

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POST GRADO

Efecto de la Capreomicina sobre la Funcion Renal en Pacientes con Tuberculosis Multidrogoresistente

TESIS Para optar el Título de: ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA

AUTOR

Luis Hernando Cririnos Zegarra

LIMA – PERÚ 2004

ESQUEMA DEL CONTENIDO DE TESIS

	Págs.
RESUMEN	3
INTRODUCCION	7
OBJETIVOS	9
MATERIAL Y METODOS	11
TABLAS Y GRAFICOS	12
DISCUSION	27
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFIA	32
ANEXOS	37

RESUMEN

Objetivos: Determinar el efecto de la Capreomicina en la depuración de Creatinina Calculada, en pacientes con Tuberculosis Pulmonar Multidrogoresistente.

-Determinar el perfil epidemiológico; la frecuencia de uso de Capreomicina; deterioro de la Depuración de Creatinina; el uso de Fármacos AntiTBC y condición de Egreso de los pacientes.

Método : Se realizó un estudio descriptivo, de tipo retrospectivo en pacientes con Tuberculosis Pulmonar Multidrogoresistente; que recibieron la Droga Capreomicina como tratamiento Individualizado complementario; que fueron atendidos en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional "Guillermo Almenara Irigoyen" de EsSALUD entre los años 2000-2002; para lo cual se revisaron 358 Historias Clínicas, de las cuales 105 recibieron la droga, 100 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión.

Resultados : El 62% de pacientes fueron del género masculino, el 70 % de la población estuvo comprendido entre los 15 a 45 años, el 59% tuvo educación secundaria, el 79% de pacientes de la serie salió Curado. El Tiempo de Tratamiento Promedio de Capreomicina fue de 18.42 meses y el 59% de la muestra recibió tratamiento entre 12 a 24 meses, el 15% recibió tratamiento de 24 a 42 meses. Las Drogas asociadas usadas fueron Cicloserina(100%)Amoxicilina/Clavulanico(94%)Ofloxacina(71%)Pirazinamida(60%)con un promedio de 4.94 drogas, el 73 % de pacientes de la serie recibieron Dosis de Capreomicina entre 150 a 350 grs como dosis total, con un valor promedio de la serie de 273.73 grs,

El estudio de sensibilidad de las cepas demostró **Resistencia** a Drogas de Primera Línea en el 96 %, 94%, 68%, 76% en Rifampicina, Isoniacida, Pirazinamida y Estreptomina respectivamente, se demostró **Sensibilidad** a Thioacetazona (33%), Kanamicina (41%), Pirazinamida (28%) y PAS (29%)

En el Control Basal el 51 % de la serie tuvo más del 90% de Depuración Calculada (Normal), el 41 % de la misma serie tuvo un daño Leve, es decir del 60 al 89% de Depuración, 8% tuvo daño Moderado. Ninguno con Falla Renal ó daño Severo. con valores

Promedios de toda la serie de Creatinina Sèrica de 79.49 mgs con 92.18% de Promedio de Depuración de Creatinina Calculada y peso promedio de 61.03 Kgs..

En el Control de Depuración de Creatinina Calculada, en general a los 18 meses de iniciado el Tratamiento con Capreomicina, persiste el 51% con valores Normales, 41% con daño Leve ;notándose un 7% que hace Daño Moderado (Depuración entre 30 a 59%) y 1% de Daño Severo (Depuración entre 15 a 29%), el valor promedio de Creatinina Sèrica es de 82.15mgs, con una Depuración de Creatinina Calculada de 90.48% promedio y peso promedio de 62.36 Kgs.

CONCLUSIÓN: La Capreomicina no demuestra cambios significativos en la Depuración Calculada de Creatinina ;empleando la Ecuación de Cockcroft-Gault; con dosis elevada y tiempo de administración prolongado de la droga ;siendo tolerada por el paciente TBC-MDR.

PALABRAS CLAVES: Capreomicina, Tuberculosis Multidrogoresistente
Creatinina Sèrica, Depuración de Creatinina Calculada, Ecuación de Cockcroft-Gault.

SUMMARY

Objective: To determine the effect of *Capreomycin* in the purification of *calculated Creatinine* in patients with a diagnose of “Multidrugresistant Tuberculosis”.

To determine the epidemic profile; the frequency of use of *Capreomycin*; if deterioration of purification of *calculated Creatinine* exists; the use of AntiTBC drugs such as therapy associated with *Capreomycin* and to establish the condition of discharged patients with “Multidrugresistant Tuberculosis”.

Method: A retrospective descriptive study was carried out in patients with “Multidrugresttant Tuberculosis,” that were treated in the Pneumonia Unit of the “HNGAI” between 2000-2002 and who received the Drug *Capreomycin* as a complementary individualized treatment., 358 Clinical Histories were checked of patients, that received individualized treatment between 2000 and 2002 inclusive; of those, 105 patients received *Capreomycin*, 100 patients fulfilled the inclusion approaches, which is the total sample

Results 62% of patients were men, 70% were aged between 15 and 45 years old, 59% had secondary education, 79% of patients came out cured, the average treatment time for *Capreomycin* was of 18.42 months, 59% of the sample received treatment for between 12 and 24 months, 15% received treatment from 24 to 42 months, the associated drugs used with more frequency were *Capreomycin* (100%), *Cycloserine*(100%) *Amoxicillin/Clavulanic Acid* (94%) *Ofloxacin*(71%) *Pyrazinamide*(60%) with an average of 4.94 drugs, 73% of patients received doses of between 150 to 350 grams of *Capreomycin* in total , with an average dose of 273.73 grams.

The study of sensibility of stumps demonstrated **Resistance** to First Line Drugs in 96%, 94%, 68%, 76% in *Rifampin*, *Isoniacid*, *Pyrazinamide* and *Streptomycin* respectively, it demonstrated **Sensitivity** to *Thioacetazona* (33%), *Kanamycina* (41%), *Pyrazinamide* (28%) and PAS (29%).

In the first Control: 51% of the series had more than the 90% of Calculated Purification Creatinine (Normal), 41% of the same series had light damage, that is to say between 60 to 89% of Purification; 8% had Moderate damage, none with Renal failure or Severe damage; with averages values of the whole series of *Creatinina Sérica* of 79.49 mgs, and with an average of 92.18% Purification of Calculated *Creatinina* and an average weight of 61.03 Kgs.

In the second control of Purification of Calculated *Creatinina*, in general 18 months into the treatment with *Capreomycin*, 51% persists with normal values, 41% with light damage; and it was noted that 7% was moderately damaged (Purification between 30 to 59%) and 1% with Severe Damage (Purification between 15 to 29%), the average value of *Creatinina Sérica* is 82.15mgs, with a calculated Purification average of 90.48% and a weight of 62.36 Kgs. In the studied series it was observed that 16 *lobectomias* and 5 *neumonectomias* were carried out in the patients.

CONCLUSION: *Capreomycin* doesn't demonstrate great ,nor in the Calculated Purification of *Creatinine*; using the Equation of Cockcroft-Gault; with high dose and a prolonged time of administration of the drug; being tolerated by the *TBC-MDR* patient.

KEY WORDS:

Capreomycin, Tuberculosis Multidrugresistent ,Creatinine Serum ,Purificatiòn of Calculated Creatinina, Equatiòn of Cockcroft-Gault.

INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis, enfermedad prevenible y curable, sigue constituyendo una importante amenaza para la salud pública en el Mundo. (1) (9)

Pese a que hace varias décadas se conocen Drogas y Tratamientos Eficaces, así como las Medidas y Procedimientos para su control, actualmente asistimos a un recrudecimiento de la enfermedad en el ámbito mundial. (1)(2)(3)

La Situación socioeconómica imperante ha incrementado las condiciones de pobreza lo que se ha traducido en inequidades y dificultades de acceso a los Servicios de Salud, así como el crecimiento de poblaciones marginales y migraciones en busca de Calidad de Vida, en este contexto existe un marcado debilitamiento de acciones, lo cual ha determinado un Problema que esta marcadamente incrementándose, cual es **la Resistencia a las Drogas Antituberculosas**.

Los estudios han revelado que muchos pacientes con Tuberculosis Multidrogoresistente (**TBC-MDR**) pueden curarse mediante combinaciones de Medicamentos Antituberculosos de Segunda Línea, llamada Línea de Reserva, lamentablemente estas drogas son más débiles que la terapia ordinaria, pueden producir reacciones adversas difíciles de tolerar; deben administrarse por periodos prolongados y son muy costosos, así la Organización Mundial de la Salud dentro de su estrategia implementó el **DOTS**: qué es la Terapia Directamente Observada, para hacer eficiente su control (3)

La Capreomicina: Es una Droga de Segunda Línea, Droga inyectable para el uso de Pacientes con Tuberculosis Multidrogoresistente (TBC-MDR), la cual se usa en forma concomitante con otros agentes antituberculosos apropiados, cuando los agentes primarios no son efectivos, en la Estrategia DOTS-PLUS se incluye su uso por 6 meses, con controles posteriores (5), por personal entrenado en el manejo de la TBC y con conocimiento de su Toxicidad (1) (7)(9) (26)

Dentro de sus efectos adversos, se ha reportado Nefrotocidad, así como Nefritis Toxica (7)

La Nefrotoxicidad se diagnostica más rápidamente mediante una elevación de la Creatinina Sérica por encima del nivel Basal, por esta razón se recomienda una vigilancia rutinaria de la misma, especialmente en pacientes que reciben la terapia parenteral.

Los riesgos de Nefrotoxicidad puede ser minimizados estimulando los fluidos y evitando otros fármacos nefrotoxicos, en forma adicional todo paciente con Insuficiencia Renal de base requiere una dosificación renal (9)

Si bien muchos autores recomiendan un máximo de seis meses de administración parenteral y dosis acumulativa máxima de 150 gramos, en la practica muchos pacientes jóvenes, con pocas morbilidades indica que hay tolerancia a dosis acumulativa mucho más alta de los agentes inyectables (7)(9)

No existen Estudios en el Perú, en donde se evalué el efecto de la Capreomicina a dosis acumulativa mayor de 150 gramos ò más de seis meses de tratamiento y la alteración de la Depuración de la Creatinina Calculada ,como efecto adverso, y si es tolerado; lo cual motiva esta investigación.

El Servicio de Neumología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen del Seguro Social de Salud (EsSALUD), protocolizo hace varios años el Tratamiento de pacientes con TBC-MDR, así; todo paciente es presentado en Reunión Clínica del Servicio para decidir el inicio de la terapia y seguimiento clínico-radiológico-bacteriológico y sensibilidad según corresponda; asi como el seguimiento de sus controles de Biometría Básica, dentro de ellos la Creatinina Sérica para el Cálculo de la Depuración de Creatinina, hasta su egreso del programa.

El Objetivo del presente estudio fue Determinar si la Capreomicina, como terapia anti TBC-MDR a dosis mayores de 150 gramos ò más de seis de meses, producía alguna alteración en la Depuración de Creatinina Calculada, como efecto adverso.

Con el resultado de la presente investigación se precisará los Objetivos, y se llegara a Conclusiones y Recomendaciones Finales según corresponda.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar el efecto de la Capreomicina en la Depuración de Creatinina ,en pacientes con diagnostico de Tuberculosis Multidrogoresistente (TBC-MDR).

Objetivos Específicos

Determinar el perfil epidemiológico de los pacientes con TBC-MDR que se les administro Capreomicina

Determinar la frecuencia de uso de la Capreomicina en los Pacientes con TBC MDR.

Determinar el deterioro de la Depuración de Creatinina Calculada ,en pacientes con TBC-MDR.

Determinar el uso de Fármacos anti-tuberculosos, como Terapia Asociada a Capreomicina.

Establecer la Condición de Egreso de los pacientes a quien se le administro Capreomicina

MATERIAL Y METODOS

1. -METODO

El presente estudio de investigación, es un estudio de tipo descriptivo, de corte transversal, retrospectivo, en el cual se evaluaron un total de 358 Historias Clínicas de pacientes que recibieron Tratamiento Individualizado durante los años 2000 al 2002 inclusive; de un Total de 105 pacientes que recibieron Capreomicina como Tratamiento, 100 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, 05 pacientes se excluyeron por tener criterios de Exclusión (VIH y no-control de Creatinina Sèrica)

1.1.-Descripción de la Población.

Pacientes con Diagnóstico de Tuberculosis Multidrogoresistente, atendidos en el servicio de Neumología del HNGAI durante los años 2000 al 2002, que estén recibiendo Tratamiento Individualizado y dentro de su protocolo hayan recibido Capreomicina.

1.2.- Criterios de Inclusión.

Pacientes con diagnóstico de TBC-MDR, que hayan recibido Capreomicina como Tratamiento, que cuenten con Perfil de Control de Creatinina Sérica y que cuenten con tarjeta de Control y seguimiento en su Historia Clínica.

1.3.-Criterios de Exclusión

Pacientes portadores de VIH; Que no cuenten con controles de Creatinina Sérica; Que no cuenten con Estudios de Sensibilidad a Drogas e Historia Clínica Completa ó Pacientes que tengan Enfermedad Renal de Fondo.

2.-DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Por su Alcance:	:	Observacional-Retrospectivo
Por su Fuente	:	Primaria
Por su Carácter	:	Cuantitativa
Por su Ambiente	:	Campo Estadístico

3.-RECOLECCION DE DATOS

3.1.1 **Fuente** : La Fuente esta constituida por las Historias Clínicas de los pacientes, materia del estudio, considerándose los datos vertidos de éstas como Verdaderos.

Los estudios de Cultivo y sensibilidad y los datos de Creatinina Sérica son tomados de las mismas Historias Clínicas

3.1.2 **Instrumentos** : Ficha de Recolección de Datos: Sé elaborò una Ficha (ver anexo), la cual se reprodujo, obteniéndose así una ficha para cada Historia Clínica de estudio.

4.-DEFINICION DE VARIABLES

ESALA DE MEDICION

TUBERCULOSIS MULTIDROGORESISTENTE(TBC-MDR) Cuando existe resistencia por lo menos a Isoniacida y Rifampicina.

CURADO: Paciente que recibe tratamiento individualizado, y que tiene durante los ultimos 12 meses cultivos, persistentemente Negativos (Tomados cada mes, mientras dura el tratamiento)

FRACASO: Paciente que presenta persistencia o reaparición del cultivo positivo a partir del 6to mes del Tratamiento Individualizado, habiendo recibido tratamiento en forma regular , bajo DOTS-PLUS.

ABANDONADO: Paciente que deja tomar sus medicamentos por mas de 30 dias consecutivos.

FALLECIDOS: Paciente que muere después de haber iniciado el tratamiento.

DEPURACIÓN DE CREATININA: El primer indicio de la Enfermedad Renal suele ser una anomalia de un parametro de laboratorio, como la elevación de la Creatinina Sérica(Cr)

Si la Creatinina se encuentra estable, se puede utilizar la siguiente ecuación, con la cual se obtiene una estimación valedera de la GFR(44).

Ecuación de Cockcroft- Gault:

Clcr

5.-MATERIAL

Se recolectara la información de la Fuente, las variables recolectadas se vaciaran en una Hoja de Registro de Datos. (Ver Anexo)

Análisis Estadístico:

Se utilizará paquetes computarizados para digitación (**Microsoft Word 2000**); Análisis Estadístico (**EPI-INFO 7.0**) y **Hoja de Cálculo** para la presentación de Cuadros y Gráficos.

RESULTADOS

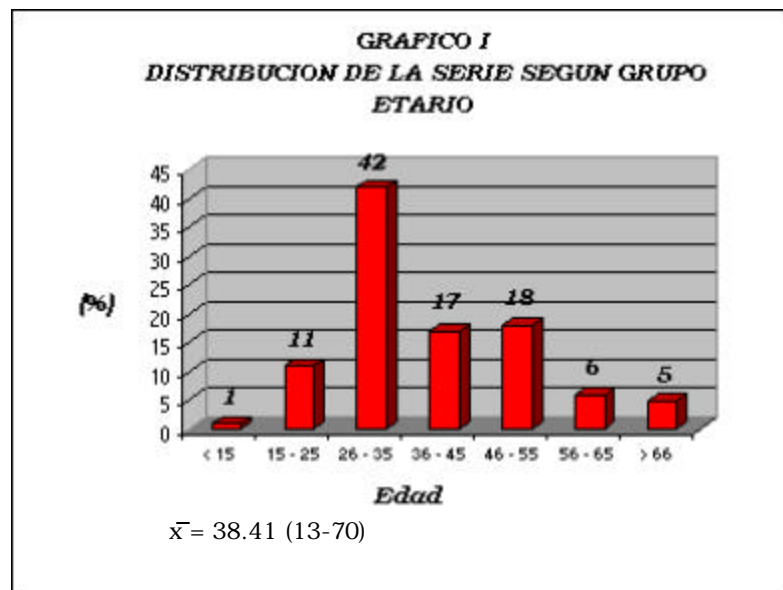
"Efecto de la Capreomicina sobre la Función Renal, en pacientes con TBC-MDR"

TABLA I

DISTRIBUCION DE LA SERIE POR GRUPO DE EDAD

<i>Edad (años)</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>< 15</i>	1	1
<i>15 - 25</i>	11	11
<i>26 - 35</i>	42	42

36 - 45	17	17
46 - 55	18	18
56 - 65	6	6
> 66	5	5
TOTAL	100	100

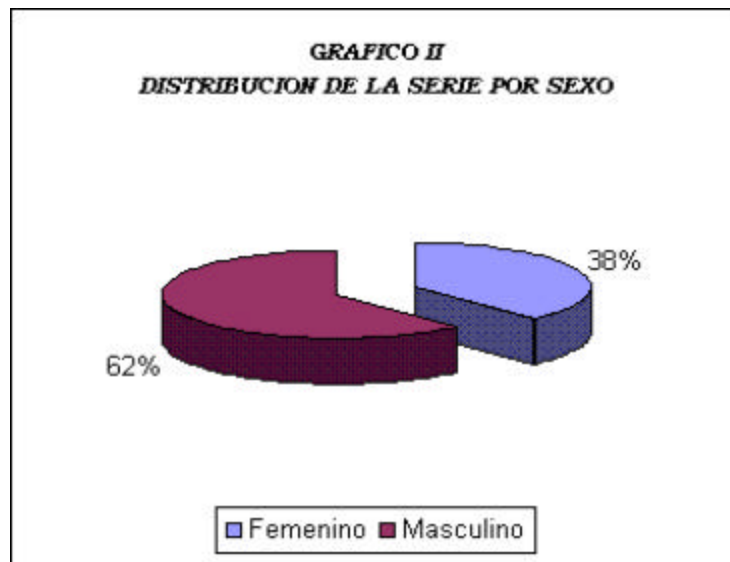


**"Efecto de la Capreomicina sobre la
Función
Renal, en pacientes con TBC-MDR"**

TABLA II

DISTRIBUCION DE LA SERIE SEGÚN SEXO

Sexo	N	%
<i>Femenino</i>	38	38
<i>Masculino</i>	62	62
TOTAL	100	100

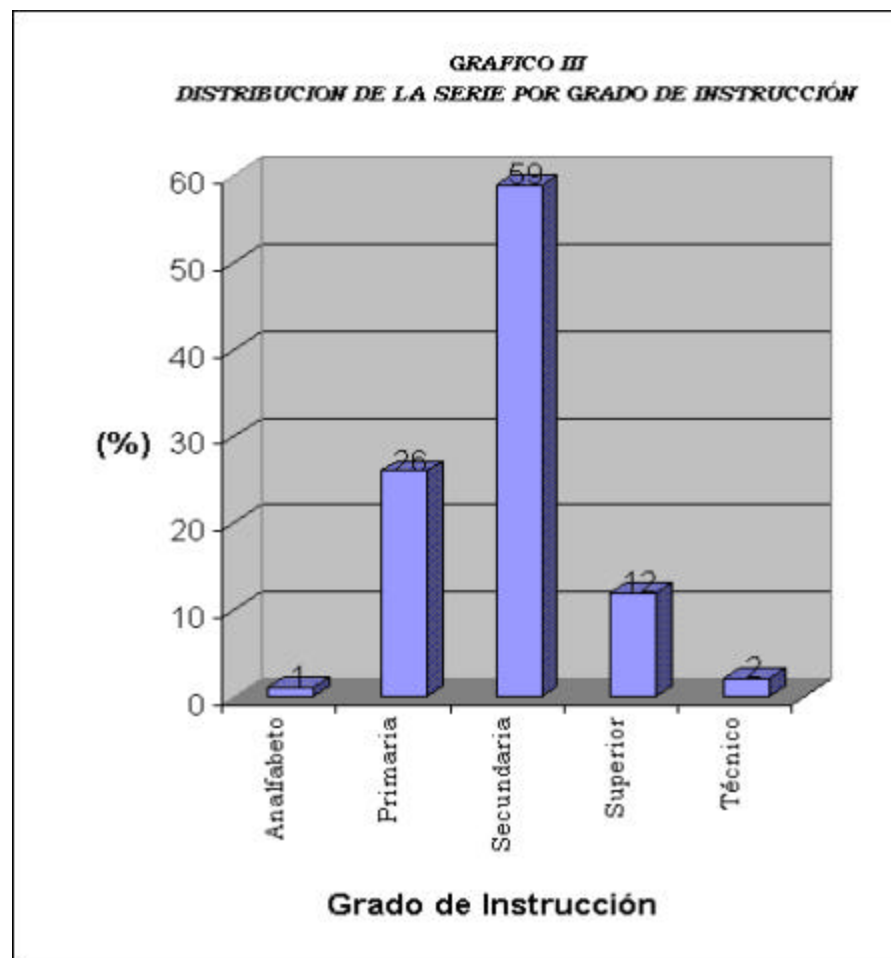


"Efecto de la Capreomicina sobre la Función Renal, en pacientes con TBC-MDR"

TABLA III

DISTRIBUCION DE LA SERIE POR GRADO DE INSTRUCCION

Grado de Instrucción	N	%
Analfabeto	1	1
Primaria	26	26
Secundaria	59	59
Superior	12	12
Técnico	2	2
TOTAL	100	100



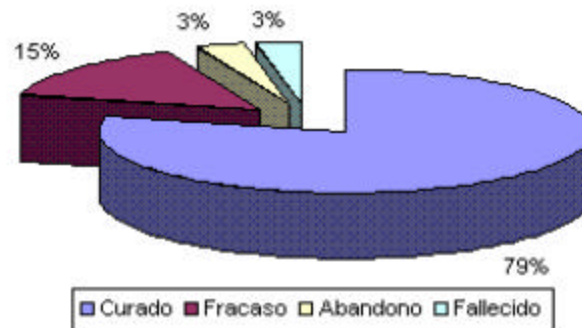
"Efecto de la Capreomicina sobre la Función Renal, en pacientes con TBC-MDR"

TABLA IV

DISTRIBUCION DE LA SERIE POR CONDICION DE EGRESO

Egreso	N	%
Curado	79	79
Fracaso	15	15
Abandono	3	3
Fallecido	3	3
TOTAL	100	100

**GRAFICO IV
DISTRIBUCION DE LA SERIE POR CONDICION DE EGRESO**

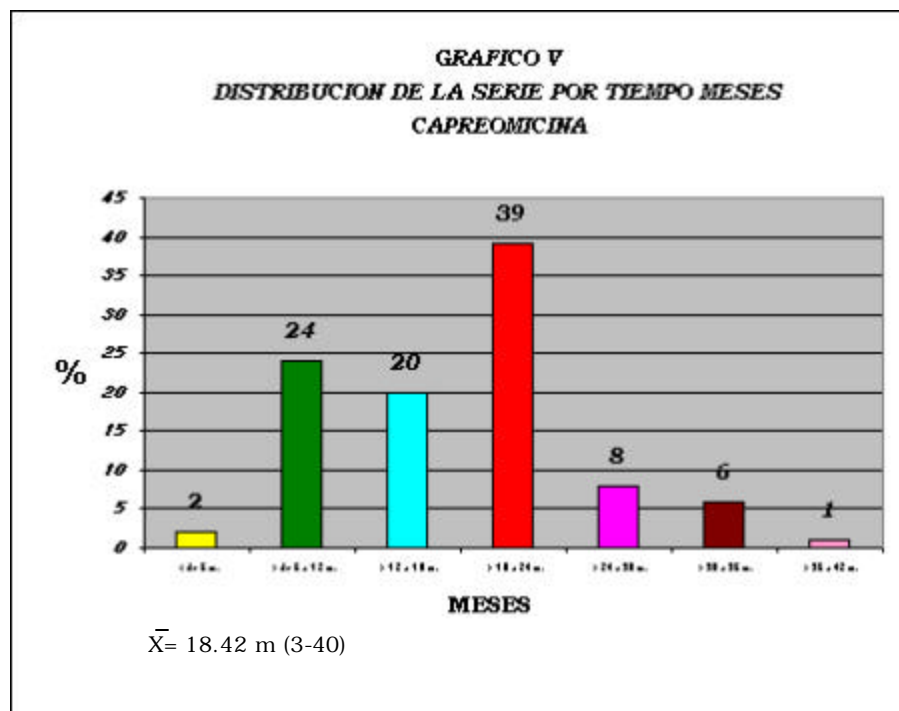


"Efecto de la Capreomicina sobre la Función Renal, en pacientes con TBC-MDR"

TABLA V

DISTRIBUCION DE LA SERIE POR TIEMPO DE TRATAMIENTO

Meses	N	%
< de 6 m.	2	2
> de 6 a 12 m.	24	24
> 12 a 18 m.	20	20
> 18 a 24 m.	39	39
> 24 a 30 m.	8	8
> 30 a 36 m.	6	6
> 36 a 42 m.	1	1
TOTAL	100	100



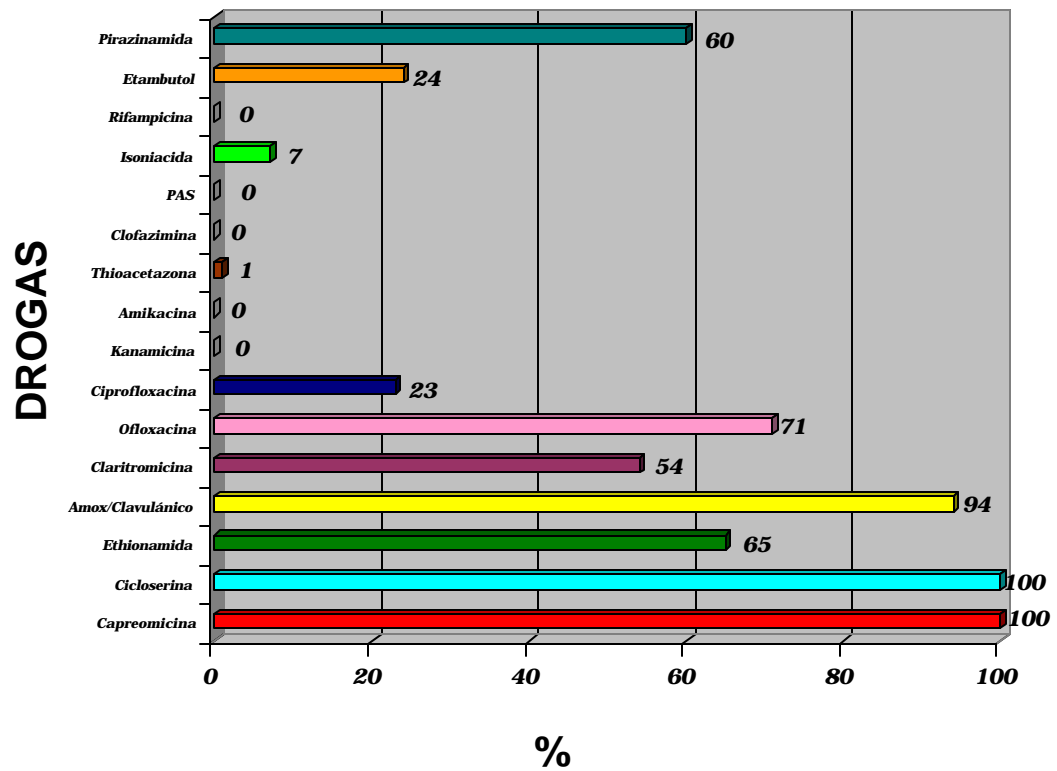
"Efecto de la Capreomicina sobre la Función Renal, en pacientes con TBC-MDR"

TABLA VI

DISTRIBUCION DE LA SERIE POR DROGAS USADAS

<i>Droga</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Capreomicina	100	100
Cicloserina	100	100
Ethionamida	65	65
Amox/Clavulánico	94	94
Claritromicina	54	54
Ofloxacina	71	71
Ciprofloxacina	23	23
Kanamicina	0	0
Amikacina	0	0
Thioacetazona	1	1
Clofazimina	0	0
PAS	0	0
Isoniacida	7	7
Rifampicina	0	0
Etambutol	24	24
Pirazinamida	60	60

GRAFICO VI
DISTRIBUCION DE LA SERIE SEGÚN DROGAS USADAS



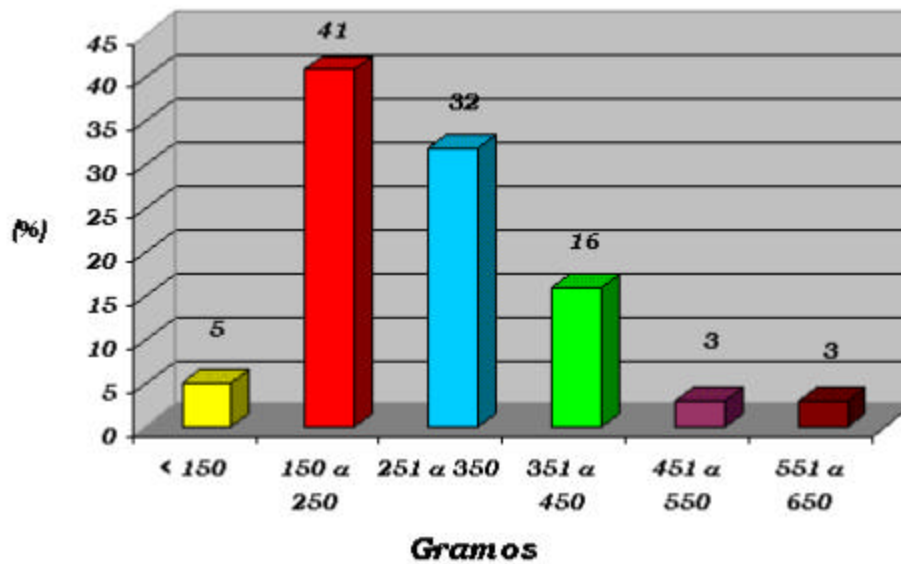
"Efecto de la Capreomicina sobre la Función Renal, en pacientes con TBC-MDR"

TABLA VII

**DISTRIBUCION DE LA SERIE: CAPREOMICINA
GRAMOS USADOS**

Gramos	N	%
< 150	5	5
150 a 250	41	41
251 a 350	32	32
351 a 450	16	16
451 a 550	3	3
	3	3
TOTAL	100	100

**GRAFICO VII
DISTRIBUCION DE LA SERIE POR GRAMOS DE CAPREOMICINA**



\bar{X} = 273.73 gr. (60-602)

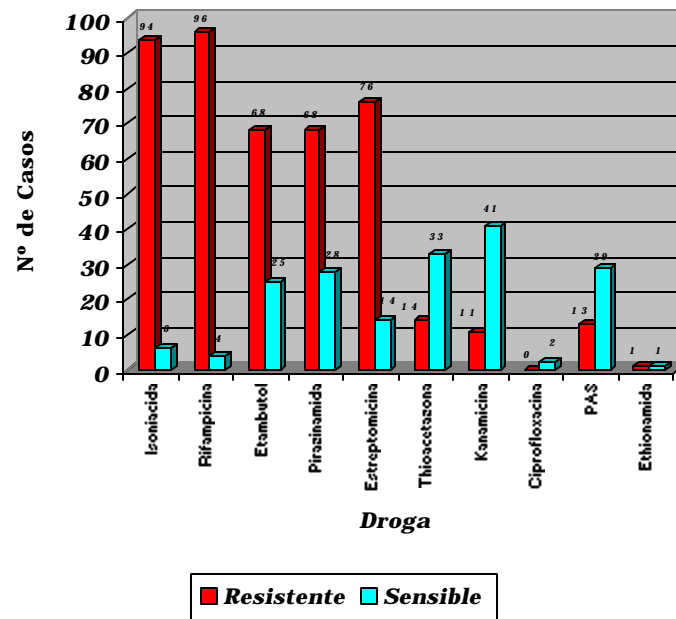
**"Efecto de la Capreomicina sobre la Función
Renal, en pacientes con TBC-MDR"**

TABLA VIII

**DISTRIBUCION DE LA SERIE: ESTUDIO DE
SENSIBILIDAD**

<i>Droga</i>	<i>Resistente</i>	<i>Sensible</i>
Isoniacida	94	6
Rifampicina	96	4
Etambutol	68	25
Pirazinamida	68	28
Estreptomina	76	14
Thioacetazona	14	33
Kanamicina	11	41
Ciprofloxacina	0	2
PAS	13	29
Ethionamida	1	1

GRAFICO VIII
DISTRIBUCION DE LA SERIE: SEGÚN ESTUDIO DE
SENSIBILIDAD



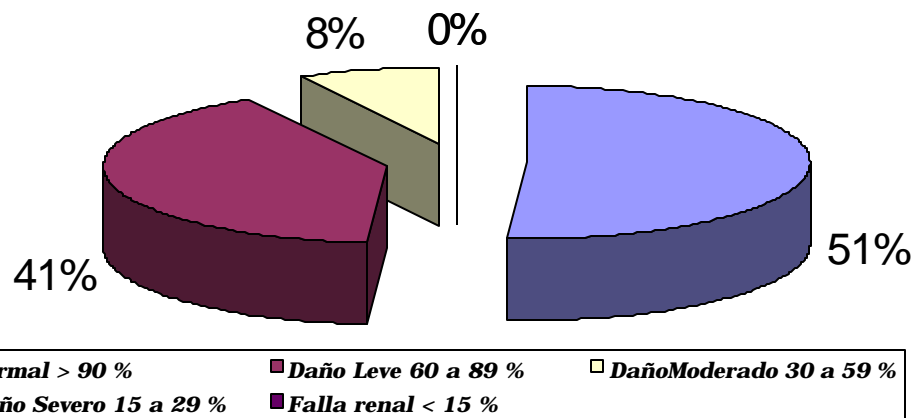
**"Efecto de la Capreomicina sobre la Función
Renal, en pacientes con TBC-MDR"**

TABLA IX

**DISTRIBUCION DE LA SERIE POR CLASIFICACION
DE DEPURACION DE CREATININA CALCULADA
PRIMER CONTROL**

Descripción	% de Depuración	N	%
Normal	> 90 %	51	51
Daño Leve	60 a 89 %	41	41
Daño Moderado	30 a 59 %	8	8
Daño Severo	15 a 29 %	0	0
Falla renal	< 15 %	0	0
TOTAL		100	100

GRAFICO IX
DISTRIBUCION DE LA SERIE:DEPURACION CREATININA-DAÑO
RENAL CONTROL 1



\bar{X} = 79.49 mg. Creatinina Serica

\bar{X} = 61.03 Peso - Kg.

\bar{X} = 92.18 % Depuración de Creatinina Calculada

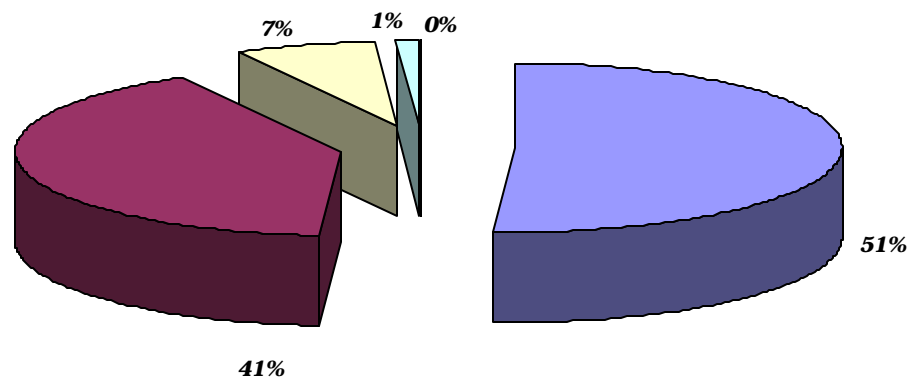
**"Efecto de la Capreomicina sobre la Función
Renal, en pacientes con TBC-MDR"**

TABLA X

**DISTRIBUCION DE LA SERIE POR CLASIFICACION
DE DEPURACION DE CREATININA CALCULADA
SEGUNDO CONTROL**

Descripción	% de Depuración	N	%
Normal	> 90 %	51	51
Daño Leve	60 a 89 %	41	41
Daño Moderado	30 a 59 %	7	7
Daño Severo	15 a 29 %	1	1
Falla renal	< 15 %	0	0
TOTAL		100	100

GRAFICO X
DISTRIBUCION DE LA SERIE:DEPURACION CREATININA DAÑO RENAL
CONTROL 2



■ Normal > 90 %

■ Daño Moderado 30 a 59 %

■ Falla renal < 15 %

■ Daño Leve 60 a 89 %

■ Daño Severo 15 a 29 %

\bar{X} = 82.15 mg. Creatinina Serica.

\bar{X} = 62.36 Peso - Kg.

\bar{X} = 90.48 % Depuración de Creatinina Calculada.

DISCUSIÓN

Se procesaron un total de 358 historias Clínicas de Paciente que recibieron tratamiento individualizado para TBC-MDR, entre los años 2000 al 2002 inclusive, de los cuales **100 pacientes cumplieron con los Criterios de Inclusión, la cual es la MUESTRA TOTAL**, que corresponde al 100 %, haciéndose una revisión cuidadosa de cada Historia Clínica, Biometría, Peso y Pruebas de Sensibilidad.

Con relación al perfil y características demográficas de la población estudiada, se encontró que el 70 % de los pacientes estaba en edad productiva de la Vida (15 a 45 años), 01 paciente menor de 15 años y 5 mayores de 65 años, con una promedio de edad de 38.41años (13-70a) **TABLA Y GRAFICO I** .comparando con otros estudios donde el promedio fue de 37.5 años en Florida EEUU (14); 31.7años en Lima Perú (8); 26.8años en Lima Perú(13); 42 años en Turquía (15); estudios tambien de poblaciones de pacientes con TBC-MDR.

En la **TABLA Y GRAFICO II** SE evidencia claramente el predominio del genero masculino en un 62%, otro estudio en el Perú, evidencia que la población femenina es mayor 51%(13), trabajo hecho en el Ministerio de Salud; frente al 70% de genero masculino en Turquía (15)

Con respecto al Grado de Instrucción (**TABLA Y GRAFICO III**) se evidencia que el 73 % de los pacientes tiene Secundaria y niveles superiores, solo 1 analfabeto, conviene indicar que la población estudiada, es asegurada; con condición económica aceptable y que ello redundara en su mejor adherencia al DOTS-PLUS.

Evidenciamos en la **TABLA Y GRAFICO IV** con respecto a la Condición de Egreso de los pacientes, qué el 79 % de el mismo salen como CURADOS, frente a un 15 % de FRACASOS, comparando con el estudio de Turquía (15) en donde se encontró 49% de Curación; como en

Florida (14) con un 79% de Curación, tres pacientes Fallecen en el transcurso del tratamiento y tres abandonan el tratamiento.

La Investigación se ha enfocado fundamentalmente en el Uso de la CAPREOMICINA, Droga aprobada por laFDA , considerada de Segunda Línea, en el Tratamiento Individualizado complementario, dentro de sus reacciones adversas :

Se ha reportado un efecto NEFROTOXICO (1)(7)(9)(16)(18)(26); comportándose como un aminoglucosido, estos antibióticos se filtran libremente por el glomerulo para ser totalmente excretados ; en el Túbulo proximal sin embargo ,se unen a los fosfolipidos del ribete en cepillo de su cara luminal ,la droga es entonces introducida por pinocitosis en la membrana e incorporada a lisosomas de la pared tubular donde ejercen su Toxicidad ;su manifestación más frecuente es un incremento de la Creatinina Sérica (46) . Su administración parenteral de la droga debe ser asociada a otros Antituberculostaticos ; En la **TABLA Y GRAFICO V** de la serie estudiada con respecto al Tiempo de Tratamiento de ésta droga, al 39 % de la población estudiada se le ha administrado parenteralmente de 18 a 24 meses, con dosis ajustada según peso, con **un Promedio de administración de 18.42 meses (3 a 40 meses)**, indicando las Normas una administración de 6 meses; un 15% de la población ha recibido más de 24 meses de administración de la Droga estudiada. ,Existen 2 casos en que la administración fue menor de 3 meses: uno por Rechazo Voluntario del paciente a su administración y el otro por Abandono al Tratamiento; un paciente de 29 años (7406071) recibió tratamiento por 40 meses, saliendo con Condición de Fracaso, a quien se le practico una Neumonectomia Izquierda; en la literatura revisada no existen estudios para comparar.

En nuestro estudio, observando la **TABLA Y GRAFICO VI**, con respecto a las Drogas Usadas podemos indicar que fue frecuente el uso de las siguientes drogas de Segunda Línea: Capreomicina (100%) ,Cicloserina (100%),Amox/Clav (94%)Ofloxacina (71%) y Etionamida(65%), y en un 60% se uso la Pirazinamida (Droga de primera linea), con un **promedio de 4.94 Drogas (3-7)**,en otras investigaciones practicadas el promedio fue de 4.8 drogas(14); de 5.5drogas (15); 6.0 drogas (13) ;el tratamiento individualizado incluirá la

mayor cantidad de medicamentos antituberculosos de 1ra, 2da y 3ra línea a los cuales la cepa del paciente sea sensible, de acuerdo a su más reciente prueba de sensibilidad. (45)

En lo referente a la cantidad de Gramos de Capreomicina usados en nuestra serie se observó que 5 pacientes recibieron menos de 150 grs., por abandono, o rechazo voluntario, el 73 % de los mismos recibieron entre 150 a 350 grs. y el 22% de los pacientes recibieron más de 350 gramos, con **una media de 273.73 grs.** (De 60 a 602 grs.), **TABLA Y GRAFICO VII**; si bien muchos autores recomiendan un máximo de dosis acumulativa de 150 gramos, en la práctica de pacientes más jóvenes con pocas morbilidades se indica que hay mayor Tolerancia a dosis mucho más alta de los agentes parenterales (7)(9). en nuestra investigación solo un paciente rechazo en forma voluntaria al 4to mes el tratamiento parenteral.

En cuanto se refiere a la Sensibilidad todos los pacientes tuvieron estudio de Cultivo y Sensibilidad evidenciándose Resistencia para Rifampicina (96%) Isoniacida(94%) Etambutol(68%) Pirazinamida(68%) y Estreptomina (76%), siendo las Drogas más sensibles Thioacetazona (33%), PAS(29%) drogas que la institución no las administra actualmente, ver **TABLA Y GRAFICO VIII.**

En Tuberculosis son tan importantes los efectos benéficos del tratamiento, como sus reacciones adversas que no son adecuadamente valoradas, estas pueden ser causa de irregularidad, abandono del tratamiento, letalidad, encarecimiento de los costos de atención de salud, pérdida de la confianza que tienen los pacientes a los fármacos antituberculosos, la cual no permite la adecuada adherencia al tratamiento, en la presente investigación se ha enfocado a la Capreomicina (Droga de Segunda Línea) de quien es conocida su Nefrotoxicidad según la literatura revisada, un indicador de tal daño es la alteración de la CREATININA SERICA y consecuentemente su aplicación en la **Ecuación de Cockcroft-Gault** nos debe de mostrar una alteración en la Depuración de Creatinina Calculada (**Clcr**), en la investigación diseñada se ha revisado en forma adecuada cada Historia Clínica para aplicar dicha ecuación, considerando

Peso, Edad, y Dosis de Creatinina al inicio y término del tratamiento ; para poder analizar esta información se ha hecho revisión de la Clinical Guidelines : **National kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation , Classification and Stratification** : publicada en el Ann Intern Med 2003 ,del American College of Physicians .Así podemos ver en la **TABLA Y GRAFICA IX** lo siguiente .

El 51 % de la población estudiada tiene una CLcr >de 90 % (**NORMAL**) ,él 41 % tiene una CLcr entre 60 a 89 % (**DAÑO LEVE**),lo cual implica que él 92% de los pacientes no necesitan ajuste de la droga, solo 8 pacientes tuvieron **DAÑO MODERADO** (CLcr entre 30 a 59 %) ,en la serie no hubo pacientes con Daño Severo, ni Falla Renal , los valores promedios de Peso fue de 61.03 Kgs , De Creatinina Sèrica : 79.49 mg y CLcr de 92.18% de la población.

Al hacer el seguimiento de dichos pacientes al finalizar el tratamiento generalmente a los 18 meses (Ver Tabla V) se hace un nuevo análisis de la Ecuación enunciada, mostrándose los resultados en la TABLA Y GRAFICO X; en donde se repite la misma proporción de pacientes con Depuración de Creatinina Calculada Normal (51%) y Daño Leve (41%), solo se observó 1 paciente con **DAÑO SEVERO** (CLcr entre 15 a 29%) que fue 1 paciente de 27 años (7401091), sexo masculino, que recibió tratamiento por 21 meses, con un total de 240 gramos de Capreomicina, Peso de 57 Kgs, recibió Tratamiento por RAFA Mayor, egresando como Curado; En promedio hubo un Incremento de la Creatinina Sèrica (82.15 mgs), así como un decremento de la Depuración de Creatinina Calculada (92.18%) en la literatura revisada no existen estudios comparativos.

Se observó también que se aplicó Cirugía Pulmonar a un total de 21 pacientes asegurados (05 Neumonectomías , 16 lobectomías), se observó 3 fallecimientos de pacientes de 23, 25 y 62 años, quienes recibieron más de 150 gramos de Capreomicina y no observó alteración de la Creatinina Sèrica en sus controles..

CONCLUSIONES

- 1.-El 92% de la serie estuvo considerada como Normal y Leve, sin necesidad de ajustar dosis de la droga y con Buena Tolerancia en su control basal ,al termino del tratamiento no se documento alteración de la proporción en su control posterior (18 meses)en donde 01 paciente tuvo Daño severo (varón de 27 años ,egreso como Curado)
- 2.- Un total de 70 pacientes estuvieron entre 15 a 45 años (Edad Productiva) un paciente tuvo 13 Años, y 5 fueron mayores de 65 años, él 42 % de la muestra tuvo entre 26 a 35 años; el 62% de la serie perteneció al género masculino, él 73 % de la población curso con estudios secundarios y superiores.
- 3.-En cuanto a la condición de Egreso se reportó a 3 pacientes FALLECIDOS, 3 pacientes que ABANDONARON el tratamiento, hubo un 15 % de FRACASOS y un 79 % de egresos CURADOS, según las Definiciones Operacionales del Programa de Control de Tuberculosis del Seguro Social de Salud (EsSALUD).
- 4.-Según los estudios de las cepas, se encontró RESISTENCIA a las siguientes drogas: Rifampicina, Isoniacida, Etambutol, Pirazinamida, Estreptomina en un 96%, 94%, 68%, 68%, y 76% respectivamente. Reportándose SENSIBILIDAD a Thioacetazona, Kanamicina, PAS, Pirazinamida en un 33%, 41%, 29% y 28% respectivamente.
- 5.-En referencia a la Capreomicina, él 47 % recibió entre 18 a 30 meses, el 7% de 30 a 42 meses, con un promedio de 18.42 meses (3 a 40 m), las drogas mas usadas en la serie fueron Cicloserina (100%),Amox/Clavulanico(94%),Ofloxacina (71%),Ethionamida (65%) y la Pirazinamida (60%),con una media de 4.94 drogas por paciente;El 73 % de los pacientes recibieron entre 150 a 350 grs de Capreomicina, el 21 % entre 351 a 602 gramos, con una media de 273 gramos de Capreomicina por paciente. (60-602 grs).

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA:

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Tobón, Angela María MD: **Tratamiento de la Tuberculosis Multiresistente.-Asociación Colombiana de Infectología.**
Infectio 2001; 5(4): 260-265
- 2.-Espinal, Marcos; Laszlo, Adalbert;Simonsen,Lone: **Global Trends in Resistance to Antituberculus Drugs.**
N.Eng.J.Med.Vol. 344 . No. 17 :1294-1303
- 3.-OMS Normas para establecer Proyectos Pilotos Dots-Plus para el tratamiento de la Tuberculosis con farmacoresistencia Múltiple.OMS 2002
WHO/CDS/TB/2000.279
- 4.-SEPAR : **Normativa SEPAR : Sobre la prevención de la Tuberculosis**
Arch. Bronconeumol 2002 ; 38(9): 441-452
- 5.-Sterlin,Thimothy;Lehman, Harold;Frieden Thomas : **Impact of DOTS compared with DOTS-Plus on Multidrug Resistant Tuberculosis and Tuberculosis deaths:Decisión analysis.**
BMJ.Volume 326 –Marzo 2003 :574-577
- 6.-Consensus Statement : A prioritised research agenda for DOTS-Plus for Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB)
Int.J.Tuber.Lung Dis 2003 7(5) 410:414
- 7.-Lehman CR;Garret LE;Winn RE : **Capreomycin Kinetcs in renal impairment and clearance by hemodialisis.**
Am.Resp.Dis 1988; 138:1312-1314
- 8.-Shin Sonya; Furin Jennifer; Alcamntara Felix : **Hipokalemia Among Patientes Receiving Treatment for Multidrug Resistant Tuberculosis –Lima –Peru**
Chest.March 2004 ; 125(03); 974-98
- 9.-Rich Michael; Acha Julio ; Bonilla Cesar : **DOTS-Plus de un vistazo-Protocolos y Lineamientos de TBC-MDR-Versión Perú.**
Boston-Massachusetts Noviembre 2002 : pp 26-38

- 10.-Burgos,M; Pym ,A : **Molecular Epidemiology of Tuberculosis**
European Respiratory Journal 2002; 20 Suppl 36 ; 54-65
- 11.-Lodolenkenper ,R ;Sagebiel,D; Brendel,A : **Strategies Against Multidrug Resistant Tuberculosis**
European Respiratory Journal 2002; 20 Suppl 36 ; 66-77
- 12.-Metchock Bervely; Nolte frederick ; and Wallace ,richar : **Mycobacterium Transmission of a highly drug resistant strain of Mycobacterium Tuberculosis**
JAMA; 1997:278 :1073-1077
- 13.-Mitnick,C ; Bayona ,J ; Alcantara ,F : **Community Based Therapy for Multidrug Resistant Tuberculosis in Lima Peru**
N.England.J.Med 2003;348 (2) 119-128
- 14.-Narita,M; Alonso,P ; Lauzardo M,MD: **Treatment Experience of Multidrug Resistant Tuberculosis in Florida**
Chest 2001 ;120 (2) :343-348
- 15.-Tahaoglu,K ; Torun ,T ; Sevin,T ; MD **The Treatment of Multidrug Resistant Tuberculosis in Turkey.**
N.England. J. Med 2001 :345 (3) :170-175
- 16.- SEPAR : **Normativas SEPAR : Tratamiento y Retratamiento de la Tuberculosis**
Arch.Bronconeumol 1996 ;32 : 463-474
- 17.- Ho, Y ; Chan ,C ; Cheng ,A : **In Vitro activities of aminoglycosideaminocyclitols against Mycobacteria.**
Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1997 :40 :27-32
- 18.-Gomes , Carlos : **Tuberculose : o problema da multiresistencia . Sociedade Portuguesa de Pneumologia .Normas de Tratamiento da Tuberculose .**
Boletín da SPP .1997 Vol III : 6-14
- 19.-Krunner,A ; Juren ,P ; Levina ,K : **Discordant Resistance to Kanamycin and Amikacin in Drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis .**
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2003 ,Sept : 2971-2973

20. -Mitchison, Dennis; Caminero, José: **Curso Internacional de Tuberculosis: Evidencias y Misterios –Instituto Nacional del Tórax.**
Rev.Chil.Enf.Resp 2002 ;18 : 206-215
- 21.-Hershifield ,Earl : **Tuberculosis :Treatment Canadian Medical Association**
CMAJ . 1999; Vol 161 : 405-411
- 22.-American Thoracic Society / **Centers for Disease Control/ Infection Diseases Society of America : Treatment of Tuberculosis.**
Am. J. Respir Crit. Care Med. 2003 Vol 167:603-662
- 23.-Garcia , A ; Galvez, J ; Garcia , R : **New Agents active against Mycobacterium complex selected by molecular topology :a virtual screening method .**
Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2004 ; 53 : 65-73
- 24.-Barnes Peter y Cave Donals MD : **Molecular Epidemiology of Tuberculosis**
N.England J. Med. Sept 2003 : 349 ; 12 : 1149-1156
- 25.-American Thoracic Society : **Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children.**
Am.J.Respir Crit Care Med 2000 Vol 161 : 1376-1395
- 26.-Fattorini,L ; Tan Dejiang ;Ionna, E : **Activies of Moxifloxacin alone and in combination with other Antimicrobial Agents Againts Multidrug Resistant Mycobacterium Tuberculosis Infection.**
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2003 ,JAN : 360-362
- 27.- Iseman MD : **Tuberculosis Therapy : Past ,Present and Future.**
Eur. Respir. J . 2002 20 ;suppl 36 : 87-094
- 28.-Gilbert ,D ; Noellering , R ; Sand ,M : **The SANFORD : Guide to Antimicrobial Therapy 2003 ; Thirty Third Edition.**
- 29.-Rossman ,Miltón MD.
Tuberculosis:Asistencia Clínica y Nuevos desafíos
1996.lra Edición
- 30.- Fraser-Pare: **Diagnostico de las Enfermedades del Tórax**
Cuarta Edición-Editorial Panamericana
2001 Madrid : 762-848

- 31.- Farga , Victorino : **Tuberculosis**
1992 –2da Edición –Editorial Mediterraneo-Santiago de Chile
32. -Bardow, R; Ries, A; Morris, T: **Manual de Problemas Clínicos de Medicina Pulmonar**
2003 5ta Edicion-Editorial Marbán de España. : 155-170
- 33.-Velez,Rojas, Borrero, Restrepo
Fundamentos de Neumologia
5ta Edición 1998 Editorial CIB Colombia
- 34.-Peyffer,G ; Bonato,D;Gross,W : **Multicenter Laboratory Validation of susceptibility Testing of Mycobacterium Tuberculosis against classical second line and Newer Antimicrobial Drugs bi using the radiometric BACTEC 460 Technique and the proportion Method With Solid Medic.**
Journal of ClinicalMicrobiology. 1999 Oct : 3179-3186.
- 35.-World Heath Organization : **Global Tuberculosis Control .WHO Geneve 2001 Report No 2 .Geneve-Switzerland 2001.**
WHO/CDS/TB 2000.78
- 36.- Rieder,Hans :**Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control**
1999 Firsth Edition
- 37.-Farga, Victorino : **The origins of DOTS**
Int.J.Tuber.Lung.Dis 1999 : 85-86
- 38.-Black,HR; Griffiths, RS ; Peabody ,AM : **Absorption,excretión and metabolism of Capreomycin in normal and diseased states.**
Ann NY Acad.Sci 1996;135 :974-982
- 39.-Andrews,RH; Jenkins,PA; Marks ,J : **Treatment of Isoniacida –Rifampicina-Resistent Pulmonary Tuberculosis with ethambutol,Rifampicina and Capreomycin ,a co-operative study in England and Walles.**
Tubercle 1974 ; 55:105-113.
- 40.-Ellard,GA; **Chemotherapy of Tuberculosis in patients with renal impairment.**
Nephron 1993 ; 64 : 169-181
- 41.-Zhu,M ; Burman ,WJ ; Janesko,GS :**Population pharmacokinetics of intravenous and intramuscular Streptomycin in patients with Tuberculosis.**

Pharmacotherapy 2001 ;21 : 1037-1045

42.-Hesling ,CM ; **Treatment with Capreomycin , with special reference to toxic effects.**

Tubercle 1969 ; 50 : 39-41.

43.-Farreras ,Rozman,Cardellach ; **Medicina Interna-Decimocuarta Edicion**

Editorial Harcourt SA 2000 Madrid-España.

44.-Levey,Andrew;Coresh,Josef;Balk,Ethan: **National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease:Evaluación,Classificación and Stratificación**

Ann Inter.Med 2003;139:137-147

45.-Seguro Social de Salud (EsSALUD)

Manual de Normas y Procedimientos del Programa PCT

2004

46.-Burton,Lee;Stephen,Hsu;Stasior,David:

Medicina Basada en la Evidencia

MARBAN editorial-2000 ,Madrid ;España

ANEXOS:HOJA ANEXAFICHA DE RECOLECCION DE DATOS

APELLIDOS Y NOMBRES

N°Seguro.....Edad.....Sexo M () F ()

Gdo Instrucción A () P () S () Sup() Tec ()

TBC MDR Fecha Diagnostico Inicio Tto.....Término

Tto.....

Condición Egreso Fracaso () Curado () Abandono () Fallecido ()

DROGAS DE SEGUNDA LINEA QUE USO:

	DESDE	HASTA	DOSIS	
Capreomicina				
Cicloserina				
Etionamida				
Amox/Clav				
Claritromicina				
Ofloxacina				
Ciprofloxacina				
Kanamicina				
Amikacina				
Pirazinamida				
Etambutol				
Isoniacida				
Rifampicina				

Tipo Tratamiento: Estandarizado Si () No ()
 Individualizado Si () No ()

Estudio Sensibilidad : Sensible a

.....

Resistente a

.....

Fecha de cultivo

LABORATORIO

	1er Control		2do Control		Promedio
Creatinina					
Urea					
Peso					
Depuración Calculada					
Otros síntomas					