Dra. Marta Ambroggi), al Servicio de Micobacterias del ANLIS Carlos G. Malbrán (Dra. Lucía Barrera) y a la Dra. Alicia B. Merlo (Universidad del Salvador) por su colaboración en el enfoque estadístico del trabajo.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés respecto de este trabajo.

Bibliografía

1. Nebeker JR, Barach P, Matthew HS. Clarifying Adverse Drug Events: A Clinician's Guide to Terminology, Documentation, and Reporting. *Ann Intern Med* 2004; 140: 795-801.
2. Nathanson E, Gupta R, Huamani P, et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 1382-4.
3. Farmer PE, Kim KY, Mitnick CD, Timperi R. Responding to

- outbreaks of multidrug-resistant tuberculosis: introducing DOTS-Plus. In: Reichman L, Hershfield ES. Tuberculosis: a comprehensive international approach. 2nd ed. New York, NY, USA: Ed. Marcel Dekker, 2000, p 447-69.
4. Lanternier F, Dalban C, Perez L, Bricaire F, Costagliola D, Caumes E. Tolerability of anti-tuberculosis treatment and HIV serostatus. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 2003-9.
 5. Seung KJ, Omatayo DB, Keshavjee S, Furin JJ, Farmer PE, Satti H. Early outcomes of MDR-TB treatment in a high HIV-prevalence setting in Southern Africa. *PLoS One*. 2009; 4(9):e7186.
 6. World Health Organization (WHO). Laboratory services in tuberculosis control. WHO/TB.98.258, 1998.
 7. Girling DJ. Adverse effects to antituberculosis drugs. *Drugs* 1982; 23: 56-74.
 8. WHO. Guidelines for programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402
 9. Abbate EH, Palmero DJ, Castagnino J, et al. Tratamiento de la tuberculosis. Guía práctica elaborada por la sección tuberculosis. Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. *Medicina (Buenos Aires)* 2007; 67: 295-305.
 10. Palmero D, Grupo de Trabajo Latinoamericano en tuberculosis farmacorresistente. Pautas latinoamericanas de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. *Salud(i) Ciencia* 2008; 16: 1366-75.
 11. Yew WW, Leung C. Management of multidrug-resistant tuberculosis: Update 2007. *Respirology* 2008; 13: 21-46.
 12. WHO. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009. WHO/HTM/TB/2009.411
 13. Yew WW, Chan CK, Chau CH, et al. Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin containing regimens. *Chest* 2000; 117: 744-51.
 14. Torun T, Gungor G, Ozmen L, et al. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 1373-7.
 15. Shin SS, Pasechnikov AD, Gelmanova IY, et al. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 11: 1314-20.
 16. Nathanson E, Gupta R, Huamani P, et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 1382-4.
 17. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 75-83.
 18. Wells CD, Cegielski JP, Nelson LJ, et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm. *J Infect Dis* 2007; 196 (Suppl 1): S86-107.
 19. Telzak EE, Chirgwin KD, Nelson ET, et al. Predictors for multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected patients and response to specific drug regimens. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG), National Institutes for Health. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 337-43.

La presentación de una investigación junto con sus resultados puede interesar incluso a las personas que son ajenas a los trabajos, siempre que sea hecha de una manera no paternalista y no arrogante, siempre y cuando involucre el mecanismo de la búsqueda de la verdad sin comillas.

Marc Bloch (1886-1944)

Citado por Carlo Ginzburg. Reportaje en Revista Ñ, 21/8/2010, p 11