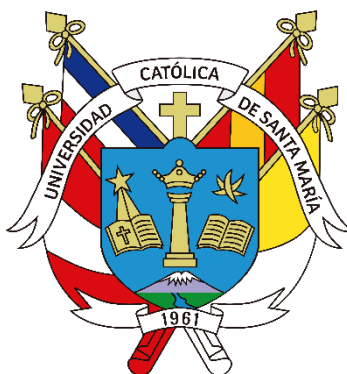


Universidad Católica de Santa María
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotechnológicas
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



**Evaluación de reacciones adversas asociadas a la administración de
fármacos de primera línea, en el tratamiento de pacientes con
tuberculosis, del hospital regional Honorio Delgado Espinoza enero
2020 – junio 2023, Arequipa**

Tesis presentada por el Bachiller:

Rodríguez Mamani, Renato Omar

ORCID: 0009-0001-0414-0145

para optar el Título Profesional de **Químico Farmacéutico**

Asesor (a):

Dra. Velasco Lozano, Gaby Josefina

ORCID: 0000-0002-2572-5927

Arequipa - Perú

2024

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

FARMACIA Y BIOQUIMICA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 18 de Marzo del 2024

Dictamen: 009267-C-EPFyB-2024

Visto el borrador del expediente 009267, presentado por:

2017224271 - RODRIGUEZ MAMANI RENATO OMAR

Titulado:

EVALUACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA, EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020 - JUNIO 2023, AREQUIPA

Nuestro dictamen es:

APROBADO

**29247630 - CORZO SALAS DE VALDIVIA ANGELICA MAGDALENA
DICTAMINADOR**



**42671615 - CARPIO CARPIO JOSE MIGUEL
DICTAMINADOR**



**41225109 - VERA LOPEZ KARIN JANNET
DICTAMINADOR**



Evaluación de reacciones adversas asociadas a la administración de fármacos de primera línea, en el tratamiento de pacientes con tuberculosis, del hospital regional Honorio Delgado Espinoza enero 2020

ORIGINALITY REPORT

6%

SIMILARITY INDEX

7%

INTERNET SOURCES

1%

PUBLICATIONS

1%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1 repositorio.upla.edu.pe Internet Source 2%

2 bvs.sld.cu Internet Source 1%

3 myslide.es Internet Source 1%

4 pt.scribd.com Internet Source 1%

5 repositorio.unc.edu.pe Internet Source 1%

Exclude quotes Off

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography Off

DEDICATORIA

*A Dios, por haberme acompañado a lo largo de estos seis años de estudio
y por bendecirme con su amor infinito.*

*A mi papá Moisés y mamá Alicia, por su cariño, paciencia y apoyo
incondicional*

*A mi hermana Shelby y mi hermano Erick, por ser mi soporte y mi
inspiración*

A todos ellos, muchas gracias

AGRADECIMIENTOS

A mi asesora, Dra. Gaby Josefina Velazco Lozano, por acompañarme en este desafío y guiarme de forma idónea.

A mis dictaminadores, Dra. Angelica Corzo Salas, Dra. Karin Vera López, Dr. José Carpio Carpio, por sus acertadas y valiosas sugerencias para hacer mejor este trabajo.

Al Dr. Walther Oporto Pérez, Gerente Regional de Salud y al Dr. Alexis Urday Huarilloclla, director del HRHDE, por su apoyo incondicional en cuanto a los permisos y facilidades requeridos para llevar a cabo este proyecto.

A todas las personas que con paciencia y buen ánimo me guiaron a lo largo de esta investigación.

A todos muchas gracias...



EPÍGRAFE

“No hay límites para lo que puedes lograr, excepto aquellos que impones a ti mismo”.

Bob Proctor

RESUMEN

La presente investigación tuvo como objetivo, evaluar las reacciones adversas asociadas a la administración de fármacos de primera línea, en el tratamiento de pacientes con tuberculosis del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, del periodo de enero 2020 a junio de 2023, Arequipa.

Se realizó un estudio de investigación de tipo descriptivo de cohorte retrospectivo. De 394 Historias Clínicas (HC) revisadas, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, se tomó una muestra aleatoria de 195 HC de pacientes hospitalizados en el área de neumología y que recibieron tratamiento antituberculoso de primera línea desde enero de 2020 a junio de 2023. Se utilizó como instrumento, una ficha de recolección de datos para la consecución de información de acuerdo a los objetivos planteados. Lo que contribuyó a la caracterización de la muestra de estudio, según su género, edad, grado de instrucción, estado civil, tipo de tuberculosis diagnosticada, presencia y clasificación de RAFAs según su gravedad, sistema afectado, la frecuencia de las reacciones adversas asociadas a la administración de fármacos antituberculosos y se estableció una relación de causalidad de las reacciones adversas con la edad y género según la administración de fármacos antituberculosos.

Los resultados fueron los siguientes, los porcentajes de frecuencia en orden decreciente fueron: Género masculino: 59%, femenino: 41%; edad los rangos de 21-40 años: 44%; de 41-60 años: 28%, ≥ 61 años: 22%, 18-20 años: 6%; procedencia zona rural: 66%, zona urbana: 31%, zona urbano marginal: 3%; grado de instrucción secundaria: 39%, sin estudios: 25%, primaria: 23%, superior: 13%; estado civil soltero: 33%, casado: 33%, conviviente: 29%, viudo: 4%; tipo de tuberculosis diagnosticada pulmonar: 59.49%, extrapulmonar: 40.51%. Los pacientes que presentaron reacción adversa a medicamento antituberculoso (RAFA) fueron 43.59%, dentro de este grupo el género masculino tuvo mayor RAFAs descritas con un 55.29% de casos, el grupo etario de 21-40 años presentó un 43.52% de RAFAs descritas. En cuanto a su clasificación de estas RAFAs según su gravedad se encontró que fueron moderadas: 77.65%, graves: 12.94%, leves: 9.41%; según el sistema afectado se encontró que el más afectado fue el sistema tegumentario (32.30%), sistema hepatobiliar (23.12%), sistema digestivo (18.01%), sistema nervioso (16.77) y los principales síntomas son el prurito: 12.43% y las náuseas: 11.85%, siendo la pirazinamida el medicamento que en más casos produjo reacción adversa (36.47%). Por último, la clasificación de las RAFAs según su causalidad usando el algoritmo de Karch y Lasagna califican como improbables: 56.4%, probables: 28.2%, posibles: 14.9%. Con relación a la edad ($p=0.029$) y sexo ($p=0.641$), el único factor asociado a la presencia de RAFAs descritas es la edad.

Se concluye que la administración de fármacos antituberculosos de primera línea produce reacciones adversas categorizadas como muy frecuentes, de gravedad moderada, afectando principalmente al sistema tegumentario y de acuerdo a su causalidad como probables.

Palabras Clave: RAFAs (Reacciones adversas a fármacos antituberculosos), Tuberculosis.

“EVALUATION OF ADVERSE REACTIONS ASSOCIATED WITH THE ADMINISTRATION OF FIRST LINE DRUGS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS AT THE REGIONAL HOSPITAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, JANUARY 2020 - JUNE 2023,

The objective of this research was to evaluate the adverse reactions associated with the administration of first-line drugs in the treatment of patients with tuberculosis at the Honorio Delgado Espinoza Regional Hospital, from January 2020 to June 2023, Arequipa.

A retrospective cohort descriptive research study was conducted. From 394 Clinical Histories (HC) reviewed, which met the inclusion and exclusion criteria, a random sample of 195 HC of patients hospitalized in the pneumology area and who received first-line antituberculosis treatment from January 2020 to June 2023 was taken. A data collection form was used as an instrument to obtain information according to the objectives. This contributed to the characterization of the study sample according to gender, age, education level, marital status, type of tuberculosis diagnosed, presence and classification of AARs according to their severity, affected system, frequency of adverse reactions associated with the administration of antituberculosis drugs and a causal relationship of adverse reactions with age and gender according to the administration of antituberculosis drugs was established.

The results were as follows, the frequency percentages in decreasing order were: male gender: 59%, female: 41%; age ranges 21-40 years: 44%; 41-60 years: 28%, ≥ 61 years: 22%, 18-20 years: 6%; origin rural area: 66%, urban area: 31%, marginal urban area: 3%; degree of education secondary: 39%, no education: 25%, primary: 23%, higher: 13%; marital status single: 33%, married: 33%, cohabiting: 29%, widowed: 4%; type of tuberculosis diagnosed pulmonary: 59.49%, extrapulmonary: 40.51%. The patients who presented an adverse reaction to antituberculosis drugs (AARR) were 43.59%, within this group the male gender had the highest number of described AARRs with 55.29% of cases, the age group of 21-40 years presented 43.52% of described AARRs. As for the classification of these AARRs according to their severity, it was found that they were moderate: 77.65%, severe: 12.94%, mild: 9.41%; according to the system affected, it was found that the most affected was the integumentary system (32.30%), hepatobiliary system (23.12%), digestive system (18.01%), nervous system (16.77) and the main symptoms were pruritus: 12.43% and nausea: 11.85%, with pyrazinamide being the drug that produced the most adverse reactions (36.47%). Finally, the classification of the AARRs according to their causality using the Karch and Lasagna algorithm qualified as improbable: 56.4%, probable: 28.2%, possible: 14.9%. In relation to age ($p = 0.029$) and sex ($p = 0.641$), the only factor associated with the presence of AARRs described is age.

It is concluded that the administration of first-line antituberculosis drugs produces adverse reactions categorized as very frequent, of moderate severity, affecting mainly the integumentary system and according to their causality as probable.

Key words: AADR (adverse reactions to antituberculosis drugs), Tuberculosis.

INDICE

DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTOS.....	v
EPIGRAFE.....	vi
RESUMEN.....	vii
ABSTRACT.....	viii
INDICE DE FIGURAS.....	5
INDICE DE TABLAS.....	6
INDICE DE GRAFICOS.....	10
LISTA DE ABREVIATURAS.....	14
INTRODUCCIÓN.....	15
HIPOTESIS.....	17
OBJETIVOS.....	18
1. Objetivo General.....	18
2. Objetivos específicos.....	18
CAPITULO I: MARCO TEÓRICO.....	19
1.TUBERCULOSIS.....	20
1.1.Concepto:.....	20
1.2. Etiología.....	20
1.3. Transmisión.....	21
1.4. Epidemiología.....	21
1.5. Patogenia.....	23
1.6. Cuadro clínico.....	24
1.7. Tipos de tuberculosis.....	25
1.7.1. Tuberculosis pulmonar:.....	25
1.7.2. Tuberculosis Extrapulmonar:.....	26

a) Tuberculosis Pleural:	26
b) Tuberculosis Genitourinaria:	27
c) Tuberculosis Meníngea:	28
d) Tuberculosis Ganglionar:	28
e) Tuberculosis Mamaria:	29
f) Tuberculosis Miliar:.....	29
g) Tuberculosis osteoarticular (Enfermedad de Pott):	29
h) Tuberculosis peritoneal:	30
i) Tuberculosis pericárdica:	30
1.8. Principios diagnósticos	30
a) Tuberculina:.....	30
b) Baciloscopia:	32
c) Cultivos:	33
d) Reacción en cadena de polimerasa (PCR):	34
1.9. Tratamiento	35
2. FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LINEA	36
2.1. ISONIAZIDA (H/INH).....	36
a) Farmacodinamia:	36
b) Farmacocinética:.....	37
c) Dosis:.....	37
e) Interacciones medicamentosas:	38
2.2. RIFAMPICINA (R/AMP).....	38

a) Farmacodinamia:	39
b) Farmacocinética:	39
c) Dosis:.....	39
d) Efectos adversos:	39
e) Interacciones medicamentosas:	40
2.3. PIRAZINAMIDA (Z/PZA).....	40
a) Farmacodinamia:	40
b) Farmacocinética:	41
c) Dosis:.....	41
d) Efectos adversos:	41
e) Interacciones medicamentosas:	42
2.4. ETAMBUTOL (E/EMB).....	42
a) Farmacodinamia:	42
b) Farmacocinética:	43
c) Dosis:.....	43
d) Efectos adversos:	43
e) Interacciones medicamentosas:	44
2.5. Esquema de tratamiento con fármacos antituberculosos de primera línea	44
3. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS	45
3.1. Definición:.....	45
3.2. Clasificación:.....	45
4. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS.....	48

4.1. A nivel local	48
4.2. A nivel nacional.....	48
4.3. A nivel internacional.....	51
CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS	54
1. Tipo de investigación.....	55
2. Lugar de investigacion	55
3. METODOLOGIA	55
3.1. Población	55
3.2. Muestra	55
3.2.1. Criterios de Inclusión.....	55
3.2.2. Criterios de Exclusión.....	56
3.3. Muestreo	56
3.4. Técnica para la recolección de la información	57
3.5. Instrumento de investigación	57
3.6. Estrategias para recolección de datos	57
3.7. Ética de la investigación	58
3.8. Análisis estadístico	58
CAPITULO III: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	59
1. OBTENCION DE LA MUESTRA DE ESTUDIO	60
2. DESCRIPCION DE LA MUESTRA DE ESTUDIO	61
3. DISCUSIÓN.....	100
CONCLUSIONES	104
RECOMENDACIONES	105
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	106
ANEXOS.....	113
Anexo 1: Matriz de datos	114
Anexo 2: Ficha de recolección de datos.....	123

Anexo 3: Tabla de reacciones adversas presentadas y medicamento comprometido en pacientes hospitalizados en el área de neumología del hospital regional Honorio Delgado Espinoza, enero 2020 – junio 2023	125
Anexo 4: Solicitud dirigida a Gerencia Regional de Salud	132
Anexo 5: Autorización de Gerencia de Salud para realizar proyecto	133
Anexo 6: Solicitud dirigida a la dirección del Hospital Regional Honorio Delgado ...	134
Anexo 7: Autorización de la dirección del Hospital Regional Honorio Delgado	135
Anexo 8: Constancia de ejecución de proyecto	136

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: INFECCIÓN POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS	24
FIGURA 2: PRUEBA DE LA TUBERCULINA.....	31
FIGURA 3: PASOS DE TINCIÓN ZIEHL-NEELSEN.....	33
FIGURA 4: ISONIAZIDA.....	36
FIGURA 5: METABOLISMO Y ACTIVACIÓN DE ISONIAZIDA	36
FIGURA 6: RIFAMPICINA	38
FIGURA 7: PIRAZINAMIDA.....	40
FIGURA 8: ETAMBUTOL	42

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN TUBERCULOSIS; LO CONVENCIONAL Y LOS AVANCES TECNOLÓGICOS EN EL SIGLO XXI.	34
TABLA 2. ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS SENSIBLE.....	44
TABLA 3: DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LÍNEA.....	45
TABLA 4. PREVALENCIA DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES POR SEMESTRES DE ENERO 2020 A JUNIO 2023.....	61
TABLA N°5. GÉNERO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023	63
TABLA N°6. EDAD DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023.....	64
TABLA N°7. PROCEDENCIA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023.....	65
TABLA N°8. GRADO DE INSTRUCCIÓN DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023.....	66
TABLA N°9. ESTADO CIVIL DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023.....	67

TABLA N°10. INGRESO ECONÓMICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023.....	68
TABLA N°11. TIPIFICACIÓN DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023.....	69
TABLA N°12. DISTRIBUCIÓN DE LOS TIPOS DE TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR EN PACIENTES HOSPITALIZADOS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023	70
TABLA N°13: PRESENCIA DE REACCIÓN ADVERSA A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023	72
TABLA N°14. PRESENCIA DE REACCIÓN ADVERSA A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS POR SEMESTRE DE ENERO 2020 – JUNIO 2023 EN PACIENTES HOSPITALIZADOS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA.	73
TABLA N°15. TIPO DE TUBERCULOSIS Y GÉNERO DE LOS PACIENTES QUE PRESENTARON REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS, HOSPITALIZADOS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO	75
TABLA N°16. TIPO DE TUBERCULOSIS Y EDAD DE LOS PACIENTES QUE PRESENTARON REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS, HOSPITALIZADOS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023	76

TABLA N°17. CLASIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOS DE PRIMERA LINEA SEGÚN EL SISTEMA AFECTADO, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020 A JUNIO 2023.....	77
TABLA N°18. REACCIONES ADVERSAS DESCRITAS DE FÁRMACOS ANTITUBERCULOS DE PRIMERA LINEA.	79
TABLA N°19. FRECUENCIA DE TIPOS DE RAMS SEGÚN EL NUMERO DE HISTORIAS CLINICAS ANALIZADAS.....	81
TABLA N°20. CLASIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOS DE PRIMERA LINEA SEGÚN SU GRAVEDAD, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020 A JUNIO 2023.....	82
TABLA N°21. FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS SEGÚN SU CAUSALIDAD, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020 A JUNIO 2023.....	83
TABLA N°22: REACCIONES ADVERSAS CLASIFICADAS POR SU CAUSALIDAD Y EDAD DEL PACIENTE, HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA Y QUE RECIBIÓ TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO DE PRIMERA LINEA EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023.....	84
TABLA N°23. CHI CUADRADO DE LA CLASIFICACIÓN DE CAUSALIDAD DE RAMS Y EDAD.	85
TABLA N°24: REACCIONES ADVERSAS CLASIFICADAS POR SU CAUSALIDAD Y GÉNERO DEL PACIENTE, HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA Y QUE RECIBIÓ TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO DE PRIMERA LINEA EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023.....	86

TABLA N°25. CHI CUADRADO DE LA CLASIFICACIÓN DE CAUSALIDAD DE RAMS Y GÉNERO.....	87
TABLA N°26. REACCIONES ADVERSAS CLASIFICADAS POR SU CAUSALIDAD Y PROCEDENCIA DEL PACIENTE, HOSPITALIZADO EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA Y QUE RECIBIÓ TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO DE PRIMERA LINEA EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023.....	88
TABLA N°27. CHI CUADRADO DE LA CLASIFICACIÓN DE CAUSALIDAD DE RAMS Y PROCEDENCIA.....	88
TABLA N°28. REACCIONES ADVERSAS CLASIFICADAS POR SU CAUSALIDAD Y GRADO DE INSTRUCCIÓN DEL PACIENTE, HOSPITALIZADO EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020- JUNIO.....	90
TABLA N°29. CHI CUADRADO DE LA CLASIFICACIÓN DE CAUSALIDAD DE RAMS Y GRADO DE INSTRUCCIÓN.....	91
TABLA N°30. REACCIONES ADVERSAS CLASIFICADAS POR SU CAUSALIDAD Y ESTADO CIVIL DEL PACIENTE, HOSPITALIZADO EN EL AREA DE NEUMOLOGIA Y QUE RECIBIÓ TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO DE PRIMERA LINEA EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 - JUNIO 2023.....	92
TABLA N°31. CHI CUADRADO DE LA CLASIFICACIÓN DE CAUSALIDAD DE RAMS Y ESTADO CIVIL.....	93
TABLA N°32. DISTRIBUCIÓN SEGÚN MEDICAMENTO ANTITUBERCULOSO DE PRIMERA LINEA IMPLICADO, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020 A JUNIO 2023.....	94

TABLA N° 33. DISTRIBUCIÓN SEGÚN MEDICAMENTO ANTITUBERCULOSO DE PRIMERA LINEA IMPLICADO Y REACCIÓN ADVERSA PRESENTADA, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020 A JUNIO 2023.....96

TABLA N°34. DISTRIBUCIÓN SEGÚN COMORBILIDADES DE PACIENTES QUE PRESENTARON RAFAs.....98

TABLA N°35. DISTRIBUCIÓN SEGÚN MEDICAMENTOS CONCOMITANTES EN PACIENTES QUE PRESENTARON RAFAs.....99

INDICE DE GRAFICOS

GRAFICO N°1. PREVALENCIA DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES POR SEMESTRES DE ENERO 2020 A JUNIO 2023..... 62

GRAFICO N°2: GÉNERO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023 63

GRAFICO N°3: EDAD DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023..... 64

GRAFICO N°4: PROCEDENCIA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023..... 65

GRAFICO N°5: GRADO DE INSTRUCCIÓN DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA,

DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023.....	66
GRAFICO N°6: ESTADO CIVIL DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023.....	67
GRAFICO N°7: TIPIFICACIÓN DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023.....	69
GRAFICO N°8: DISTRIBUCIÓN DE LOS TIPOS DE TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR EN PACIENTES HOSPITALIZADOS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023	71
GRAFICO N°9: PRESENCIA DE REACCIÓN ADVERSA A FÁRMACOS ANTITUBERCULOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023	72
GRAFICO N° 10: PRESENCIA DE REACCIÓN ADVERSA A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS POR SEMESTRE DE ENERO 2020 – JUNIO 2023 EN PACIENTES HOSPITALIZADOS Y TRATADOS CON FARMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA.	74
GRAFICO N°11. CLASIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOS DE PRIMERA LINEA SEGÚN EL SISTEMA AFECTADO, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL AREA DE NEUMOLOGIA DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020 A JUNIO 2023.....	78
GRAFICO N°12. REACCIONES ADVERSAS DESCRITAS DE FÁRMACOS ANTITUBERCULOS DE PRIMERA LINEA, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL AREA DE NEUMOLOGIA DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS EN	

EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020 A JUNIO 2023..... 80

GRAFICO N°13. CLASIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LINEA SEGÚN SU GRAVEDAD, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020 A JUNIO 2023..... 82

GRAFICO N°14. FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS SEGÚN SU CAUSALIDAD, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020 A JUNIO 2023 83

GRAFICO N°15: REACCIONES ADVERSAS CLASIFICADAS POR SU CAUSALIDAD Y EDAD DEL PACIENTE, HOSPITALIZADO EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA Y QUE RECIBIÓ TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSIS DE PRIMERA LINEA EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023..... 84

GRAFICO N°16: REACCIONES ADVERSAS CLASIFICADAS POR SU CAUSALIDAD Y GÉNERO DEL PACIENTE, HOSPITALIZADO EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA Y QUE RECIBIÓ TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LINEA EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023..... 86

GRAFICO N°17: REACCIONES ADVERSAS CLASIFICADAS POR SU CAUSALIDAD Y PROCEDENCIA DEL PACIENTE, HOSPITALIZADO EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA Y RECIBIÓ TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO DE PRIMERA LINEA EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023..... 88

GRAFICO N°18: REACCIONES ADVERSAS CLASIFICADAS POR SU CAUSALIDAD Y GRADO DE INSTRUCCIÓN DEL PACIENTE, HOSPITALIZADO EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS EN

EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020 - JUNIO 2023.....	90
GRAFICO N°19. REACCIONES ADVERSAS CLASIFICADAS POR SU CAUSALIDAD Y ESTADO CIVIL DEL PACIENTE, HOSPITALIZADO EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA Y QUE RECIBIÓ TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO DE PRIMERA LINEA EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023	92
GRAFICO N°20. DISTRIBUCIÓN SEGÚN MEDICAMENTO ANTITUBERCULOSO DE PRIMERA LINEA IMPLICADO, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020 A JUNIO 2023.....	95
GRAFICO N°21. DISTRIBUCIÓN SEGÚN MEDICAMENTO ANTITUBERCULOSO DE PRIMERA LINEA IMPLICADO Y REACCIÓN ADVERSA PRESENTADA, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL AREA DE NEUMOLOGIA DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020 A JUNIO 2023.....	97
GRAFICO N°22. DISTRIBUCIÓN SEGÚN COMORBILIDADES DE PACIENTES QUE PRESENTARON RAFAs.....	98

LISTA DE ABREVIATURAS

- TBC:** Tuberculosis
- HRHDE:** Hospital regional Honorio Delgado Espinoza
- OMS:** Organización mundial de la Salud
- HC:** Historias clínicas
- RAFA:** Reacción adversa a fármaco antituberculoso
- BAAR:** Bacilo ácido alcohol resistente
- ADA:** Adenosina desaminasa
- ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa
- PPD:** Derivado proteico purificado
- NAD:** Nicotinamida adenina dinucleótido
- ARN:** Ácido ribonucleico
- BCG:** Bacilo Calmette-Guerin
- H/ INH:** Isoniazida
- R/AMP:** Rifampicina
- Z/PZA:** Pirazinamida
- E/EMB:** Etambutol
- RAM:** Reacción adversa al medicamento

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad que se extiende a nivel mundial, actualmente se han registrado datos que posicionan esta patología entre las 10 enfermedades con mayor causa de muerte a nivel mundial, ubicándose por encima de enfermedades mortales como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y por debajo de la COVID-19. De acuerdo con el reporte publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el transcurso del 2019, la TB causó aproximadamente 1.4 millones de víctimas mortales en todo el mundo, así como un aproximado de 10 millones de enfermos a causa de esta enfermedad, de los cuales 5.6 millones correspondía a hombres, 3.2 millones fueron mujeres y 1.2 millones correspondió a niños (1). También el informe señaló que esta enfermedad continúa siendo curable y prevenible (1). Según la Organización Panamericana de Salud (OPS) en el periodo anual 2019 para América latina indicaron que 289.700 personas presentaron la enfermedad. Por lo tanto, la tuberculosis continúa siendo considerada dentro de los objetivos estratégicos de desarrollo (ODS) cuyo propósito es el de reducir a un 95% el número de fallecidos y los nuevos casos reducirlos en un 90%, garantizando que ninguna persona enfrente la situación de padecer la enfermedad (2). La situación a nivel nacional, según la OMS, es el segundo país con la más alta incidencia de TB después de Brasil con el 13% de casos registrados a nivel regional y con 32.000 casos recientes en 2019. La tuberculosis sigue siendo un problema de alta prioridad y representando altas tasas de muerte y enfermedades graves en continuo aumento, pese a las medidas sanitarias implementadas para enfrentarla.

El *Mycobacterium tuberculosis* (bacilo Gram positivo, ácido-alcohol resistente) es la bacteria causante de esta patología, afectando de forma mayoritaria al sistema respiratorio (3). El mecanismo más común de transmisión es la vía aérea (al toser o estornudar) por medio de las gotas de “flügge” que emite una persona enferma de tuberculosis. Siendo el valor de carga bacilar de 5.000 – 10.000 bacilos/mL (4).

A los pacientes que padecen tuberculosis se les establece un esquema de tratamiento que tiene como objetivo destruir todos los bacilos que se hayan establecido en el huésped. Los fármacos antituberculosos se han logrado clasificar en dos principales grupos en función a su eficacia, tolerabilidad, efecto tóxico y potencia. El primer grupo lo conforman los medicamentos llamados de “primera línea” y el segundo lo conforman los “de reserva” en caso de

tuberculosis resistente (3). En esta investigación se evaluará las reacciones adversas causadas por el primer grupo de fármacos antituberculosos en los que se encuentran la rifampicina, isoniacida, pirazinamida, etambutol.

La magnitud e incidencia de las reacciones adversas a los medicamentos varían según algunos factores propios del paciente tales como el sexo, la edad, el grado de la enfermedad, enfermedades concomitantes, la durabilidad del tratamiento, la aparición de tolerancia a los fármacos, la vía de administración entre otros, de este punto surge la necesidad de aplicar una farmacovigilancia a cada paciente ya que la reacción en cada persona frente a los medicamentos es totalmente diferente. Entre las reacciones adversas más frecuentes que presentan los fármacos antituberculosos de primera línea encontramos: Hepatitis, trastornos gastrointestinales, reacciones de hipersensibilidad, fiebre, artralgias, hipersensibilidad cutánea, hiperuricemia y trombocitopenia (5).

La presente investigación busca evaluar las reacciones adversas relacionadas a la administración de los medicamentos antituberculosos de primera línea en el tratamiento de pacientes hospitalizados en el hospital Honorio Delgado Espinoza 2021-2022

La evaluación resultante nos va a permitir detectar, entender, relacionar e informar el grado de seguridad que concede el uso terapéutico de esta clase de medicamentos, contribuyendo con la farmacovigilancia de estos fármacos. El resultado de esta investigación podría ser utilizada para contribuir con la evaluación de la seguridad de los fármacos utilizados en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza y los posibles desencadenantes efectos adversos que se podrían presentar para poder prevenirlos y salvaguardar la vida del paciente en tratamiento.

HIPOTESIS

“Dado que se emplea medicamentos antituberculosos de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis, es probable que estos puedan ocasionar reacciones adversas comprometiendo la vida del paciente; las cuales se deben identificar, clasificar y determinar cuál es el medicamento de primera línea que produce más reacciones adversas.”

OBJETIVOS

Objetivo General

- Identificar y evaluar las reacciones adversas asociadas a la administración de fármacos de primera línea, en el tratamiento de pacientes con tuberculosis, del hospital regional Honorio Delgado Espinoza, durante el periodo de enero 2020 a junio 2023, Arequipa.

Objetivos específicos

1. Tipificar la muestra de estudio según criterios como: género, edad, grado de instrucción, estado civil; relacionados a la administración de fármacos de primera línea, en el tratamiento de pacientes con tuberculosis, del hospital regional Honorio Delgado Espinoza, durante el periodo enero 2020 a junio 2023
2. Clasificar los tipos de tuberculosis en pacientes hospitalizados en el área de neumología del Hospital regional Honorio Delgado Espinoza, durante el periodo de enero 2020 a junio 2023
3. Identificar las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos de primera línea según su frecuencia, nivel de gravedad, órgano o sistema comprometido, causalidad en pacientes hospitalizados en el área de neumología del Hospital regional Honorio Delgado Espinoza, durante el periodo de enero 2020 a junio 2023
4. Identificar el medicamento antituberculoso sospechoso de las reacciones adversas más frecuentes.



**CAPITULO I:
MARCO TEORICO**

1. TUBERCULOSIS

1.1. Concepto:

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa granulomatosa progresiva causada por los bacilos gran positivos ácido alcohol resistentes (BAAR) clasificados en el género *Mycobacterium*. El que afecta principalmente a los humanos es el denominado *Mycobacterium tuberculosis* o reconocido también como Bacilo de Koch (6).

Generalmente, la enfermedad suele afectar a los pulmones siendo su asentamiento más común el área apical de los mismos, pero hasta un tercio de los casos afecta a otros órganos. La tuberculosis causada por la cepa sensible a los medicamentos casi siempre es curable. Sin un diagnóstico y tratamiento adecuado, la afección llega a ser letal en un lapso de 5 años en un 50% de los casos. La transmisión ocurre a través de la diseminación aérea de gotas de Flüge cargadas del bacilo producidas por los pacientes con tuberculosis pulmonar infecciosa (7).

1.2. Etiología

Mycobacterium tuberculosis es una bacteria aerobia fina, no formadora de esporas bacilar, que mide 0.5 por 3 μm , intracelular obligado, inmóvil, catalasa negativa. Las micobacterias por lo general no suelen captar la tinción de Gram (es decir son neutras). No obstante, una vez teñidas con la tinción ya mencionada, los bacilos no pueden cambiar de color con el alcohol ácido; siendo esta propiedad lo que los clasifica como bacilos acidorresistentes (8).

Esta resistencia a la coloración se ve atribuida principalmente a que estos microorganismos poseen una pared celular con gran cantidad de ácidos micólicos, ácidos grasos de cadena larga, enlaces cruzados y otros lípidos. Esta característica se ve compartida con otros microorganismos no pertenecientes a las micobacterias tales como las especies de *Nocardina* y *Rhodococcus*, *Legionella micdadei* y protozoarios *Isospora* y *Cryptosporidium* (8).

Los lípidos presentes en la pared de las *mycobacterias* se encuentran unidos a los arabinogalactanos y a los peptidoglucanos subyacentes, contribuyen a las siguientes dos propiedades importantes de la infección por *M. tuberculosis*:

- Resistencia a diversos antibióticos, dificultad para teñir con la tinción de Gram y otras tinciones.
- Capacidad para poder sobrevivir en condiciones extremas tales como la acidez, alcalinidad extrema, situaciones de bajo oxígeno y supervivencia intracelular (interior de un macrófago) (10).

Por último, en lo relacionado a la secuencia genómica completa de *M. tuberculosis* comprende 4.4 millones de pares de bases, 4 043 genes codifican 3993 proteínas y 50 genes codifican RNA; posee un alto contenido en guanina más citosina (65.6%) lo que justifica su característica aeróbica (8).

1.3. Transmisión

La transmisión de la tuberculosis habitualmente se produce por vía aerógena. Si bien es cierto que la TB puede afectar a cualquier órgano, el pulmón es la vía de entrada en casi todos los casos notificados. El contagio se produce a partir de un paciente con tuberculosis pulmonar, bronquial que al realizar actividades cotidianas tales como cantar, toser, hablar o estornudar expulsa al aire pequeñas partículas de secreciones (gotas de Flugge) que contienen una carga elevada de bacilos. Estas pequeñas gotas respiratorias varían en su tamaño siendo las partículas grandes las no operativas ya que pueden sedimentarse o al ser inhaladas quedan atrapadas en vías respiratorias altas (9). Lo contrario ocurre con las partículas pequeñas (1-5 μ) que contienen en su interior de 1 a 3 bacilos tuberculosos y que son capaces de iniciar la infección ya que se mantienen suspendidas en el aire e inhaladas implantándose en el alveolo pulmonar en donde encuentran las condiciones óptimas para implantarse. Es importante saber que el contacto íntimo con personas infectadas con *M. tuberculosis* aumenta exponencialmente el riesgo de contagio e infección. La capacidad del bacilo para lograr una infección dependerá netamente de las defensas del huésped (10).

Otras vías que se han notificado son: la vía digestiva que se produce por el consumo de leche de vaca sin higienizar, la vía transplacentaria que se considera extremadamente extraña o la transmisión por inoculación que podría ocurrir en personas que trabajan con muestras de pacientes enfermos de tuberculosis (10).

1.4. Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud, en el año 2021 se cuantificó un total de 1.6 millones de personas que murieron a causa de la tuberculosis, siendo esta la decimotercera causa de mortalidad y colocándose como la enfermedad infecciosa más

mortal tras la COVID-19 y anteponiéndose al VIH . Además, 10.6 de personas enfermaron durante el periodo de enero a diciembre del 2021 en todo el mundo, pudiéndose denotar que muchos más hombres (6 millones) fueron diagnosticados con TB y fallecieron a causa de ella en comparación a mujeres (3.4 millones), concluyendo que el género es un factor considerable el cual tiene un impacto significativo en diagnóstico y los resultados de la tuberculosis en varios entornos a nivel mundial (2).

Se denota además que las personas pertenecientes al grupo etario de la vejez tienen una mayor susceptibilidad a las enfermedades infecciosas, particularmente de vías respiratorias, sufriendo por ende mayor morbilidad y mortalidad en comparación a personas más jóvenes. El envejecimiento afecta significativamente tanto al sistema inmunológico innato como al adaptativo pudiendo aumentar el riesgo de infección (1).

La organización Panamericana de salud añade que, en 2021 el mayor número de casos nuevos de TB se produjo en la región de Asia Sudoriental (46%), seguida de la región África (23%) y de la región del Pacífico Occidental (18%). La TB es una afección que afecta con una incidencia mayor a poblaciones que carecen de recursos económicos, dando por resultado que la limitación económica se traduzca en malas condiciones de vida, desnutrición y hacinamiento, siendo los principales factores de riesgo para un posible contagio o exposición a un caso de TB (2).

En el ámbito clínico, los pacientes con tuberculosis pulmonar con una incidencia marcada presentan comorbilidades concurrentes y trastornos adictivos, tales como: diabetes, desnutrición, neumonía, alcoholismo, tabaquismo trastornos hematológicos como gastrointestinales u otras enfermedades sistémicas. Siendo las mismas ya mencionadas lo que frecuentemente dificulta un diagnóstico temprano y un manejo clínico de los pacientes contribuyendo a resultados deficientes o insatisfactorios en los pacientes. A nivel mundial en el año 2021 se determinó que hubo 2.2 millones de nuevos casos que se atribuyeron a la desnutrición, por delante de los 740 000 casos nuevos atribuibles al alcoholismo y al tabaquismo (11).

A partir del gran problema de salud pública ocasionada por la tuberculosis, se declaró el 24 de marzo de cada año, como el “Día Mundial de la Tuberculosis”, teniendo por finalidad de que la población tome conciencia sobre la lucha contra esta epidemia que sigue siendo alta en la mayor parte del mundo (12).

A nivel nacional, según el Ministerio de Salud, por medio del boletín epidemiológico determino que entre el 2018 y 2022 se han reportado en el Perú 151 329 casos de tuberculosis en todas sus formas. De estos casos reportados, el 82.4% son tuberculosis pulmonar de los cuales el 64% se presentan en varones, de edad media de 33 años, además que el 80% de los casos se concentra en la población que se encuentra dentro del rango de los 15 a los 59 años de edad. De los casos reportados el 5.39% portaban el virus de inmunodeficiencia adquirida humana (VIH) , en un porcentaje mayor las personas diabéticas con un 11.04% y con un 8.49% y 9.28% las personas que consumían alcohol y drogas ilícitas respectivamente (12).

En cuanto a los resultados del tratamiento, el 78.3% de casos de TB sensible culminaron como curado o tratamiento completo, lo que se traduce a una mejora en el seguimiento y fortalecimiento en el tratamiento supervisado. En 2022 el porcentaje de abandono al tratamiento se redujo notablemente en un 1.9% en relación al 2017. No obstante, la tasa de morbilidad en 2022 denota un incremento en la región Loreto (28.85), seguido de Ucayali (20.59) y San Martín(13.68); en menor proporción los departamentos de Ayacucho, Cajamarca, Madre de Dios, Pasco y Piura (11).

1.5. Patogenia

Esta patología presenta una patogenia muy compleja y poco estudiada. Implica múltiples interacciones entre factores del huésped y determinantes bacterianos para la supervivencia (13).

La TB se da en tres fases. La fase primaria o Fase I (Complejo primario), empieza cuando por medio de su inhalación *M. tuberculosis* ingresa a los pulmones, logrando alcanzar el espacio alveolar desencadenando reacciones inmunológicas y tisulares, tal como una alveolitis exudativa, encontrándose con las células del sistema mononuclear fagocítico o macrófagos alveolares residentes, siendo esta la primera línea de defensa, en caso de no poder realizar la eliminación de la bacteria esta invade el tejido intersticial pulmonar ya sea por la infección directa del epitelio alveolar o por que los macrófagos residentes infectados se movilizaran al parénquima pulmonar. Luego las células dendríticas o los monocitos inflamatorios se encargarán del transporte de *M. tuberculosis* a los ganglios linfáticos pulmonares para el cebado de células T, este evento conducirá al reclutamiento de las células inmunes, incluidas las células T y B respectivamente, hacia el parénquima pulmonar formándose así un granuloma (13).

La fase secundaria o Fase II, se presentará inicialmente una etapa latente y en su posterioridad reactivarse la infección, mencionada reactivación podrá desencadenarse en el primer par de años o 2 años después.

La fase terciaria o Fase III, consiste en que las bacterias se replican dentro del granuloma en crecimiento, si la carga bacteriana se vuelve demasiado grande, este granuloma no podrá contener la infección, lo que eventualmente concluirá en su diseminación a otros órganos, incluyéndose al cerebro por mecanismos que incluyen reflujo y deglución del material caseoso para afectar el tracto gastrointestinal. La característica de esta fase es que las bacterias poseen la capacidad de ingresar al torrente sanguíneo o volver al tracto respiratorio para ser liberadas, traducándose como una tuberculosis activa ya que el huésped es infeccioso y sintomático (13).

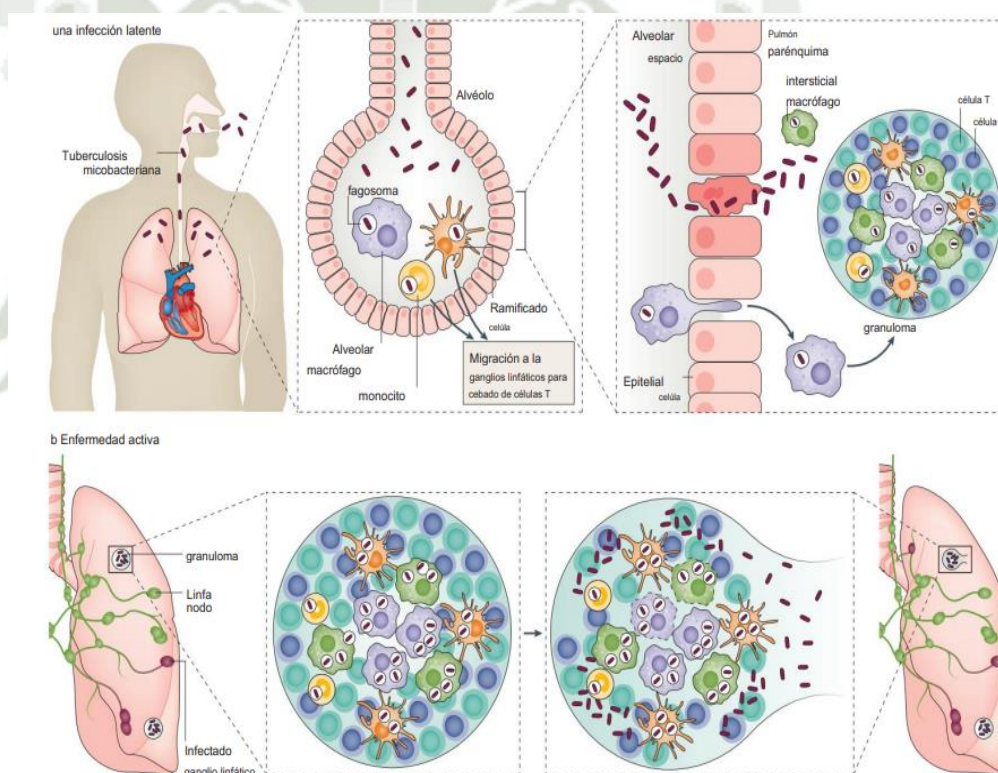


Figura 1: Infección por *Mycobacterium tuberculosis*.

Fuente: Pai M, Behr M, Dowdy D. Tuberculosis. Nature Reviews Disease Primers. 2016; 2 (1): 76 (13).

1.6. Cuadro clínico

Un paciente que se encuentra infectado de TB latente, no presenta síntomas, no presenta malestar y no trasmite o eyecta gotas de fluye cargadas con bacilos de TB al exterior.

Un paciente con la enfermedad de TB presenta malestar y en este caso si transmite las bacterias de TB a otras personas, presentando los síntomas a continuación:

- Tos severa que puede perdurar por 3 semana o más.
- Dolor de pecho.
- Expectoración Hemoptoica (expulsión de sangre con la tos).
- Expectoración con flema.
- Debilidad y astenia.
- Pérdida de peso.
- Inapetencia.
- Escalofríos.
- Alza térmica (Fiebre).
- Hiperhidrosis nocturna (sudoración excesiva) (14).

1.7. Tipos de tuberculosis

1.7.1. Tuberculosis pulmonar: Se considera la más frecuente y la forma principal de transmisión; contribuyendo tanto la persistencia como diseminación de la enfermedad tuberculosa. Puede ser primera o posprimaria(secundaria).

Tuberculosis primaria, es aquella que aparece tras la infección inicial por el bacilo de Koch, debido a que la mayor parte de aire se distribuye en la zona media e inferior de los pulmones, son estas áreas mencionadas las que suelen infectarse con la tuberculosis primaria, formándose lesiones periféricas que conlleva adenopatías hiliares o paratraqueales que no son detectadas cuando se lleva a cabo radiografías de tórax; estas lesiones tienden a curarse espontáneamente y pueden localizarse como un pequeño nódulo calcificado (Lesión de Ghon) (6).

Tuberculosis posprimaria, conocida también como tuberculosis secundaria, de reactivación o tipo adulto, se debe a una reactivación endógena de una reactivación latente pudiéndose localizarse en segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores, donde se sabe que la gran concentración de oxígeno favorece el

crecimiento de micobacterias. El grado de infección parenquimatosa varía mucho, yendo desde pequeños infiltrados hasta cavitaciones extensas o cavernas cuyo contenido necrótico o licuado se disemina y da por resultado lesiones satélite que podrían cavitarse. Si las mencionadas lesiones continúan en evolución crónica, se vuelven fibrosa pudiéndose calcificarse (6).

1.7.2. Tuberculosis Extrapulmonar: Es causada por el agente *M. tuberculosis*, que compromete cualquier otro órgano del cuerpo, secundario a una diseminación de un foco pulmonar el cual se facilita por estado de inmunosupresión (15).

a) Tuberculosis Pleural: Este tipo de tuberculosis extrapulmonar, tiende a aparecer en ausencia de enfermedad parenquimatosa y suele ocurrir entre un periodo de 3 a 7 meses después de la infección tuberculosa, pudiéndose retrasar hasta 2 años o aparecer como complicación de una tuberculosis pulmonar posprimaria. La tuberculosis pleural se debe a la rotura de un foco de caseum en la cavidad pleural. La presencia del bacilo de Koch en esta cavidad produce una reacción de hipersensibilidad mediada por los linfocitos T CD4+ en el que se produce la exudación de proteínas del plasma hacia la cavidad pleural y por consecuencia el derrame pleural (15).

En la sintomatología de la pleuritis tuberculosis se manifiesta como una enfermedad aguda o subaguda. La mayoría de pacientes se presentan con síntomas que tienden a simular una neumonía bacteriana. Los síntomas se notan tras un mes de evolución (hasta un 62%) y en una menor proporción los que presentan estos síntomas con menos de una semana de evolución (31%). El síntoma que prepondera es la tos seca (80%), que precede un dolor torácico intenso de características pleuríticas (75%). Tras este síntoma encontramos la presencia de fiebre. Y en una menor proporción se denotaron síntomas como astenia, anorexia, febrícula (15).

Los derrames pleurales asociados a tuberculosis, ocurren en la pleura ipsilateral al pulmón afectado y como constante presentan enfermedad parenquimatosa activa.

En cuanto al diagnóstico del derrame pleural tuberculosis se basa en el examen microbiológico, bioquímico e histopatológico del líquido pleural y la pleura.

El líquido pleural corresponde a un exudado dominado por linfocitos, aunque en la fase inicial puede tener predominio polimorfonuclear (sucede hasta en un 38% de las toracocentesis), con pocas células mesoteliales (15).

En cuanto a la tinción y cultivo del líquido pleural tienen tendencia a ser negativos; estadísticamente menos del 25% de estos cultivos son positivos. La biopsia pleural brinda el mejor resultado diagnóstico, donde la presencia de granulomas necrosantes es diagnóstica de tuberculosis pleural. Una prueba de diagnóstico útil para el derrame pleural es la medición de la enzima adenosina desaminasa (ADA) en el líquido pleural. Si se descarta artritis reumatoide, leucemia o linfoma, un valor de ADA superior a 70 es diagnóstico de derrame pleural tuberculosos, siendo de 40 su límite inferior lo que excluye la existencia de pleuritis tuberculosis (15).

b) Tuberculosis Genitourinaria: De los casos de tuberculosis extrapulmonar constituye un 10 a 15%, pudiendo afectar a cualquier zona del aparato genitourinario. Las manifestaciones urinarias que tienen mayor incidencia son la polaquiuria, nicturia, disuria, hematuria dolor abdominal o de flanco. Sin embargo, los pacientes cursan la enfermedad sin síntomas y la patología es descubierta luego de haber causado lesiones destructoras de los riñones (8).

La orina al ser analizada indica resultados anormales en un 90% de casos notificados, con hematuria y piuria. La documentación de piuria con cultivos negativos en una orina acida indica sospecha de Tuberculosis. Este tipo de tuberculosis es diagnosticado con más frecuencia en el género femenino, en mujeres afecta las trompas de Falopio y el endometrio causando esterilidad, trastornos menstruales (8).

Para lograr un diagnóstico certero se necesitan biopsias o el cultivo de muestras obtenidas por dilatación y legrado. En el género masculino la TB afecta al epidídimo, donde se produce una tumoración dolorosa que puede abrirse y drenarse a través de una fistula; otras complicaciones pueden ser la orquitis y prostatitis. Cabe resaltar que la tuberculosis genitourinaria responde de manera positiva a la quimioterapia (8).

- c) **Tuberculosis Meníngea:** Esta tuberculosis representa cerca de un 5% de los casos de TB extrapulmonar. La patogenia de esta TB presenta tres fases, siendo la primera fase de siembra hematogena de micobacterias en las meninges. La segunda fase es de estabilidad que puede tener un tiempo de duración de semanas, meses o años, y una tercera fase en que un estímulo provocara que los bacilos y antígenos tuberculosis contenidos en las lesiones meníngeas se esparza en los espacios meníngeos, causando la enfermedad (15).

Los síntomas descritos son muy variables entre paciente y paciente, aunque en general se presenta cefalea, fiebre y meningismo en personas adultas en su mayoría coinfectadas por el VIH. En caso de infantes los síntomas más notorios son las náuseas y vómitos. La alteración en el comportamiento se evidencia en un 70% de pacientes que puede variar desde letargia hasta agitación psicomotriz.

Para realizar el diagnostico se necesita el examen del líquido cefalorraquídeo, en el que se podrá apreciar una pleocitosis, generalmente linfocitos. Además, se apreciará proteinorraquia (15).

La búsqueda de bacilos acido-alcohol resistentes en el líquido raquídeo suele ser negativo en la mayoría de casos (90%). Existen otros test entre los que tenemos la determinación de ADA, la determinación del ácido tuberuloestárico o el estudio de ADN micobacteriano por PCR (15).

- d) **Tuberculosis Ganglionar:** La linfadenitis tuberculosa es una manifestación local de una infección sistémica. Tras la infección pulmonar el bacilo se logra diseminar a través de los ganglios, primero hiliares y mediastínicos, alcanzando los cervicales, primordialmente los yugulares, del triángulo posterior y los supraclaviculares, que son los ganglios periféricos afectados con más frecuencia, pudiendo afectarse los axilares e inguinales en un 14-30% de los casos (16).

Esta linfadenitis sucede en tuberculosis primarias como posprimarias manifestándose como masas adenopáticas cervicales, blandas, indoloras, que tienen crecimiento de semana o meses asociándose con una laza térmica, pérdida de peso, fatiga, ocasionalmente tos y sudoración por las noches. Pasado el tiempo, las masas adenopáticas confluyen y puede producirse fistulas hacia el exterior, estas son más frecuentes y precoces en la linfadenitis causada por micobacterias no tuberculosis.

Para su diagnóstico, la punción con aguja fina es la prueba más usada, llevándose a cabo el estudio microbiológico para micobacterias como el estudio citológico para detectar granulomas (16).

- e) **Tuberculosis Mamaria:** Es una patología extraña y moderna, de la cual no existen muchos datos. Su presentación es un foco extrapulmonar por invasión de *M. tuberculosis* en la glándula mamaria, en caso de no tener un diagnóstico temprano puede requerir la extirpación de la mama. Se asocia de manera notoria a las mujeres jóvenes. Suele confundirse con una simple mastitis, que en etapas más avanzadas se presenta mediante nódulos indolores, circunscritos que se detectan mediante la palpación (17).
- f) **Tuberculosis Miliar:** Es una presentación de la tuberculosis extrapulmonar, que afecta específicamente a personas de tercera edad, malnutridos y pacientes con alteración de la inmunidad celular como infectados por VIH, trasplante de órgano sólido o que se encuentren en tratamientos con anti TNF. Los órganos afectados con frecuencia son bazo, hígado, ganglios linfáticos, médula ósea y glándulas suprarrenales. En cuanto al cuadro clínico es muy variable ya que suele desencadenar un shock séptico o fallo multiorgánico (15).
- g) **Tuberculosis osteoarticular (Enfermedad de Pott):** Este tipo de tuberculosis extrapulmonar es la presentación más frecuente de tuberculosis osteoarticular, caracterizado por la destrucción del cuerpo vertebral debido a la infección de una o varias vertebrae. En ocasiones se produce una extensión hacia los tejidos paraespinales, generando una colección caseosa llamada “absceso frío”. Se ha determinado que la afección tiene predilección por la columna dorsal (15).

En cuanto a los síntomas, de forma notable se presenta dolor en la zona afectada, y prácticamente en su totalidad de los casos con una duración entre semanas y dos años. Otros síntomas presentes son la pérdida de peso, hipoestusias, debilidad muscular y presencia de masas en los flancos (15).

h) Tuberculosis peritoneal: esta tuberculosis presenta dos mecanismos patogénicos. El primero es la reactivación de un foco tuberculoso latente ubicado en el peritoneo, el segundo es la diseminación hematológica de un foco ubicado en otro órgano (14). En cuanto a la sintomatología, se presenta astenia y repleción abdominal acompañándose con dolor abdominal y fiebre. La ascitis es el síntoma que se presenta en la mayoría de los casos.

En cuanto al diagnóstico, los métodos que han demostrado efectividad son la biopsia peritoneal y la laparoscopia (15).

i) Tuberculosis pericárdica: Es indirecta o secundaria a partir de una diseminación hematológica del bacilo o por extensión de un foco adyacente, más comúnmente de los ganglios linfáticos mediastínicos. Su diagnóstico se ve establecido mediante el ecocardiograma que permitirá evaluar pericarditis constrictiva o taponamiento cardíaco y es mediante una pericardiocentesis que se obtiene un líquido con elevada cantidad de proteínas y linfocitos. Siendo la determinación del interferón gamma la más sensible y específica en un 92% y 100% respectivamente (15).

1.8. Principios diagnósticos

Para realizar el diagnóstico se debe identificar al paciente sospechoso o población sospechosa de contagio y realizar un estudio diagnóstico, este se puede establecer sobre la infección (P. de tuberculina) o de la enfermedad (detección del M. tuberculosis) mediante diversas pruebas diagnósticas tales como cultivos, estudios anatomopatológicos o cultivos; otro modo de hacer este diagnóstico es a través de estudios radiológicos (18).

a) Tuberculina: Es una prueba cutánea, esta es un extracto de cultivo de bacilos tuberculosos (36). Se debe interpretar que el tener una reacción a esta prueba lo que indicara es que el paciente o individuo se ha infectado en algún momento de su vida con una bacteria del complejo tuberculosis, se incluye el bacilo vacunal. Esta prueba se utiliza para el diagnóstico de la enfermedad y de la infección tuberculosa, para detectar además alguna infección reciente en aquellas pruebas que pasan de negativa a positiva. Cabe resaltar que esta prueba no es certera, es

decir, no es absolutamente fiable en el diagnóstico de la patología tuberculosa, ya que se ha demostrado que de un 10 a un 30 % de los pacientes con tuberculosis obtienen un resultado negativo al llevarla a cabo (47).

La realización de esta prueba por vía intradérmica se hace en la parte externa superior del antebrazo izquierdo (test de Mantoux), inyectándose 0,1 mL de PPD (derivado proteico purificado); si se aplica de forma correcta se podrá observar la formación de una pápula con poros dilatados teniendo un aspecto parecido a la cascará de la naranja (47).

La lectura se hace transcurrido el periodo de 48 a 72 horas, se realizará con una regla milimetrada, la que va de forma transversal al eje longitudinal del brazo, se mide solo la induración y no la hiperemia circundante. Su interpretación será:

- De 0 a 5 mm: no reactor.
- De 6 a 14 mm: reactor.
- Más de 14 mm o con flictena: hiperérgico (47).

Mientras que el reactor pueda ser motivado por la vacunación BCG o una infección por una micobacteria atípica, la hiperergia es únicamente producida por infección del *Mycobacterium tuberculosis* y deja ver un pronóstico de daño mayor (21).



Prueba de la Tuberculina

Fuente: Delgado A. La prueba de tuberculina. Sitio Argentino de Producción Animal. 2013: 1-67/ (21).

b) Baciloscopia: Es una prueba con una alta especificidad en un 100% , y de muy baja sensibilidad; además de ser el diagnóstico definitivo para la tuberculosis. Se lleva a cabo mediante frotis de esputo o de otro material (Líquido cefalorraquídeo, líquido pleural) y seguidamente se realiza la coloración de Ziehl Nielsen (BAAR: Bacilos acido-alcohol resistente). Los frotis deben ser seriados. Esta técnica diagnóstica también puede realizarse mediante microscopía fluorescente (47).

Se recolecta tres muestras a primera hora de la mañana por tres días seguidos, y de acuerdo a los bacilos encontrados se determina que:

- 0 bacilos en más de 100 campos observados.
- + Menos de 1 bacilo por campo en 100 campos observados.
- ++ 1-10 bacilos por campo en 50 campos observados.
- +++ Más de 10 bacilos por campo en 20 campos observados (36).

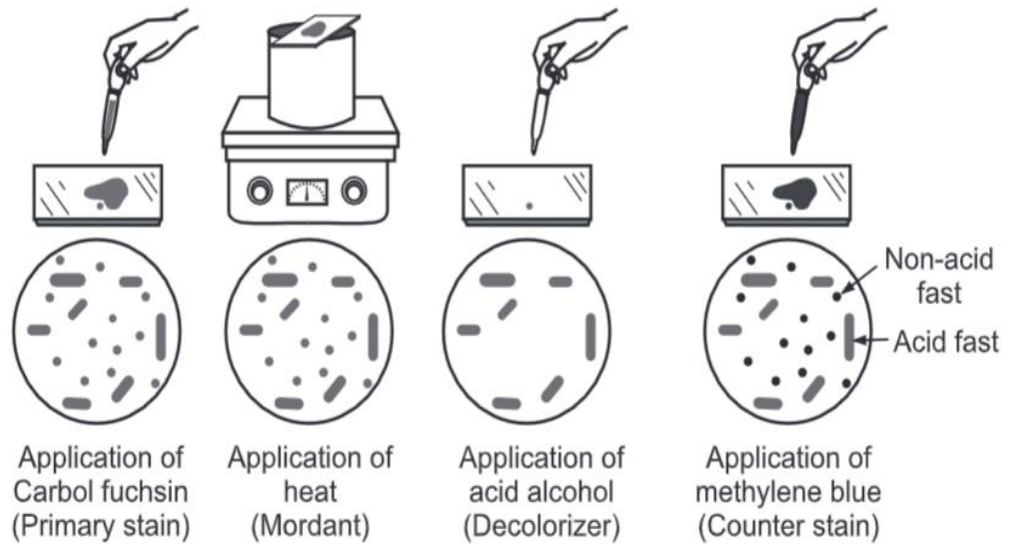
Se debe considerar que la especificidad de la baciloscopia para micobacterias, en muestras tales como orina o heces, no es buena. Solicitándose un cultivo con tipificación (36).

Con respecto a la técnica:

Se ve fundamentada en la propiedad de las micobacterias en unir a su pared celular fucsina fenicada y retenerlas frente la actividad de decolorantes como la mezcla de ácido y alcohol. La explicación a este fenómeno se debe a que la pared posee un alto contenido de lípidos, en especial los ácidos micólicos. Esto permite reconocer los BAAR (22).

El procedimiento se basa en hacer un frotis de la muestra en una lámina portaobjetos y se lleva a cabo una tinción con carbolfucsina fenicada, se calienta ligeramente para solubilizar los lípidos y otros ácidos grasos presentes en la pared celular; el paso siguiente es enfriar con agua y con ello se lograra obtener que los componentes vuelvan a solidificarse, soportando así la acción abrasiva del alcohol-acido que se utiliza para decolorar hasta poder observar una coloración rosado suave, en donde el azul de metileno al 1% se usara como contratinción. Se

lava con agua destilada, se seca y se observa en un microscopio añadiendo una gota de aceite de inmersión y se podrá visualizar el bacilo de Koch que se verá como pequeños bastones curvados de color rojo sobre fondo de tono azulado (22).



Pasos de Tincion Ziehl-Neelsen

Fuente: Acid Fast Staining: Principle, Procedure and Examples [En internet].

Disponible en: <https://biologyease.com/acid-fast-staining/> (23)

- c) **Cultivos:** Es la única prueba diagnóstica segura para la tuberculosis, demostrando alta sensibilidad, ya que bastan pocos cientos de bacilos por milímetro para que dé por resultado positivo, lo que permite diagnosticar la enfermedad en fases iniciales o tempranas y en codificaciones bajas (47).

En el siguiente cuadro se describe el tipo de tuberculosis y la muestra requerida para realizar el cultivo:

TABLA 1. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN TUBERCULOSIS; LO CONVENCIONAL Y LOS AVANCES TECNOLÓGICOS EN EL SIGLO XXI.

Fuente: Rev. Méd. La Paz [Internet]. 2015 [Disponible en:
http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582015000100011&lng=es. (24).

TIPO DE TUBERCULOSIS	MUESTRA A CULTIVAR
MENINGEA	Líquido Cefalorraquídeo (LCR)
RENAL	Orina (3 muestras de orina seriadas tomadas de la primera orina de la mañana)
PERITONEAL	Líquido peritoneal o ascítico, biopsia peritoneal
GANGLIONAR	Secreción y biopsia de ganglio conservada en agua destilada estéril o solución fisiológica (NO FORMOL)
OSTEOARTICULAR	Líquido sinovial, tejido óseo
PLEURAL	Líquido pleural, fragmento de pleura
MILIAR	Heces, biopsia de tejido intestinal
INTESTINAL	Contenido gástrico, esputo, orina, médula ósea, líquido Cefalorraquídeo
GENITAL	Biopsia testicular, de endometrio o de trompas de falopio
COINFECCIÓN VIH	Hemocultivo en caso de SIDA con recuento de CD4 menor a 200

Estos cultivos tienden a demorar entre 4 a 8 semanas; debido a que las micobacterias crecen de manera más lenta en comparación a otras bacterias (de 20 y 100 veces); ya sea utilizando cultivos especiales como cultivos en laminas o cultivos líquidos; la demora mínima será de unas cuatro semanas. Estos cultivos tienen como ventaja poder saber la sensibilidad-resistencia de las cepas y por ende son el mejor método para medir la respuesta a la quimioterapia. En tuberculosis pulmonar los componentes específicos son los cultivos y el frotis del esputo, en caso de la tuberculosis extrapulmonar el diagnóstico es más complicado debido a la escasez de bacilos (24).

- d) Reacción en cadena de polimerasa (PCR):** Método de ampliación y prueba específica de ADN contra ARN 16S ribosomal de diferentes especies de micobacterias, se usan como pruebas adicionales que van a facilitar la detección rápida de micobacterias en los medios de cultivo, ya que resultan positivos antes

del examen microscópico, y es más rápida en cuanto a la identificación de las diferentes especies de micobacterias presentes en los cultivos positivos (47). Se considera un método promisorio, aunque requiere de estandarización y validación para su uso (25).

1.9. Tratamiento

El tratamiento de pacientes que padecen tuberculosis plantea diversos retos debido a que existen poblaciones de bacilos de *Mycobacterium tuberculosis* diversos en función a su alojamiento y actividad metabólica. Los bacilos que se ubican en las cavidades pulmonares tienen la característica de proliferarse de manera activa en un ambiente aerobio. Los bacilos presentes en el interior de los macrófagos, lo hacen en un ambiente microaerófilo que induce la latencia, y por último existen otro grupo de bacilos que se encuentren dentro del caseum que tiene solo ocasionalmente un ciclo de replicación (crecimiento intermitente). Estos bacilos a su vez se multiplican en tejidos, en donde antibióticos pueden cumplir su función eficazmente o encontrarse en cavidades pulmonares, pues entre otros donde la penetración sea difícil. La resistencia natural que poseen estas micobacterias debido a los lípidos, proteínas y polisacáridos le confieren resistencia a los antibacterianos. Cabe resaltar que es necesaria la terapia combinada puesto que la monoterapia engendrara poblaciones que sean resistente y por ende al posible fracaso en el tratamiento (26).

El tratamiento antituberculoso se basa en un esquema terapéutico que se encuentra formado por cuatro antibióticos de primera línea que siguen los lineamientos de la OMS. La tasa de éxito del tratamiento se fundamenta en la asociación de estos medicamentos y en su larga duración, para que puedan actuar frente a las dos poblaciones bacilares que presenta la patología (26).

Los medicamentos que conforman la primera línea para combatir esta enfermedad son Isoniazida, rifampicina, pirazinamida con su actividad bactericida (capacidad para eliminar grandes cantidades de bacilos que se metabolizan activamente) y etambutol el cual es bacteriostático (48). También encontramos fármacos de segunda línea como las quinolonas, Etionamida, kanamicina, rifabutina, protionamida con actividad bactericida y los macrólidos, cicloserina con su actividad bacteriostática.

El plan de dosificación consta de dos fases: la inicial e intensa. La primera mencionada es diaria pero corta y la segunda es menos intensa, pero con más duración (26).

2. FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LINEA

2.1. ISONIAZIDA (H/INH)

Es la hidrazida del ácido isonicotínico. Se considera el fármaco antituberculoso más ampliamente usado (27).

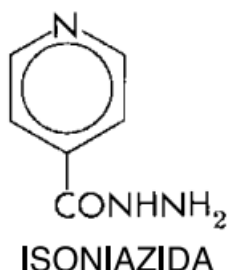


Figura 4: pyridine-4-carbohydrazide

Fuente: Brunton LL. Goodman & Gilman. Decimotercera ed. (27)

- a) **Farmacodinamia:** La isoniazida es un profármaco que ingresa a los bacilos por difusión pasiva. Este fármaco no es directamente tóxico al bacilo ya que debe ser activado a su forma tóxica dentro del bacilo por el gen KatG, una catalasa-peroxidasa multifuncional y esta cataliza la producción de la isoniazida de un radical isonicotinoilo que va a interactuar con el NAD y NADP micobacteriano produciendo de esa forma una docena de aductos. La inhibición de las enzimas inhibe la síntesis del ácido micólico, que forma parte fundamental de la pared celular micobacteriana, lo que lleva a la muerte de la bacteria (27).

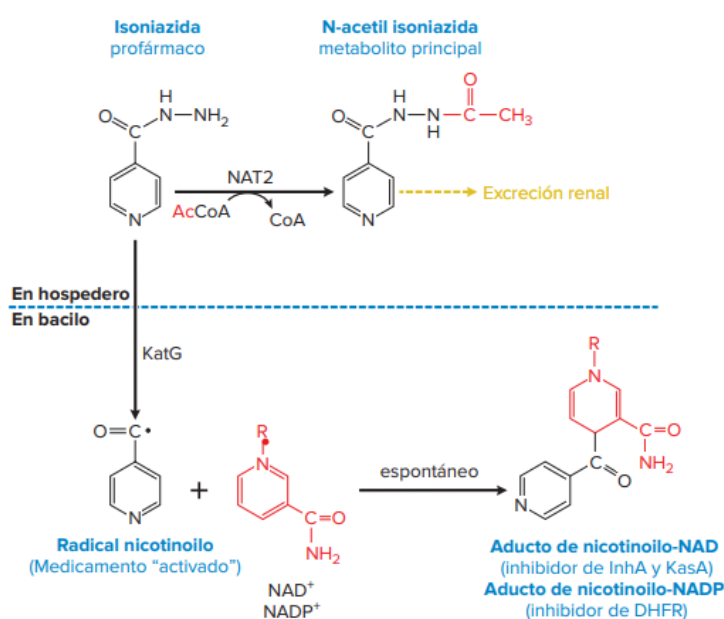


Figura 5: Metabolismo y activación de isoniazida

Fuente: Brunton LL. Goodman & Gilman. Decimotercera ed. (27).

- b) Farmacocinética:** Este fármaco se administra casi siempre por vía oral, aunque también puede ser administrada por vía intramuscular. Luego de la administración oral, este fármaco se absorbe rápidamente, logrando alcanzar los máximos niveles séricos 1-2 horas después. Su absorción se ve reducida frente a la ingesta de alimentos. La distribución se da de forma eficaz a todos los tejidos y órganos penetrando a través de meninges inflamadas alcanzando niveles terapéuticos en el LCR. También atraviesa la placenta y se distribuye en la leche materna. Su metabolización se realiza en el hígado y es a través de la acetilación, ocasionando metabolitos inactivos. Su semi vida de eliminación es de 1 a 4 horas, y es una relación directa si el paciente es un acetilador rápido o lento. Sin embargo, la semivida no afecta su eficacia cuando se administra dosis única al día. El 75% del fármaco se excreta en la orina en su forma inalterada y en metabolitos, mientras que otros medios de eliminación son las heces, saliva y esputo (28).
- c) Dosis:** En cuanto a la dosificación diaria usada con mayor frecuencia es de 5mg/kg no debiendo exceder el máximo que es de 300 mg; siendo las dosis oral e intramuscular idénticas. Puede además proporcionarse en dos fracciones. En pacientes que tienen una gravedad notoria se utiliza dosis de 10 a 20 mg/kg llegando a un máximo de 600 mg, aunque no se ha evidenciado que el régimen mencionado muestre más eficacia. En pacientes pediátricos la dosis es de 10 a 20 mg/kg/día (26).
- d) Efectos adversos:** El efecto secundario más notorio de este fármaco es la hepatitis que tiene una incidencia de hasta el 2.1% de los pacientes, se observa un aumento transitorio de bilirrubina y de las transaminasas séricas, este aumento se observa en las primeras semanas de tratamiento. Esta lesión hepática se ve relacionada con el metabolismo del medicamento por la formación de hidracina que es un metabolito de la acetilación, pudiéndose transformar en un acetilante toxico. El daño es raro en pacientes menores de 20 años, aunque la incidencia aumentara de manera proporcional a la edad, personas que presenten daño hepático previo o personas que tengan ingesta de alcohol (26).

Otro efecto adverso, es la neuropatía periférica que tiene una incidencia del 2% de pacientes que reciben isoniazida en su dosis de 5mg/kg y que no reciben piridoxina conjuntamente, lo que se atribuye a que INH interfiere en el metabolismo de la vitamina B6. La neuropatía tiene mayor incidencia en pacientes que son

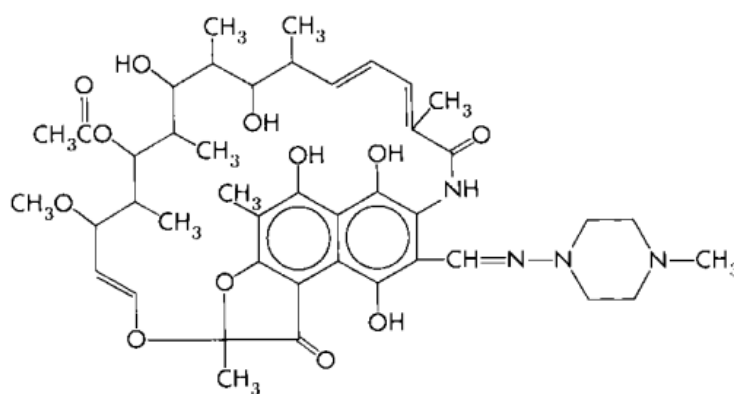
considerados acetiladores lentos o que padecen de una enfermedad concomitante como la diabetes mellitus, anemia o una desnutrición grave. Además, el fármaco puede desencadenar atrofia, neuritis óptica, convulsiones, estupor, mareos, parestesias (26).

En una mínima proporción, se ha informado que INH puede producir lesiones cutáneas como erupciones priginosas, eritematosas y en cuanto a reacciones hematológicas causar eosinofilia, agranulocitosis y trombocitopenia (26).

- e) **Interacciones medicamentosas:** INH es un inhibidor potencial de CYP2C19 y CYP3A por lo que incrementa la toxicidad y los niveles séricos de etosuximida, carbamazepina, hidantoinas. Además, los corticoesteroides incrementan el metabolismo de INH. El consumo de alcohol y la administración conjunta con rifampicina aumentara la hepatotoxicidad (26).

2.2. RIFAMPICINA (R/AMP)

Es un medicamento perteneciente a grupo de los antibióticos macrólidos complejos, producidos por el *Streptomyces mediterranei* y derivado semisintético de la rifamicina B. Es un antibiótico que tiene acción frente a una amplia gama de bacterias patógenas (27).



RIFAMPICINA

Figura 6: (7S,9E,11S,12R,13S,14R,15R,16R,17S,18S,19E,21Z)-2,15,17,27,29-pentahidroxi-11-metoxi-3,7,12,14,16,18,22-heptametil-26-[(1E)-[(4-metilpiperazin-1-yl)imino]metil]-6,23-dioxo-8,30-dioxa-24-azatetracilo[23.3.1.1⁴,7,0⁵,2⁸]triaconta-1(29),2,4,9,19,21,25,27-octaen-13-il acetato

Fuente: Brunton LL. Goodman & Gilman. Decimotercera ed. (27).

- a) **Farmacodinamia:** La rifampicina inhibe a la polimerasa de RNA dependiente de DNA de la micobacteria y de otros microorganismos, para lograr la formación del complejo enzima-fármaco estable que suprime la formación de la cadena (mas no su elongación) en la síntesis de RNA. El sitio de acción de la rifampicina es le subunidad β de este complejo, aunque solo se ligue a la holoenzima. La polimerasa de RNA de diferentes células eucariotas no se logran ligar a la rifampicina; lo que significa que no hay alteración de la síntesis de RNA en células eucariotas. Este fármaco es bactericida tanto en microorganismos intracelulares como extracelulares (28).
- b) **Farmacocinética:** La rifampicina presenta una óptima absorción por vía oral debido a que no es interferida por alimentos logrando alcanzar cifras máximas en el plasma luego de un periodo de 2 a 4 horas posterior a su ingesta. Se une a proteínas plasmáticas en un 90% y logra penetrar en todos los tejidos y líquidos del organismo otorgándole un color naranja a la orina, lagrimas, heces entre otros. No logra atravesar la BHC en personas normales (28).
- Su metabolización se lleva a cabo en el hígado por medio de desacetilación. Este derivado desacetilado conserva en su totalidad toda la actividad antibacteriana. Su vida media varia de 1.5 a 5 horas y se ve aumentada en caso que el paciente presente alguna disfunción hepática. Su excreción se renal y por medio de las heces en un 30% y 65% respectivamente (28).
- c) **Dosis:** En pacientes adultos y en pediátricos la dosis es de 10mg/kg/dia. La dosis diaria y estándar es de 600 mg y debe ser administrada una hora o dos horas después de una comida (26).
- d) **Efectos adversos:** En cuanto a las reacciones leves se pueden observar en primer lugar las gastrointestinales que van desde vómitos, náuseas, diarrea hasta cólicos abdominales y molestias epigástricas, la presencia de estos síntomas hace que se interrumpa el esquema terapéutico. Como en su totalidad de drogas antituberculosas puede producir rash cutáneo. Produce efectos más severos en el hígado, como una hepatitis toxica. Inicialmente se eleva los niveles de bilirrubina, fosfatasa alcalina y las transaminasas. Se observa además la ictericia transitoria la cual desaparece al suspender la administración del fármaco. Los pacientes susceptibles a este tipo de

reacción adversa son aquellos que presentan una hepatitis previa, desnutrición severa, edad avanzada o tengas hábitos nocivos como la ingesta de alcohol (27).

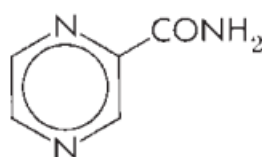
Se han descrito algunos otros efectos adversos a nivel hematológico (anemia, leucopenia transitoria y purpura trombocitopenia) además de aparecer un cuadro gripal que se ve caracterizado por escalofríos, cefalea, fiebre, artralgias y mialgias siendo esta reacción frecuente cuando se trata de una administración intermitente y dosis altas de rifampicina (27).

- e) **Interacciones medicamentosas:** La rifampicina es un inductor potente de citocromo P450, lo que quiere decir que su administración reduce la semivida de varios compuestos, incluyendo los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos y de proteasas de VIH, quinidina, propanolol, verapamilo, ciclosporina, corticoesteroides, anticoagulantes orales, teofilina, barbitúricos, halotano, anticonceptivos orales, sulfonilureas, enalapril y β -bloqueantes (26).

En cuanto al ritanovir incrementara las concentraciones de los metabolitos del fármaco en cuestión (26).

2.3 PIRAZINAMIDA (Z/PZA)

Análogo de la pirazina sintética de la nicotinamida. Se conoce por otros nombres como pirazinacarboxamida, ácido pirazinoico, pirazina carboxilamida. Es bactericida (27).



PIRAZINAMIDA

Figura 7: Pirazinamida

Fuente: Brunton LL. Goodman & Gilman. Decimotercera ed. (27).

- a) **Farmacodinamia:** La PZA logra su activación en medio ambiente con pH ácido, sobre bacilos intracelulares. Las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* tienden a excretar una enzima llamada pirazinamidasa que es la encargada de convertir la pirazinamida en ácido pirazinoico. Este metabolito se cree que es el encargado de

la actividad de la pirazinamida puesto que se realizaron estudios “in vitro” que probaron que el ácido pirazinoico reduce o disminuye el pH a un nivel que impide el crecimiento de la bacteria tuberculosa. Este fármaco presenta acción bacteriostática y bactericida y esto dependerá directamente de la susceptibilidad del microorganismo y las concentraciones que alcance en el lugar infectado. PZA es mucho más eficaz en los primeros estadios de la enfermedad, y esto se debe a la poca cantidad de macrófagos existentes en los primeros estadios de infección (28).

- b) **Farmacocinética:** Su administración se da por vía oral, absorbiéndose de manera rápida y satisfactoria en las vías gastrointestinales. Su distribución se da a nivel sistémico es decir en todo el cuerpo llegando incluso al sistema nervioso central, hígado y pulmones. Penetra en el líquido cefalorraquídeo de forma idónea. La administración de PZA de 500 mg produce concentraciones plasmáticas de 9 a 12 $\mu\text{g/ml}$ en el lapso de dos horas y de 7 $\mu\text{g/ml}$ a las ocho horas. Su semivida es de 9 a 10 horas en pacientes que no presentes patologías a nivel renal o que tengan función renal normal. Este fármaco se excreta por vía renal mediante filtración glomerular, esta se hidroliza hasta generar el ácido pirazinoico, que se va a hidrolizar a 5-hidroxi pirazinoico, que es el principal producto de excreción (28).
- c) **Dosis:** La PZA se administra en dosis oral de 35 mg/kg (rango 30-40 mg/kg/día). Siendo la dosis diaria 1500 mg (27).
- d) **Efectos adversos:** La lesión hepática constituye el efecto secundario más grave. Cuando se administra una dosificación de 40-50 mg/kg por vía oral, cerca de un 15% de pacientes presentan síntomas de enfermedad hepática, la presencia de ictericia en un 2-3% y muerte por necrosis hepática en muy pocas ocasiones. Los regímenes actuales de dosificación son más seguros (15-30 mg/kg/día). Antes de administrarse PZA se somete a los pacientes a estudios en función hepática y estos a su vez deben repetirse de manera periódica y frecuente a lo largo del periodo de tratamiento. Si existe evidencia de daño hepático se procede a interrumpir la terapia. En la mayoría de pacientes PZA inhibe la excreción de urato, lo que resulta en hiperuricemia, lo que puede producir episodios de gota. Otros efectos documentados en cuanto a la administración de PZA son náuseas, vómitos, anorexia, artralgias, malestar general, fiebre, disuria. No se ha evidenciado que tenga efectos teratogénicos (26).

- e) **Interacciones medicamentosas:** Actúa de manera antagonista frente a los efectos uricosúricos de la sulfinpirazona, alopurinol y probenecid, no se recomienda administrar de forma conjunta con los fármacos mencionados (26).

Afecta el control de glucosa en pacientes que son tratados con antidiabéticos orales. Se recomienda controles de la glucemia (26).

La PZA administrada de manera concomitante con la ciclosporina deberá ser vigilada ya que el antituberculoso reduce el aclaramiento de la ciclosporina, aumentando sus reacciones adversas (27).

La pirazinamida interfiere de forma marcada los test de análisis de cuerpos cetónicos en la orina produciendo una coloración rosa parda (26).

2.4. ETAMBUTOL (E/EMB)

Compuesto hidrosoluble, sintético y termoestable (27).

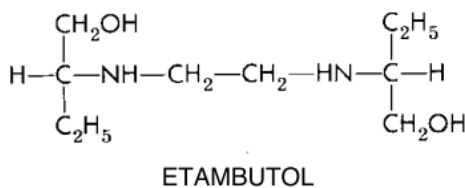


Figura 8: S,S)-2-[2-(1-hidroxybutan-2-ylamino) ethylamino]butan-1-ol

Fuente: Brunton LL. Goodman & Gilman. Decimotercera ed. (27).

- a) **Farmacodinamia:** Todas las cepas de *M. tuberculosis* son sensibles a etambutol, a su vez EMB no tiene efecto alguno en otras bacterias que no pertenezcan al género *Mycobacterium*. Suprime la proliferación en casi su totalidad de los bacilos tuberculosos resistentes a isoniazida (27).

Las micobacterias captan al etambutol con rapidez cuando este se agrega a cultivos que se encuentran en fase de crecimiento exponencial. A pesar de eso, no se encuentra una inhibición relevante de proliferación antes de 24 horas. El etambutol inhibe la arabinosil transferasa III, lo que interrumpe la transferencia de arabinosa en la biosíntesis del arabinogalactano, lo que a su vez detiene el ensamblaje de la pared celular micobacteriana. Las arabinosinil transferasas se codifican por los genes *embAB* (27).

- b) Farmacocinética:** El etambutol tiene una buena absorción en el tubo digestivo en un 75 a 80% cuando se administra por vía oral. El periodo para alcanzar su máxima concentración en el plasma es de dos a cuatro horas posterior a su administración oral y son proporcionales a su dosis. Una dosis de 25 mg/kg produce una concentración plasmática de 2 a 5 $\mu\text{g/ml}$ luego del periodo mencionado. Su semivida es de cuatro horas (28).

Alrededor del 80% del medicamento no se metaboliza en lo absoluto y se excreta por vía renal, es decir se excreta sin modificaciones por la orina, el resto de etambutol (15%) es oxidado por la aldehído deshidrogenasa y se elimina en forma de dos metabolitos, el primero de tipo ácido dicarboxílico y el otro derivado aldehído. Su excreción se da por secreción tubular además de la filtración glomerular (28).

- c) Dosis:** La dosis diaria del clorhidrato de etambutol es de 1200 mg. Siendo la dosis diaria para pacientes adultos de 15 mg/kg/día. Algunos esquemas terapéuticos se basan en la administración de 25 mg/kg/día durante un lapso de dos meses y luego reducir la posología a 15 mg/kg/día. No es recomendable utilizar este medicamento en pacientes pediátricos que tienen menos de cinco años, debido a la dificultad de valorar de manera seriada su agudeza visual. Los niños de 6 a 12 años deben recibir 10 mg/kg/día (27).

- d) Efectos adversos:** Se describe la neuritis óptica como el efecto adverso más importante, en la que se disminuye de manera considerable la agudeza visual perdiendo la capacidad de diferenciar entre el color verde y rojo. Su incidencia en pacientes que se les administra este medicamento es directamente proporcional a la dosis, se observa un 15% en pacientes que reciben 50mg/kg/d, en 5% de pacientes que reciben 25 mg/kg/día. La intensidad de este efecto adverso depende de la duración del tratamiento pudiendo ser unilateral o bilateral. Se recomienda medir de forma frecuente la agudeza visual y la discriminación del rojo y verde, luego esta medición se realiza de forma periódica (28).

Se documentaron otros efectos adversos menos frecuentes entre los que tenemos dolor abdominal, cefalalgias, mareos, desorientación, prurito y posibles alucinaciones (26).

Entre los infrecuentes tenemos la leucopenia y la anafilaxia (28).

- e) **Interacciones medicamentosas:** Se determino que las sales de aluminio reducen la extensión de la absorción del etambutol, se aconseja esperar un lapso de 4 horas después de la administración de un preparado que contenga aluminio y el medicamento en cuestión.

El EMB puede reducir la eficacia de la inmunización con la vacuna BCG (vacuna a base del bacilo Calmette-Guerin) (28).

2.5. Esquema de tratamiento con fármacos antituberculosos de primera línea

Según la Norma Técnica de Salud N°104-minsa/DGSP-V01 “Norma técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis”, la nomenclatura del esquema utilizado para tratar la tuberculosis sensible es: (29)

2RHZE/4R³H³

En donde los numero delante de las siglas indican los meses que durara el tratamiento. Las siglas indican los medicamentos utilizados: R = Rifampicina; H= Isoniazida; Z=Pirazinamida; E= Etambutol. Por ultimo los subíndices indica el número de veces por semana que se recibirá el fármaco, su ausencia indica que se administra diariamente (29).

Tabla 2. Esquema de tratamiento de tuberculosis sensible.

Fuente: Norma técnica de Salud N°104-minsa/DGSP-V01 (29).

FASE	TIEMPO DE DURACION	FRECUENCIA	FARMACOS Y DOSIFICACION	TOTAL, POR PACIENTE
1	2 meses (50 dosis)	Diario, exceptuando domingos y feriados	AMP x 300 mg: 2 capsulas INH x 100 mg: 3 tabletas PZA x 500 mg: 3 tabletas EMB x 400mg: 3 tabletas	Sumatoria de ambas fases: R x 300 mg 208 capsulas H x 100 mg 636 tabletas Z x 500 mg 150 tabletas
2	4 meses (54 dosis)	Tres veces a la semana	AMP x 300 mg: 2 capsulas INH x 100 mg: 9 tabletas	E x 400 mg 150 tabletas

En cuanto a la dosis recomendada de los fármacos antituberculosos de primera línea según la Norma técnica de Salud N°104-minsa/DGSP-V01, se representa en el siguiente cuadro:²⁹

Tabla 3: Dosificación de fármacos antituberculosos de primera línea.

Fuente: Norma técnica de Salud N°104-minsa/DGSP-V01 (29).

Medicamentos	Sigla	Dosificación al día	Dosis máxima
Isoniazida	H	5 mg/kg	300 mg/día
Rifampicina	R	10 mg/kg	600 mg/día
Pirazinamida	Z	25 mg/kg	1500 mg/día
Etambutol	E	20 mg/kg	1200 mg/día

3. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

3.1. Definición:

Según la Organización Mundial de la Salud, una reacción adversa es una respuesta perjudicial, nociva y no intencionada, que tiene lugar a dosis terapéuticas cuando se administra para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una patología o para cambiar una función fisiológica (1).

Como dicen Montane y Santesmases (2019), las reacciones adversas a medicamentos constituyen una notable casusa de morbimortalidad y elevación de los costes sanitarios. La identificación y prevención de riesgos que se asocian al uso de medicamentos están a cargo de los sistemas de farmacovigilancia, dando énfasis a los fármacos de una comercialización reciente; además detectan señales a partir del registro mundial de RAM y brindan soporte a las decisiones adoptadas por agencias reguladoras de diversos países (30).

3.2. Clasificación:

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, mediante su Programa Internacional de Farmacovigilancia, clasifica las reacciones adversas según su gravedad (31).

- **Leves:** Los síntomas y signos son tolerados fácilmente, de corta duración, no interfiere significativamente en la vida normal del paciente, ni prolongan hospitalización.

- **Moderadas:** La reacción obstaculiza la realización habitual de actividades, pudiendo producir hospitalización, ausencias escolares o laborales sin presentar amenaza a la vida del paciente.
- **Graves:** La reacción presentada presenta una amenaza directa a la vida del paciente, pudiendo requerir hospitalización.
- **Letales:** Colaboran de forma directa o indirecta a la muerte del paciente (31).

Según Rawlins y Thompson, clasificaron las reacciones adversas teniendo en cuenta sus mecanismos de producción, logrando definir dos tipos (32).

- **RAM tipo A (Augmented):** Incluyo las sospechas de RAMs originadas por exageración del efecto de un medicamento administrado a dosis habituales y que resulta predecible y evitable a través de un ajuste de dosis de acuerdo a la necesidad y tolerabilidad del paciente (32).
- **RAM tipo B (Bizarre) :** Incluyo las sospechas de RAMs anómalas, que no se esperan a partir de las propiedades farmacológicas del fármaco administrado a las dosis habituales, se manifiesta como un cambio cualitativo en la respuesta del paciente al fármaco y se puede deber a variantes inmunoalérgicas o farmacogenéticas del paciente, resultando ser impredecibles y difíciles de evitar (32).

Edwards y Aronson categorizan las reacciones adversas en seis tipos (33).

- **Tipo A:** Aumentadas, teniendo por características que es común, presenta una baja mortalidad y está vinculada con el efecto farmacológico.
- **Tipo B:** Bizarre, las cuales son poco comunes, no tiene relación con el efecto farmacológica y presenta una alta tasa de mortalidad.
- **Tipo C:** Crónicas, son poco comunes y se vincula a las dosis acumuladas.
- **Tipo D:** Retardadas, son poco habituales y parece comenzar algún tiempo después del uso.

- **Tipo E:** Fin de uso, son poco comunes y comienza poco tiempo después de retirar el fármaco.
- **Tipo F:** Failure, son comunes, causada por interacciones con otros fármacos (33).

Según su incidencia:

- **Desconocidas:** Sospechas de RAMs que no se encuentran documentadas o reportadas en literatura
- **Muy raras:** Sospechas de RAMs que inciden en una proporción inferior a 0.01%
- **Raras:** Sospechas de RAMs que inciden en una proporción mayor o igual al 0.01% e inferior al 0.1%
- **Infrecuentes:** Sospechas de RAMs que inciden en proporción mayor o igual al 0.1% y menor a 1%
- **Frecuentes:** Sospechas de RAMs que inciden en proporción mayor o igual al 1% e inferior al 10%
- **Muy frecuentes:** sospechas de RAMs que inciden en proporción mayor o igual al 10% (34).

Según el grado de conocimiento de la RAM:

- **Conocida:** se explica por su perfil farmacológico, de la que existen estudios epidemiológicos válidos o antecedentes bibliográficos conocidos.
- **Poco conocida:** hay referencias bibliográficas ocasionales a su existencia y no existe aparente relación con el mecanismo de acción del medicamento.
- **Desconocida:** no existe referencia y no se explica por el perfil farmacológico.
- **Contraria al mecanismo de acción:** y además no descrita (35).

4. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

4.1. A nivel local

Título: Evaluación de las características de reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFAs) en pacientes hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa, 2011 – 2012

Autor: PARI ATAMARI, Darwin Henry

Resumen: “La población de estudio fue de 56 pacientes según criterios de inclusión, la frecuencia de RAFAs, en hospitalización del servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa, en el periodo 2011 – 2012, fue de 28 casos por año. Existe predominio de RAFA en el sexo masculino (66.07%) y en personas jóvenes entre los 15 y 34 años en un 69.64%, cuyo principal factor de riesgo es la desnutrición con 41.17%.

Las características clínicas de los pacientes con RAFA, mostraron que dentro de los sistemas afectados predomina el sistema tegumentario con 67,85% de aparición temprana en la primera semana en 48.22% y dentro de los fármacos causantes de RAFA, la pirazinamida es la que predomina con un 62,50%, observándose buena tolerancia al tratamiento luego del reto y/o desensibilización, lográndose continuar con el esquema de tratamiento (67,85%) y los pacientes son dados de alta sin secuelas en su gran mayoría (80,35%)” (36).

4.2. A nivel nacional

Título: Identificación de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes atendidos en el centro de salud baños del Inca – Cajamarca, agosto 2018 - agosto 2021

Autor: SANCHEZ GARAY, Roxana y VAZQUEZ RIVASPLATA, Víctor

Resumen: “El estudio es de tipo observacional, descriptiva, retrospectivo y de corte transversal, donde se recolecto datos sociodemográficos, el diagnostico de TBC según localización, esquema de tratamiento iniciado y tratamiento previo o nuevo de 23 historias

clínicas de pacientes diagnosticados con tuberculosis. En el centro de salud Baños del Inca, Puesto de Salud Santa Bárbara, Puesto de Salud Otuzco y en el Puesto de Salud Namora durante el periodo 2018 – 2021, el 52% fueron del sexo femenino y el 48% del sexo masculino; el 22% tenían edades entre 21 – 30 años, el 17% tenían edades entre 10 – 20 años y 51 – 60 años, el 13% tenían edades entre 31 – 40 años y 71 – 80 años y, por último, el 9% tenían edades entre 41 – 50 años y 61 – 70 años respectivamente.

Los resultados mostraron que el 48% de pacientes tuvo el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y el 52% tuberculosis extrapulmonar; de las cuales el 65% presentó RAFA, siendo trastornos gastrointestinales(34%) y, trastornos de la piel y tejidos (33%) las RAFA con mayor incidencia; el 67% de la RAFA encontradas fueron moderadas, seguido del 20% leves y un 13% graves; además, el 50% se clasificaron como condicional y el 50% como probable, y el 100% de las RAFA no fueron notificadas” (37).

Título: Caracterización de las RAM's en pacientes con tratamiento en tuberculosis del servicio de infectología del Hospital Regional Clínico docente Daniel Alcides Carrión, 2018.

Autor: PALOMINO LAIMES, Yaritza

Resumen: “El presente estudio es de tipo observacional, básico, retrospectivo y transversal, de nivel descriptivo, con diseño no experimental (descriptivo simple), cuya población estuvo constituida por 201 historias clínicas, de las cuales se trabajó con una muestra de 165 historias clínicas que cumplieron los criterios de inclusión, escogidas mediante muestreo exhaustivo. Se empleó la técnica observacional basada en la revisión documental y una ficha de recolección de datos, validada por juicio de expertos, cuya información se organizó y procesó con el Software estadístico Microsoft Excel 2013. Al finalizar el estudio se encontró 82,09% de reacciones adversas medicamentosas, con mayores índices entre 41 a 60 años y de sexo masculino (63,03%). El 79,39% de reacciones adversas medicamentosas se manifestó frente a rifampicina, siendo más frecuentes las de tipo leve (97,58%), con mayores manifestaciones clínicas como intolerancia digestiva (44,85%), seguidas de estreñimiento (13,94%) y fiebres (12,72%)” (38).

Título: Factores asociados a reacción adversa medicamentosa en pacientes sometidos a tratamiento antituberculoso.

Autor: FAUSTINO RIMAC, Víctor Raúl

Resumen: “ Para el desarrollo de este estudio se revisaron las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de TBC Pulmonar atendidos del Hospital Regional de Pucallpa durante el periodo 2011-2013, de estas 37 cumplen con los criterios de selección, las cuales constituirán en su 100% la muestra. Los resultados permitieron concluir que los factores asociados considerados en la presente investigación se relacionan significativamente con las Reacciones Adversas Medicamentosas que se presentan en estos pacientes ya que se observó la mayor prevalencia del sexo masculino representado por 22 (41%) casos frente a 15 (41%) de mujeres. Con respecto a la edad prevalecen las edades entre 46 a más años con 14 (88%) casos seguido del grupo etario entre los 15-25 años con 12 (32%), luego el grupo entre los 26-35 años con 6 (16%) y por último los de 36 a 45 años con 5 (14%). Con respecto al estado nutricional prevalecen los que se encuentran con estado nutricional normal con 27 (73%) casos seguido de los que presentan desnutrición con 6 (16%), y por último los que presentan sobre peso con 4 (11%), respecto los hábitos nocivos prevalecen los que no presentan hábitos nocivos con 36 (97%) casos frente a los que sí tienen con 1 (3%) caso. Respecto a las enfermedades concomitantes prevalecen los que no tienen con 27 (73%) frente a los que tienen con 10 (27%)” (39).

Título: Caracterización de reacciones adversas a Fármacos antituberculosos en pacientes de un Hospital de EsSalud de Lima, septiembre – diciembre 2019

Autor: ASMAT AGUIRRE, Elena

Resumen: “Para lo correspondiente a la recolección de datos se usó la hoja amarilla de reportes de RAMs y se realizaron gráficos descriptivos. Como resultados se obtuvieron que el 53% de pacientes del sexo masculino presentaron (RAFAs), el 26.47% se

encontraba en el rango de edad de los 56 a 65 años, siendo los trastornos gastrointestinales la RAM más observada en el 37 % de pacientes, la combinación de primera línea (Rifampicina + etambutol+ pirazinamida+ isoniacida) se asoció en un 20.59 % y las reacciones adversas fueron leves en un 65 %. Se concluye del trabajo de investigación que según la clasificación de Rawlins y Thompson las RAMs más frecuentes fueron del tipo A (76.7%)” (40).

4.3. A nivel internacional

Título: Evaluation of adverse reactions induced by anti-tuberculosis drugs in hospital Pulau Pinang.

Autor: CHEAH MENG Fei, HADZLIANA Zainal y IRFHAN ALI Hyder

Resumen: “El presente estudio fue transversal y con una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes ambulatorios, siendo la población de estudio los pacientes con diagnóstico reciente de TBP entre todo el periodo anual de 2015, pacientes que estaban tomando tratamiento de primera línea (Pirazinamida – Etambutol – Rifampicina – Isoniacida) y pacientes mayores de edad. Se detectó un total de 91 casos, de los 210 pacientes incluidos en el estudio, con 75 pacientes (35.7%) que experimentaron al menos una RAM. Las reacciones adversas más frecuentes fueron las cutáneas (21%), hepatitis inducida por fármacos (7.1%), debido a la elevación asintomática de transaminasas séricas y los trastornos gastrointestinales (4.8%) tales como náuseas, vómitos, distensión abdominal, pérdida de apetito y gastritis. Siendo la pirazinamida el agente causal más frecuente. Además de todos los datos demográficos y características clínicas, solo el sexo resultó tener una relación significativa con el desarrollo de RAM, siendo el sexo femenino el que presentaba mayor tendencia a desarrollar una reacción adversa. Entre los posibles mecanismos que lo explican se incluyen las fluctuaciones hormonales durante toda la etapa de vida, como en el embarazo y la menarquia que modifican la respuesta a los fármacos. Se concluyó que la incidencia de RAM en el estudio fue alta. Por lo que es de suma importancia identificar los factores de riesgo de RAM teniendo una atención especial por los pacientes que inician un tratamiento antituberculoso” (41).

Título: Prevalence of adverse drug reaction with first-line drugs among patients treated for pulmonary tuberculosis.

Autor: SINGH Abhjeet, PRASAD Rajendra, BALASUBRAMANIAN Viswesvaran, GUPTA Nikhil, GUPTA Pawan

Resumen: “Durante el desarrollo del estudio se denotan algunos de las principales reacciones adversas a los antituberculosos teniendo como punto de partida los RAM gastrointestinales, siendo las más frecuentes con una gravedad leve como náuseas y vómitos hasta complicaciones mortales. La hepatotoxicidad oscila entre el 2% y el 39% en diversos países, siendo de mayor incidencia en la subpoblación de la India en comparación a la población occidental. Cuando se utilizó Isoniazida en combinación con Rifampicina, se observó una incidencia de hepatitis del 2.7%. La pirazinamida es el fármaco más hepatotóxico. Otro aspecto que se denota es la artralgia siendo la pirazinamida y el etambutol los fármacos antituberculosos de los que se ha descrito que inducen hiperuricemia en pacientes que no padecen gota, lo que consecuentemente produce la artralgia. En las RAMs cutáneas se describe a la pirazinamida como el principal fármaco que produce reacciones como la erupción maculopapular, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa y síndrome de DRESS. Siendo la estreptomicina con un porcentaje del 1.45% el segundo fármaco que produce estas reacciones. Por último, se menciona la ototoxicidad siendo la estreptomicina la que afecta predominantemente al sistema vestibular. Notificándose que se ha encontrado perdidas auditivas en niños de madres tuberculosas tratadas con estreptomicina durante el embarazo. Se concluyo que el tratamiento de la tuberculosis puede provocar diversas reacciones adversas. Los diagnósticos precisos y el conocimiento de las propiedades farmacológicas de los medicamentos implicados permitirán a los profesionales adaptar su enfoque a cada caso individual en un futuro próximo” (42).

Título: Adverse reactions to antituberculosis drugs in iranian tuberculosis patients

Autor: ALIASGHAR Farazi, MASOOMEH Sofian, MANSOUREH Jabbariasl, KESHAVARZ Sara.

Resumen: El presente estudio es fue transversal, retrospectivo sobre pacientes con TB que fueron tratados en la provincia de Markazi en Irán. Dentro de los criterios de inclusión de este estudio encontramos a personas que han sido diagnosticas con tuberculosis y que

estén tomando el régimen de medicamentos antituberculosos de primera línea (Isoniacida- etambutol- pirazinamida- rifampicina). De un total de 1240 registros, 940 casos permanecieron elegibles para el estudio.

De los participantes, 463 (49,3%) eran hombres, el 56,8% eran urbanos y el 20,3% eran inmigrantes (afganos). Además, el 3,2% de los pacientes eran casos de retratamiento y el 1,9% de los pacientes eran VIH+. En este estudio los pacientes con tuberculosis pulmonar fueron el 76,4% y el 59,1% de los pacientes tenían más de un mes de retraso en el diagnóstico. Los sistemas de órganos más afectados por las RAM fueron el sistema hepatobiliar (35,7 %), el tracto gastrointestinal (22 %), el sistema musculoesquelético (19,5 %), la piel (15,3 %), el sistema nervioso periférico (3%), ototoxicidad (1,2%), sistema visual (1,1%) y sistema renal (0,9%). En la muestra del estudio, el 94,4% de las reacciones ocurrieron durante los dos primeros meses de tratamiento. Los autores concluyen que el buen manejo del tratamiento activo de la TB incluye el inicio y la finalización de la terapia antituberculosa con complicaciones mínimas, haciendo énfasis en la importancia de desarrollar estrategias para controlar las RAM para lograr mejorar la calidad de vida como para tratar la TB de forma segura (43).



CAPITULO II: MATERIALES Y METODOS

1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación corresponde a un diseño descriptivo y cohorte retrospectivo

2. LUGAR DE INVESTIGACION

La información de la presente investigación, se efectuó basado en los archivos de Historias Clínicas de la unidad de Estrategia sanitaria de Control y Prevención de Tuberculosis del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa, la autorización para la ejecución del presente estudio fue aprobada por la Gerencia Regional de Salud y la dirección del HRHDE, las cuales se muestran en los Anexos 4 y 6 respectivamente.

3. METODOLOGIA

3.1. Población

En el presente estudio se consideró como población a las Historias Clínicas de pacientes hospitalizados en el área de neumología y que reciben tratamiento antituberculoso de primera línea, del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza en el periodo de enero de 2020 a junio del 2023 diagnosticados con tuberculosis.

3.2. Muestra

La muestra está conformada por 195 Historias Clínicas de pacientes que fueron hospitalizados en el área de neumología y que recibieron tratamiento antituberculoso de primera línea, los cuales fueron seleccionados según el muestreo (3.3), basada en criterios de inclusión y exclusión aplicados en la población.

3.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos.
- Pacientes diagnosticados con tuberculosis y que hayan recibido tratamiento antituberculoso de primera línea.
- Pacientes hospitalizados en el área de neumología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza.
- Historias Clínicas que se encuentren en la base de datos del área de archivo del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza

3.2.2. Criterios de Exclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que se encuentren gestando.
- Pacientes con Historias Clínicas incompletas y/o extraviadas.
- Pacientes con Historias Clínicas de periodos pasados al 2020.

3.3. Muestreo

El presente muestreo fue aleatorizado y probabilístico, después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión al universo se procedió a la asignación de un numero correlativo a cada historia clínica incluida, para luego elegir 195 historias, este número fue calculado mediante las siguiente formula de muestreo probabilístico.

$$n = \frac{Z^2 P Q N}{E^2 (N-1) + Z^2 P Q}$$

Donde:

n= Tamaño de muestra buscado

N= Tamaño de la población o Universo

Z= Estadístico para un nivel de confianza de 95% (1.96)

E= Error de estimación máximo aceptado (5%)

P= Proporción de pacientes que podrían presentar RAMs (0.5)

Q= Proporción de pacientes que podrían no presentar RAMs o complemento p (0.5)

3.4. Técnica para la recolección de la información

El documento que fue utilizado para la investigación son las historias clínicas, que se encuentran en archivo central del área de Estadística del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, que corresponden a pacientes hospitalizados en el área de neumología que fueron diagnosticados con tuberculosis y que recibieron tratamiento antituberculoso de primera línea.

Por su naturaleza las historias clínicas se categorizan como fuentes primarias, debido a que en ellas se notifica y se registra los hechos relacionados con el objetivo de la investigación en curso.

3.5. Instrumento de investigación

Para la investigación del presente proyecto se utilizó el instrumento que fue una ficha de recolección de datos que se observa en el anexo 2, en donde se consideró los datos sociodemográficos, datos sobre la tuberculosis diagnosticada, presencia y frecuencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos clasificándolas según su gravedad, sistema afectado y causalidad, por último las comorbilidades presentadas. Dicha ficha fue modificada y adaptada a partir del proyecto de investigación presentado por Sánchez L, y Vázquez V. en su proyecto titulado “Identificación de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes atendidos en el centro de salud Baños del Inca – Cajamarca, agosto 2018 – agosto 2021” para la realización de este proyecto.

3.6. Estrategias para recolección de datos

Para llevar a cabo la recolección de información, se ha procedido de acuerdo a las disposiciones dadas al interior de la Institución de Salud.

Se solicitó los permisos correspondientes, en primera instancia a la Gerencia Regional de Salud, luego de su aprobación, se solicitó el permiso correspondiente al director del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza y al jefe del área de Neumología, adjuntando una copia del proyecto de investigación. Anexo 4 y 5 respectivamente.

Con la aprobación de ambos permisos se coordinó con Estrategia Sanitaria de Control y Prevención de Tuberculosis y con la oficina de archivo del Hospital para la recolección de la información (junio – agosto 2023).

3.7. Ética de la investigación

La presente investigación considera y respeta el derecho que poseen las personas y en particular los pacientes a la discrecionalidad, confidencialidad y reserva de su imagen e identidad.

3.8. Análisis estadístico

Todos los datos obtenidos de la investigación a partir del instrumento utilizado en la presente investigación, fueron estructurados en una matriz de datos, los cuales fueron analizados en el software Microsoft Excel 2019, para representar de manera idónea la información se estructuró en tablas y gráficos; además se utilizó el software SPSS versión 29 para llevar a cabo la prueba estadística.

La prueba estadística que se utilizó fue la prueba de chi cuadrado para poder relacionar variables tales como:

1. Edad y sexo
2. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFAs)

Se admitió un nivel significativo de 0.05 y un nivel de aceptabilidad de 0.95.



CAPITULO III: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. OBTENCION DE LA MUESTRA DE ESTUDIO

De acuerdo con el tipo de muestreo planteado en el anterior capítulo, se procedió a calcular para la obtención de la muestra de estudio. En primer lugar, se seleccionó del universo de historias clínicas de pacientes que hayan recibido tratamiento antituberculoso de primera línea y hayan estado hospitalizados en el área de neumología del Hospital Honorio Delgado, las que reunieron los criterios de inclusión. El número final resultó ser de 394 historias clínicas que cumplieron los criterios de inclusión, siendo considerado como el universo de historias clínicas a partir de este, se procedió a realizar el cálculo reemplazando los valores en la fórmula descrita en el apartado metodológico.

$$n = \frac{(1.96)^2 * (0.5) * (0.5) * 394}{0.05^2 * (394-1) + (1.96)^2 * (0.5) * (0.5)}$$

$$n = 194.75$$

$$n = 195 \text{ (valor final)}$$

El valor final como se observa fue de 195 historias clínicas, las cuales para elegir esta cantidad se procedió a asignar un correlativo a las 394 historias clínicas, cada número correspondía a una historia clínica la cual fue debidamente identificada según su código, luego se procedió a enumerar en trozos de papel del mismo tamaño los 394 números correlativos e introducirlos en una bolsa para el sorteo correspondiente. Uno a uno se eligió las 195 historias clínicas.

2. DESCRIPCION DE LA MUESTRA DE ESTUDIO

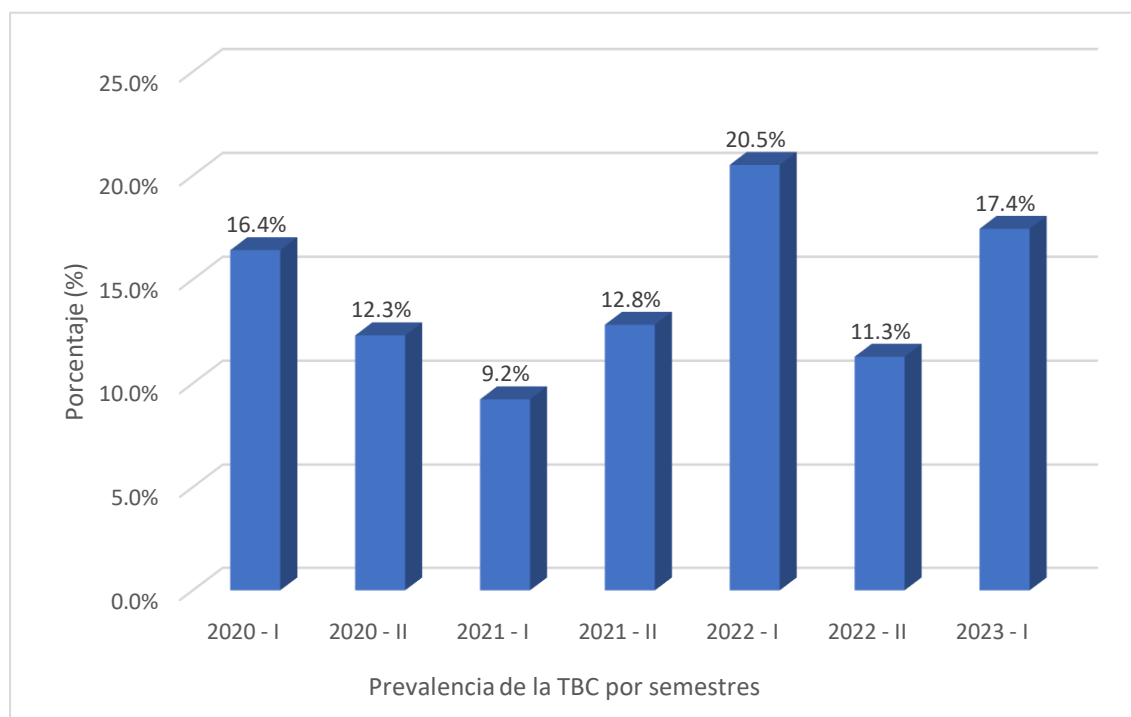
TABLA 4. PREVALENCIA DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES POR SEMESTRES DE ENERO 2020 A JUNIO 2023

Semestre	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado
2020 - I	32	16.4	16.4
2020 - II	24	12.3	28.7
2021 - I	18	9.2	37.9
2021 - II	25	12.8	50.8
2022 - I	40	20.5	71.3
2022 - II	22	11.3	82.6
2023 - I	34	17.4	100.0
TOTAL	195	100.0	

FUENTE: Elaboración Propia

Como se puede observar en la Tabla N°4, de las 195 historias clínicas pertenecientes a pacientes que fueron diagnosticados con tuberculosis y recibieron tratamiento antituberculoso de primera línea del periodo de enero 2020 a junio de 2023. Se dividió el periodo de estudio por semestres para homogenizar la medida de tiempo del presente estudio. El semestre que presentó mayor prevalencia de la enfermedad fue el primer semestre del año 2022, con un total de 40 casos y un porcentaje de 20.5 % y el semestre que presentó una menor prevalencia fue el primer semestre de 2021 con un total de 18 casos y un porcentaje de 9.2% respectivamente.

GRAFICO N° 1. PREVALENCIA DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES POR SEMESTRES DE ENERO 2020 A JUNIO 2023



Fuente: Elaboración Propia

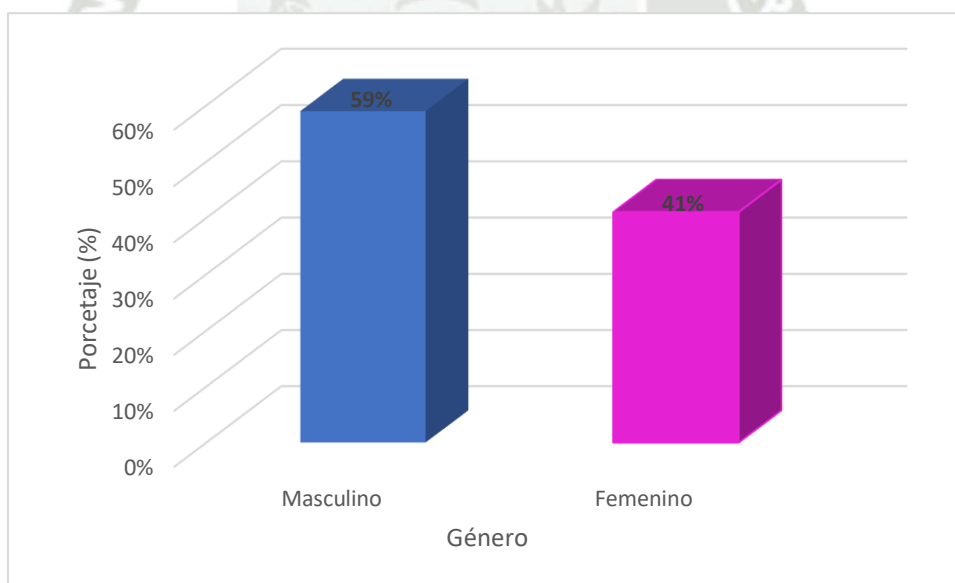


TABLA N°5. GÉNERO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023

Género	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje Acumulado (%)
Masculino	115	59	59
Femenino	80	41	100
TOTAL	195	100	

FUENTE: Elaboración Propia

GRAFICO N°2: GÉNERO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023



Fuente: Elaboración Propia

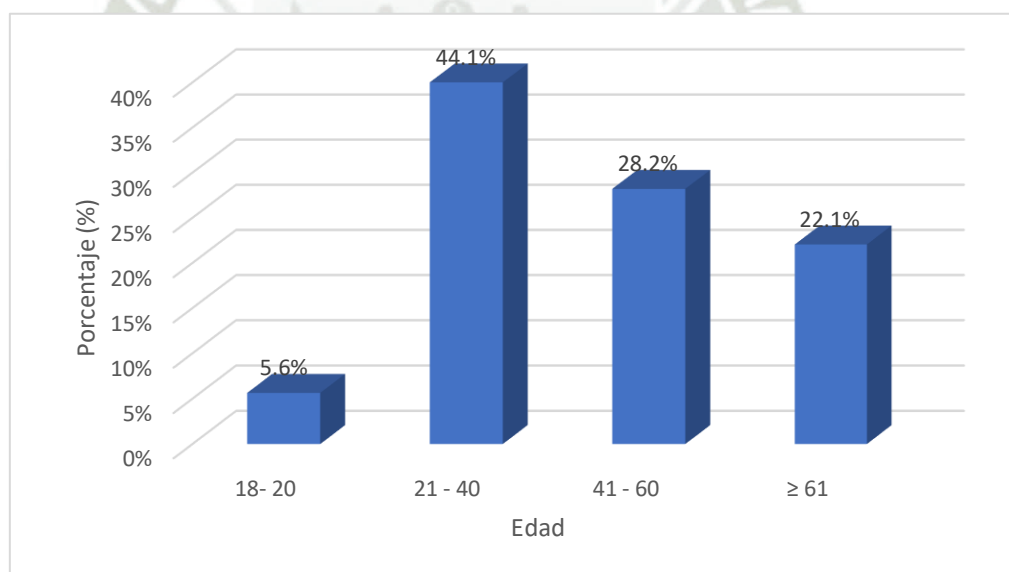
En cuanto al género se observa que el 59% de los pacientes que fueron diagnosticados con tuberculosis, hospitalizados en el área de neumología y recibieron tratamiento de primera línea son de género masculino, mientras que el 41% de los pacientes son de género femenino.

TABLA N°6. EDAD DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023

Edad	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado (%)
18- 20	11	5.6	5.6
21 - 40	86	44.1	49.7
41 - 60	55	28.2	77.9
≥ 61	43	22.1	100.0
TOTAL	195	100.0	

FUENTE: Elaboración Propia

GRAFICO N°3: EDAD DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023



FUENTE: Elaboración Propia

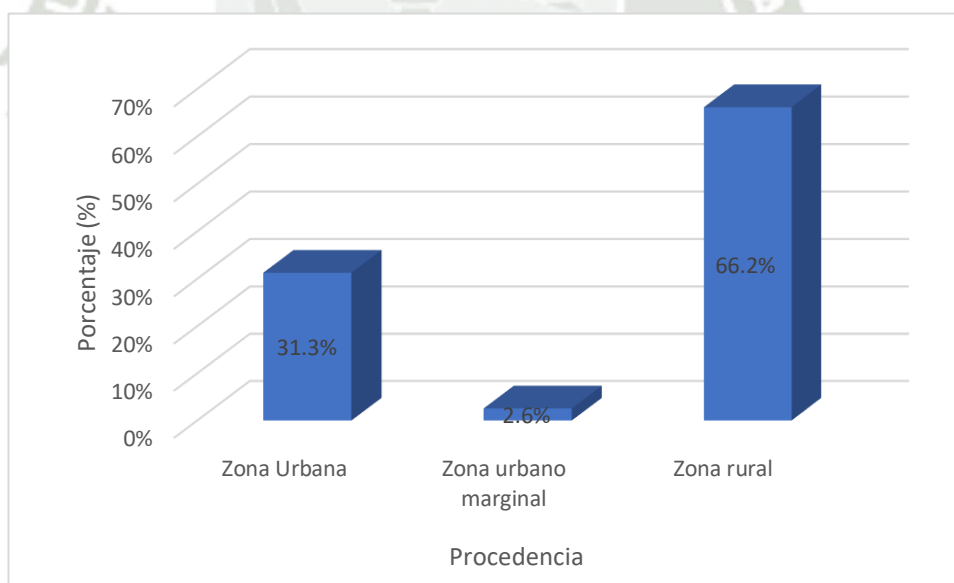
La tabla N°6 y el grafico N°3 muestran que de las 195 historias clínicas pertenecientes a pacientes diagnosticados con tuberculosis, hospitalizados en el área de neumología y que recibieron tratamiento antituberculoso de primera línea, los pacientes de mayor frecuencia son las personas que se encuentran dentro del rango de 21-40 años ya que constituyen el 44.1%, seguido de las personas que se encuentran dentro del rango de 41 – 60 años con una frecuencia de 55 casos y un porcentaje de 28.2%, en tercer lugar encontramos a las personas que se encuentran dentro del rango de ≥61 años con una frecuencia de 43 casos y un porcentaje de 22.1%, por último, el rango de 18 – 20 años es el que presento menos casos con un total de 11 y un porcentaje de 5.6%

TABLA N°7. PROCEDENCIA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023

Procedencia	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado (%)
Zona Urbana	61	31.3	31.3
Zona urbano marginal	5	2.6	33.9
Zona rural	129	66.2	100.0
TOTAL	195	100	

FUENTE: Elaboración Propia

GRAFICO N°4: PROCEDENCIA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023



FUENTE: Elaboración Propia

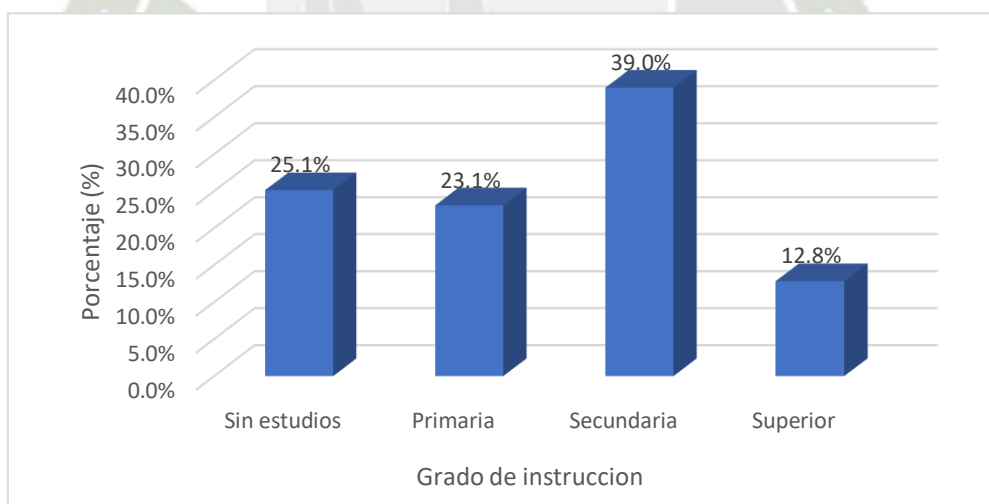
En cuanto a la procedencia, se determina que los pacientes que fueron diagnosticados, hospitalizados y recibieron tratamiento antituberculoso de primera línea en su mayoría provienen de zonas rurales con una frecuencia de 129 casos y un porcentaje de 66.2%, seguido de pacientes que provienen de zona urbana con una frecuencia de 61 casos y un porcentaje de 31.3% y teniendo un mínimo de pacientes que proceden de zonas urbano-marginales con un 2.6% del total.

TABLA N°8. GRADO DE INSTRUCCIÓN DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS Y TRATADOS CON FARMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023

Grado de instrucción	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado
Sin estudios	49	25.1	25.1
Primaria	45	23.1	48.2
Secundaria	76	39.0	87.2
Superior	25	12.8	100.0
TOTAL	195	100.0	

FUENTE: Elaboración Propia

GRAFICO N°5: GRADO DE INSTRUCCION DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS Y TRATADOS CON FARMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023



FUENTE: Elaboración Propia

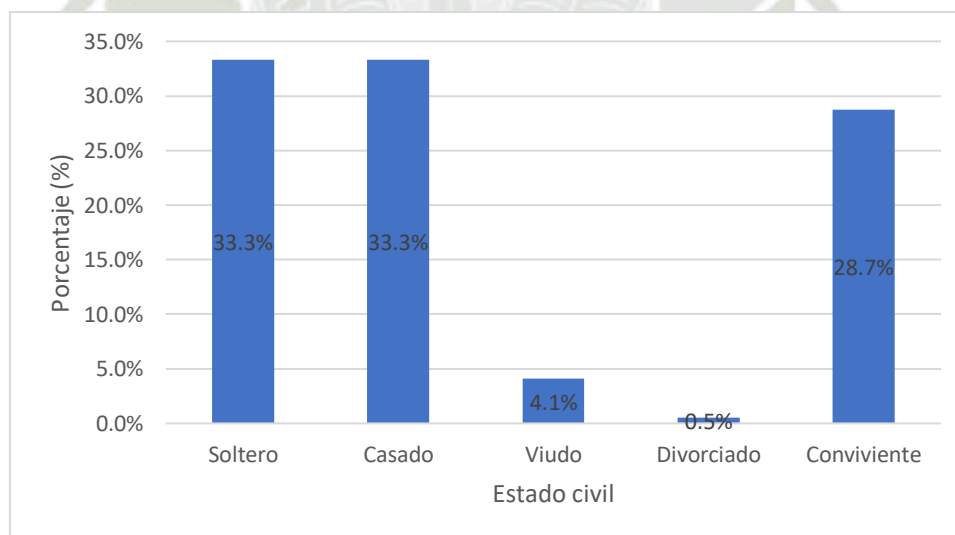
En relación al grado de instrucción, la mayoría de historias clínicas de pacientes que están dentro de esta investigación cuentan con secundaria completa teniendo como frecuencia 76 casos y un porcentaje de 39%, seguido de personas que no tuvieron ningún tipo de estudio con un total de 49 casos y un porcentaje de 25.1%, en tercer lugar tenemos a personas que concluyeron la educación primaria con una frecuencia de 45 casos y un porcentaje de 23.1%, por ultimo las personas que cuentan con estudios superiores tan solo presentan una frecuencia de 25 casos y un porcentaje de 12.8%.

TABLA N°9. ESTADO CIVIL DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023

Estado civil	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado (%)
Soltero	65	33.3	33.3
Casado	65	33.3	66.6
Viudo	8	4.1	70.7
Divorciado	1	0.5	71.2
Conviviente	56	28.7	100.0
TOTAL	195	100.0	

FUENTE: Elaboración Propia

GRAFICO N°6: ESTADO CIVIL DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023



FUENTE: Elaboración Propia

Como se observa en la tabla 9 y el grafico 6, en relación al estado civil que indicaron los pacientes en el llenado de su historia clínica se pudo determinar que, los pacientes solteros y casado presentaron una frecuencia igual de 65 casos y con un porcentaje de 33.3%, seguidos por los pacientes que refirieron ser convivientes con una frecuencia de 56 casos y un porcentaje de 28.7%, por último, encontramos a los pacientes que refirieron ser viudos y divorciados con frecuencias de 8 y 1 respectivamente.

TABLA N°10. INGRESO ECONÓMICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023

OCUPACION	INGRESO ECONOMICO MENSUAL (S/.)
Ama de casa	300
Estudiante	0
Profesional técnico	800
Profesional universitario	1500
Obrero	450
Agricultor	450
Minero	700

FUENTE: Elaboración Propia

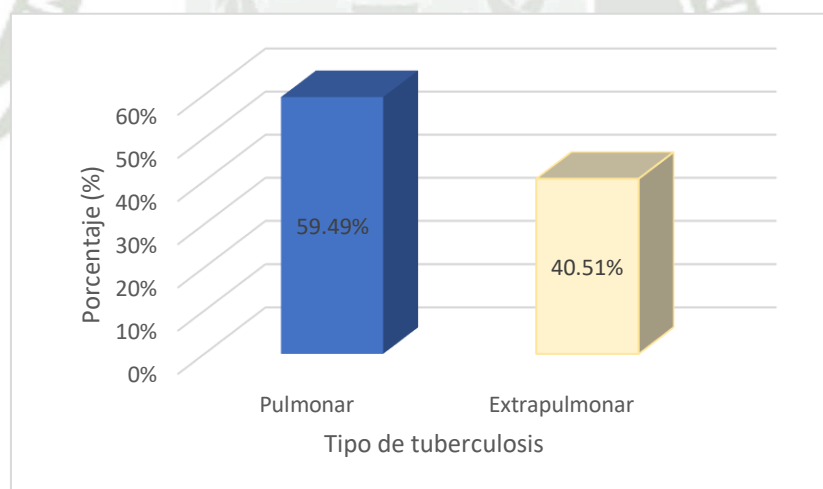
En relación al ingreso económico promedio que refirieron los pacientes, se pudo determinar que en su gran mayoría se encuentra por debajo de la bolsa familiar (sueldo mínimo) por ende se demuestra una falta de solvencia económica por lo que podría ser un factor por el cual no puedan acceder a una buena alimentación, a vivir en hacinamiento o no poder acceder a los servicios de salud.

TABLA N°11. TIPIFICACIÓN DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023

Tipo de tuberculosis	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado (%)
Pulmonar	116	59.49	59.49
Extrapulmonar	79	40.51	100.00
TOTAL	195	100.00	

FUENTE: Elaboración Propia

GRAFICO N°7: TIPIFICACIÓN DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS Y TRATADOS CON FARMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023



FUENTE: Elaboración Propia

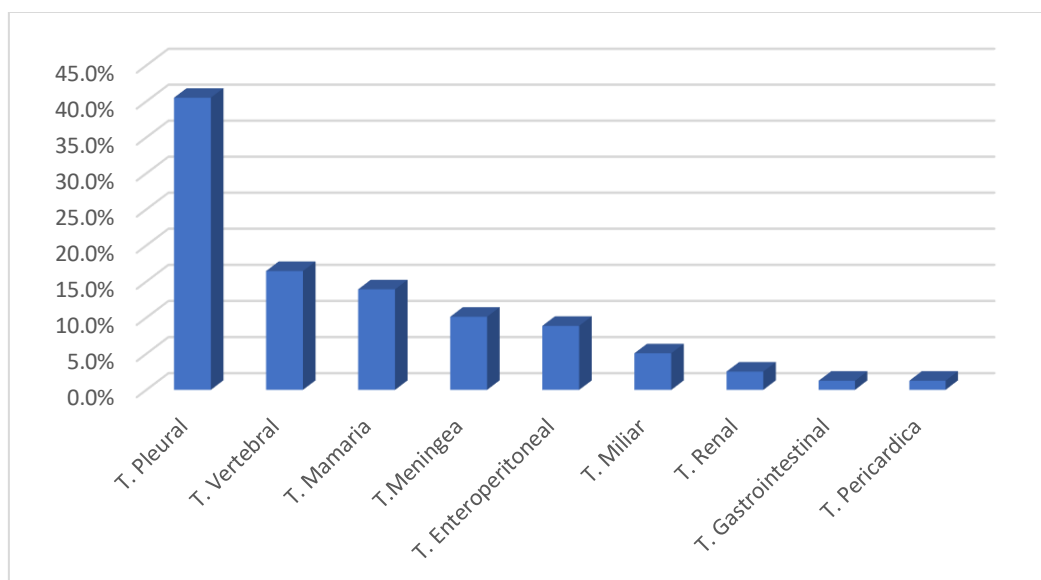
En la tabla 11 y gráfico 7, se observa la tipificación de la tuberculosis diagnosticada y notificada en las 195 historias clínicas, dando como resultado que la tuberculosis pulmonar presentó un número de casos mayor frente a los diferentes tipos de tuberculosis extrapulmonares, teniendo una frecuencia de 116 casos y un porcentaje de 59.49% frente a una frecuencia de 79 casos con un porcentaje de 40.51%. Cabe resaltar que la TB no solo afecta los pulmones, sino que puede establecerse en otros órganos.

TABLA N°12. DISTRIBUCIÓN DE LOS TIPOS DE TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR EN PACIENTES HOSPITALIZADOS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023

Tuberculosis extrapulmonar	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado (%)
T. Pleural	32	40.51	40.51
Tuberculosis vertebral	13	16.46	56.97
T. Mamaria	11	13.92	70.89
T. Meníngea	8	10.13	81.02
T. Enteroperitoneal	7	8.86	89.88
T. Miliar	4	5.06	94.94
T. Renal	2	2.53	97.47
T. Gastrointestinal	1	1.27	98.74
T. Pericárdica	1	1.27	100.00
TOTAL	79	100.0	

FUENTE: Elaboración Propia

GRAFICO N°8: DISTRIBUCIÓN DE LOS TIPOS DE TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR EN PACIENTES HOSPITALIZADOS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023



FUENTE: Elaboración Propia

En la tabla 12 y el gráfico 8, se aprecia la distribución por tipo de tuberculosis extrapulmonar que presentaron y fueron notificados en las 79 historias clínicas. La tuberculosis extrapulmonar con mayor incidencia fue la pleural con una frecuencia de 32 casos y un porcentaje de 40.51% y la tuberculosis extrapulmonar con menor incidencia encontramos a la gastrointestinal y a la pericárdica con una frecuencia y un porcentaje de 1 y de 1.27% respectivamente

TABLA N°13: PRESENCIA DE REACCIÓN ADVERSA A FÁRMACOS ANTITUBERCULOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023

PRESENCIA DE RAFA	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	PORCENTAJE ACUMULADO (%)
SI	85	43.59	43.59
NO	110	56.41	100.00
TOTAL	195	100.00	

FUENTE: Elaboración Propia

GRAFICO N°9: PRESENCIA DE REACCIÓN ADVERSA A FÁRMACOS ANTITUBERCULOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023



FUENTE: Elaboración Propia

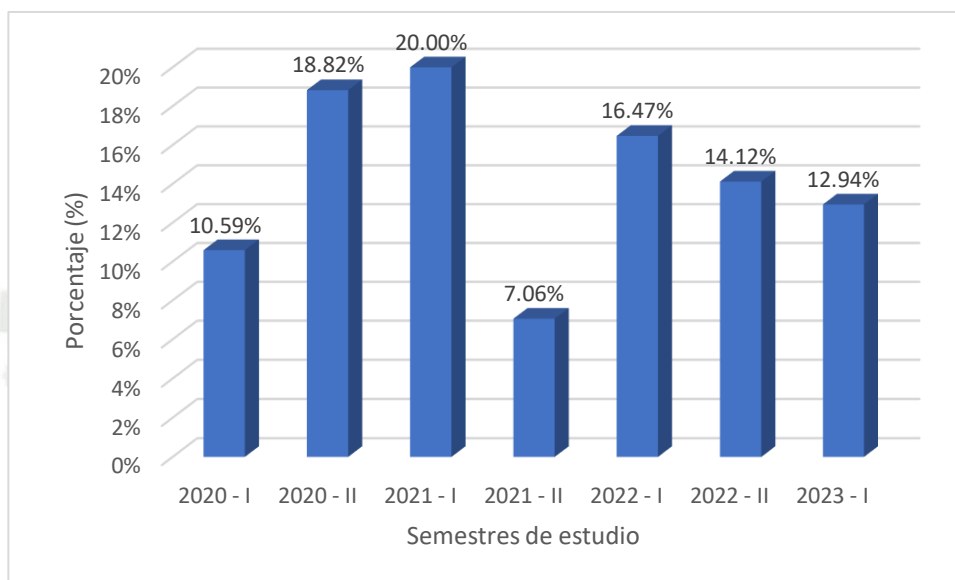
En la tabla N° 13 y el gráfico N°9, se aprecia que, del total de 195 pacientes diagnosticados con tuberculosis y que recibieron tratamiento de primera línea frente a la enfermedad un total de 85 pacientes con un porcentaje de 43.59% presentaron una reacción adversa debido a la administración de fármacos antituberculosos y que 110 pacientes no presentaron reacción adversa notificada con un porcentaje de 56.41%.

TABLA N°14. PRESENCIA DE REACCIÓN ADVERSA A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS POR SEMESTRE DE ENERO 2020 – JUNIO 2023 EN PACIENTES HOSPITALIZADOS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA.

SEMESTRE	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje Acumulado (%)
2020 - I	9	10.59	10.59
2020 - II	16	18.82	29.41
2021 - I	17	20.00	49.41
2021 - II	6	7.06	56.47
2022 - I	14	16.47	72.94
2022 - II	12	14.12	87.06
2023 - I	11	12.94	100.00
TOTAL	85	100.00%	

FUENTE: Elaboración Propia

GRAFICO N° 10: PRESENCIA DE REACCIÓN ADVERSA A FÁRMACOS ANTITUBERCULOS POR SEMESTRE DE ENERO 2020 – JUNIO 2023 EN PACIENTES HOSPITALIZADOS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA.



FUENTE: Elaboración Propia

En la tabla N°14 y el grafico N° 10, se puede observar la frecuencia y porcentaje de la aparición de reacciones adversas luego de la administración de fármacos antituberculosos de primera línea, dando como resultado que el semestre que más casos de RAMs presento fue el primer semestre del 2021 con un porcentaje de 20% seguido por el segundo semestre del 2020 con un porcentaje de 18.82%, el semestre de estudio que presento una menor frecuencia en aparición de RAMs fue el segundo semestre del 2021 con un porcentaje de 7.06%. Estos resultados presentaron una relación indirecta con la prevalencia de tuberculosis en los semestres de estudio, ya que en los semestres donde se diagnosticaron más casos de tuberculosis fueron los mismos en donde se presentaron menos RAFAs e inversamente con los años en donde la prevalencia fue menor se presentó más RAFAs al tratamiento antituberculoso.

TABLA N°15. TIPO DE TUBERCULOSIS Y GÉNERO DE LOS PACIENTES QUE PRESENTARON REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS, HOSPITALIZADOS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO EZPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023

Genero	TIPO DE TUBERCULOSIS																TOTAL
	Pulmonar		Meníngea		Pleural		Mamaria		Miliar		Pericárdico		Entero peritoneal		Mal de Pott		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
M	33	64.7	1	25.0	8	72.7	0	0.0	2	66.7	0	0.0	1	50.0	2	28.6	47
F	18	35.3	3	75.0	3	27.3	6	100.0	1	33.3	1	100.0	1	50.0	5	71.4	38
TOTAL	51	100.0	4	100.0	11	100.0	6	100.0	3	100.0	1	100.0	2	100.0	7	100.0	85

FUENTE: Elaboración Propia

En la distribución del tipo de tuberculosis por el género de los pacientes que presentaron RAFAs que se muestra en la tabla N°15, se puede identificar que en el género masculino los pacientes que más presentaron RAFAs, fueron diagnosticados con tuberculosis pulmonar con una frecuencia de 33 casos y un porcentaje de 64.7%, seguido de pacientes diagnosticados con tuberculosis pleural con una frecuencia de 8 casos y un porcentaje de 72.7% siendo la tuberculosis entero peritoneal la menos frecuente en el género masculino con un solo caso diagnosticado.

En cuanto al género femenino, los casos de tuberculosis pulmonar diagnosticados presentan mayor incidencia con un total de 18 casos y un porcentaje del 35.3% seguido de la tuberculosis mamaria que presentó una frecuencia de 6 casos seguida del mal de Pott con una incidencia de 5 casos, en cuanto a la tuberculosis menos frecuente en el género femenino que presentó alguna RAFA es la tuberculosis pericárdica.

TABLA N°16. TIPO DE TUBERCULOSIS Y EDAD DE LOS PACIENTES QUE PRESENTARON REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS, HOSPITALIZADOS Y TRATADOS CON FÁRMACOS DE PRIMERA LINEA, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023

Edad	TIPO DE TUBERCULOSIS														TOTAL		
	Pulmonar		Meníngea		Pleural		Mamaria		Extrapulmonar		Entero peritoneal		Mal de Pott				
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%			
18-20	3	5.9	1	25.0	1	9.1	0	0.0	1	33.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6
21-40	20	39.2	2	50.0	5	45.5	6	100.0	1	33.3	0	0.0	2	100.0	1	14.3	37
41-60	17	33.3	0	0.0	3	27.3	0	0.0	1	33.3	1	100.0	0	0.0	4	57.1	26
>=61	11	21.6	1	25.0	2	18.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	28.6	16
TOTAL	51	100.0%	4	100.0%	11	100.0	6	100.0	3	100.0	1	100.0	2	100.0	7	100.0	85

FUENTE: Elaboración Propia

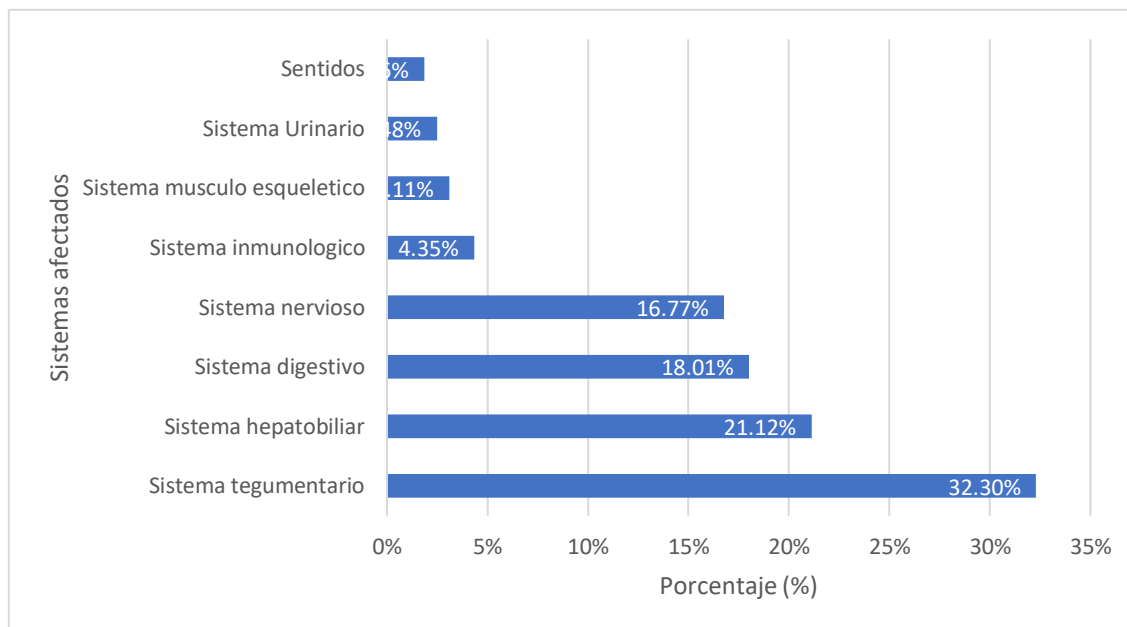
En la distribución del tipo de tuberculosis por edad de los pacientes que presentaron RAFAs que se muestra en la tabla N°16, se determinó que el grupo etario con más incidencia de RAFAs al tratamiento antituberculoso es el que va de 21-40 años, Siendo el tipo de tuberculosis pulmonar la más diagnosticada con una frecuencia de 20 casos, seguida de la tuberculosis mamaria con un total de 6 casos, siendo la menos frecuente la tuberculosis miliar y mal de Pott con incidencia de 1 caso en ambas. El grupo etario que presento menos RAFAs fue el grupo de 18-20 años los cuales presentaron 3 casos de tuberculosis pulmonar y en tuberculosis extrapulmonar encontramos la meníngea, pleural, y miliar presentando 1 caso en cada una.

TABLA N°17. CLASIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOS DE PRIMERA LINEA SEGÚN EL SISTEMA AFECTADO, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSOS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020 A JUNIO 2023

SISTEMA AFECTADO	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado (%)
Sistema tegumentario	52	32.30	32.30
Sistema hepatobiliar	34	21.12	53.42
Sistema digestivo	29	18.01	71.43
Sistema nervioso	27	16.77	88.20
Sistema inmunológico	7	4.35	92.55
Sistema musculo esquelético	5	3.11	95.65
Sistema Urinario	4	2.48	98.14
Sentidos	3	1.86	100.00
TOTAL	161	100.00	

FUENTE: Elaboración Propia

GRAFICO N°11. CLASIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LINEA SEGÚN EL SISTEMA AFECTADO, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL AREA DE NEUMOLOGIA DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSOS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020 A JUNIO 2023



FUENTE: Elaboración Propia

En relación al sistema afectado por la administración de fármacos antituberculosos de primera línea en pacientes hospitalizados en el área de neumología del hospital regional Honorio Delgado Espinoza, la tabla 17 y el grafico 11 nos demuestran que, el sistema más afectado por el tratamiento antituberculoso de primera línea es el sistema tegumentario (piel y tejido subcutáneo) con una frecuencia de 52 casos y un porcentaje de 32.30%, seguido del sistema hepatobiliar (hígado) con una frecuencia de 34 casos y un porcentaje del 21.12%, la afección del sistema digestivo presento un total de 29 casos, el sistema nervioso un total de 27 casos y entre los sistemas que fueron menos afectados frente a la terapéutica tuberculosa encontramos el sistema inmune, el sistema musculo esquelético, el sistema urinario y los sentidos con frecuencias de 7, 5,4,3 respectivamente.

En cuanto la alta cantidad de casos en los cuales los antituberculosos de primera línea afectaron al sistema tegumentario, se debe a que los cuatro medicamentos conformantes de la primera línea frente a la TBC poseen en común producir reacciones adversas cutánea indistintamente de su localización además que presentan una alta tasa de aparición frente a la administración de los mismos.

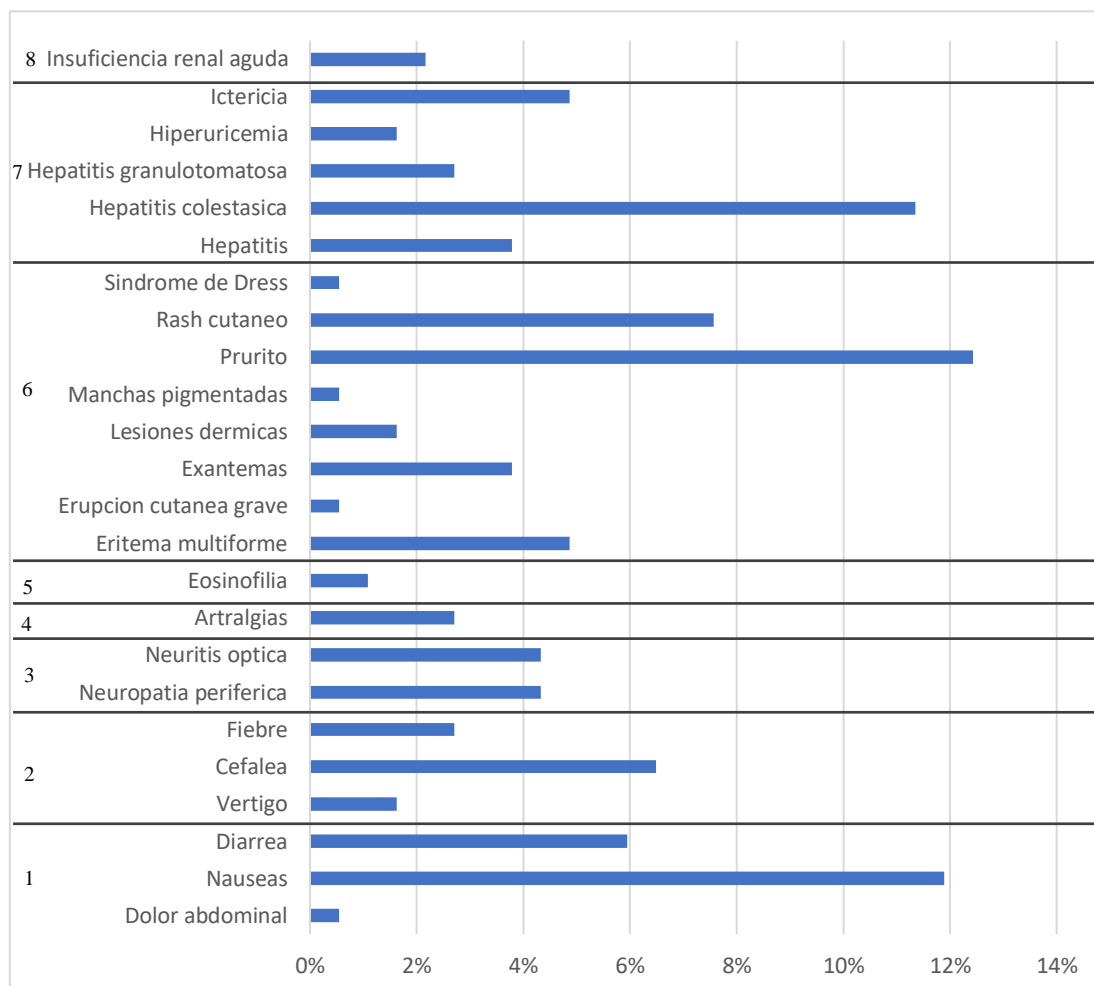
TABLA N°18. REACCIONES ADVERSAS DESCRITAS DE FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LINEA.

	Reacciones adversas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
	Dolor abdominal	1	0.54	0.54
1	Nauseas	22	11.89	12.43
	Diarrea	11	5.95	18.38
	Vértigo	3	1.62	20.00
2	Cefalea	12	6.49	26.49
	Fiebre	5	2.70	29.19
3	Neuropatía periférica	8	4.32	33.51
	Neuritis óptica	8	4.32	37.84
4	Artralgias	5	2.70	40.54
5	Eosinofilia	2	1.08	41.62
	Eritema multiforme	9	4.86	46.49
	Erupción cutánea grave	1	0.54	47.03
	Exantemas	7	3.78	50.81
6	Lesiones dérmicas	3	1.62	52.43
	Manchas pigmentadas	1	0.54	52.97
	Prurito	23	12.43	65.40
	Rash cutáneo	14	7.57	72.97
	Síndrome de Dress	1	0.54	73.51
	Hepatitis	7	3.78	77.30
7	Hepatitis colestásica	21	11.35	88.65
	Hepatitis granulomatosa	5	2.70	91.35
	Ictericia	9	4.86	96.21
8	Hiperuricemia	3	1.63	97.84
	Insuficiencia renal aguda	4	2.16	100.00
	TOTAL	185	100.00	

FUENTE: Elaboración Propia

- | | |
|--|------------------------------------|
| 1. Síntomas en el S. digestivo | 5. Síntomas en el S. inmunológico |
| 2. Síntomas en los sentidos | 6. Síntomas en el S. tegumentario |
| 3. Síntomas en el S. nerviosos | 7. Síntomas en el S. hepato-biliar |
| 4. Síntomas en el S. musculo esquelético | 8. Síntomas en el S. urinario |

GRAFICO N°12. REACCIONES ADVERSAS DESCRITAS DE FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LINEA, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020 A JUNIO 2023



FUENTE: Elaboración Propia

La tabla N°18 y el grafico N°12 muestran que las reacciones más frecuentes son las náuseas con una frecuencia de 22 casos y un porcentaje de 11.89%, prurito con una frecuencia de 23 casos y un porcentaje de 12.43%, hepatitis colestásica con frecuencia de 21 casos y un porcentaje de 11.35%. y en cuanto a la reacción adversa menos frecuente encontramos erupción cutánea grave con frecuencia de 1 caso y un porcentaje de 0.54%.

TABLA N°19. FRECUENCIA DE TIPOS DE RAMS SEGÚN EL NÚMERO DE HISTORIAS CLINICAS ANALIZADAS

	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado (%)
Sin RAMs descritas	110	56.4	56.4
De 1 a 3 RAMs descritas	64	32.8	89.2
De 4 a 6 RAMs descritas	21	10.8	100.0
TOTAL	195	100.0	

FUENTE: Elaboración Propia

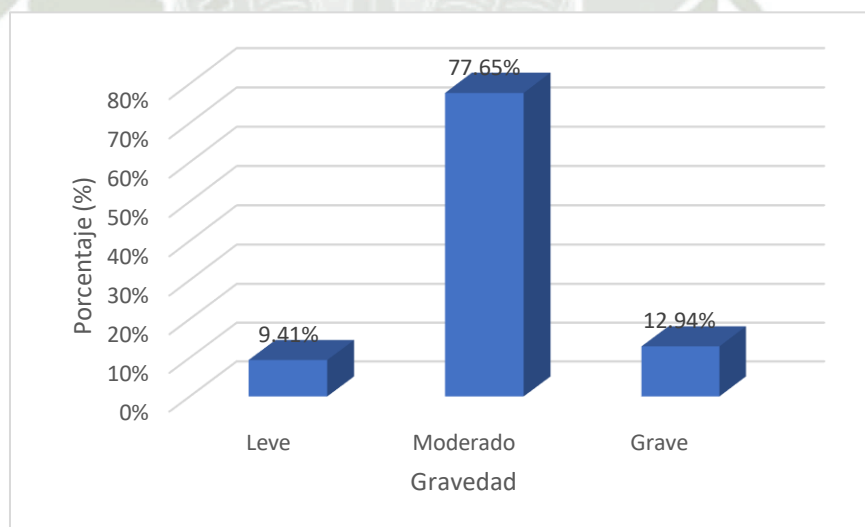
Con relación a la tabla 19, se observa que en la categoría de Sin RAMs descritas encontramos una frecuencia de 110 casos, este número se refiere a que son 110 Historias Clínicas en las cuales no se ha descrito o notificado alguna reacción adversa a medicamentos antituberculosos. En los casos que presentaron de 1 a 3 RAMs descritas encontramos una frecuencia de 64 casos con un porcentaje de 32.8% , por último, en la categoría de 4 a 6 RAMs descritas encontramos un total de 21 casos con un porcentaje de 10.8%.

TABLA N°20. CLASIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A FARMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LINEA SEGÚN SU GRAVEDAD, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL AREA DE NEUMOLOGIA DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020 A JUNIO 2023

Según gravedad	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado (%)
Leve	8	9.41	9.41
Moderado	66	77.65	87.06
Grave	11	12.94	100.00
TOTAL	85	100.00	

FUENTE: Elaboración Propia

GRAFICO N°13. CLASIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A FARMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LINEA SEGÚN SU GRAVEDAD, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL AREA DE NEUMOLOGIA DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020 A JUNIO 2023



FUENTE: Elaboración Propia

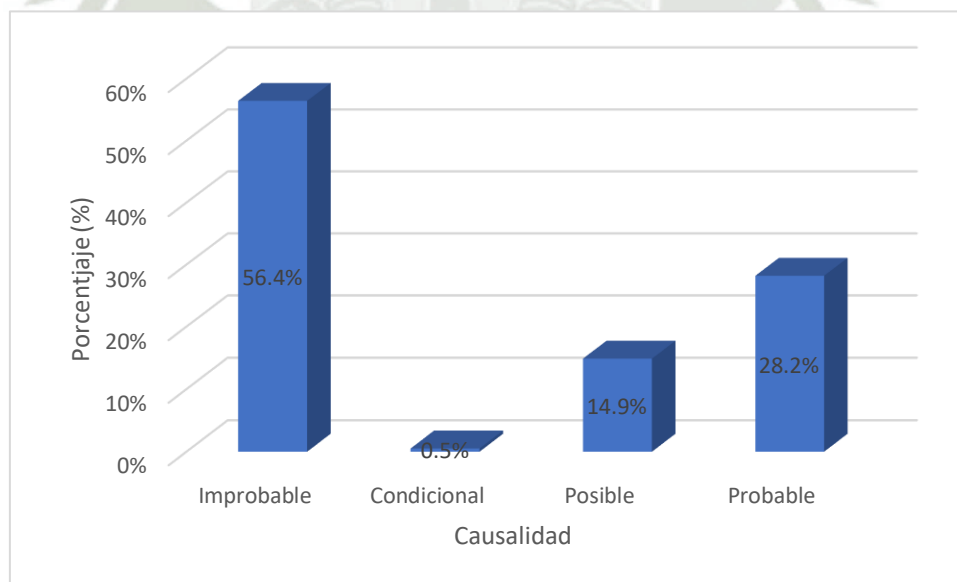
Según la clasificación de Reacciones adversas a fármacos antituberculosos de primera línea, según su gravedad de acuerdo a la clasificación de RAMs de la Organización Mundial de Salud, en la tabla N°20 y grafico N°13 se muestra que el 9.41% fueron leves, el 77.65% fueron moderadas y el 12.94% fueron graves. Se denota que la mayoría de reacciones adversas se clasifican como moderadas que quiere decir que esta reacción interfiere con las actividades habituales del paciente lo que puede producir su hospitalización sin amenazar su vida.

TABLA N°21. FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS SEGÚN SU CAUSALIDAD, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL AREA DE NEUMOLOGIA DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020 A JUNIO 2023

Según causalidad	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1 Improbable	110	56.4	56.40
2 Condicional	1	0.5	56.9
3 Posible	29	14.9	71.8
4 Probable	55	28.2	100.0
TOTAL	195	100.0	

FUENTE: Elaboración Propia

GRAFICO N°14. FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS SEGÚN SU CAUSALIDAD, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL AREA DE NEUMOLOGIA DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020 A JUNIO 2023



FUENTE: Elaboración Propia

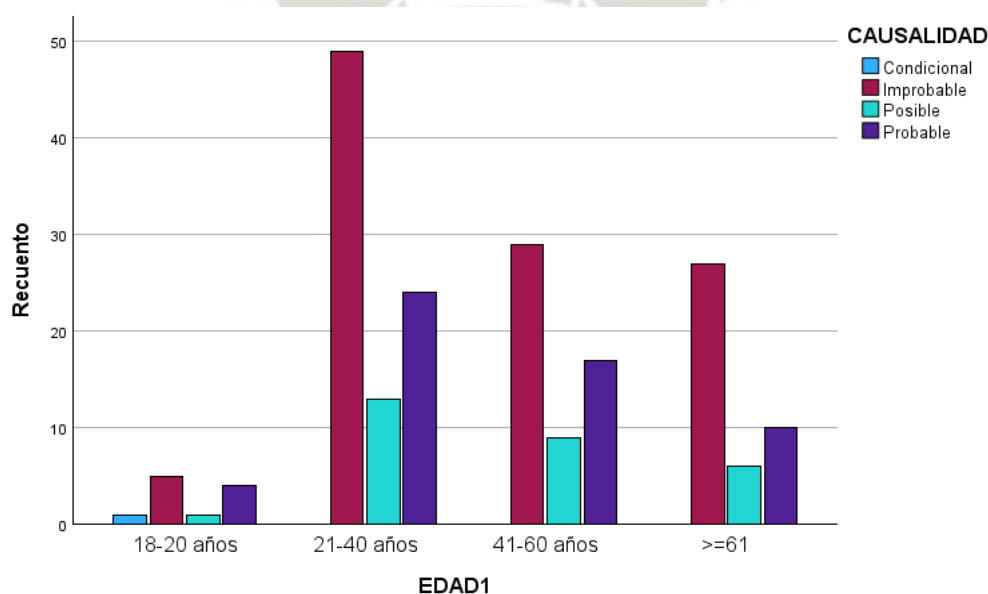
La tabla N° 21 y el gráfico 14 muestran la clasificación de reacciones adversas según el algoritmo de Karch y Lasagna que evalúa la causalidad de las mismas, en donde se denota que en un total de 110 casos y en un porcentaje de 56.4% no se presentó reacciones adversas, seguido de 55 casos y un porcentaje de 28.2% se encuentra en la categoría de probable presencia de reacción adversa, en tercer lugar se encuentra con una frecuencia de 29 casos y un porcentaje de 14.9% la categoría de posible presencia de RAM, y el resultado para el 0.5% y un total de 1 caso la incidencia de reacciones adversas a medicamentos es condicional.

TABLA N°22: REACCIONES ADVERSAS CLASIFICADAS POR SU CAUSALIDAD Y EDAD DEL PACIENTE, HOSPITALIZADOS EN EL AREA DE NEUMOLOGIA Y QUE RECIBIÓ TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO DE PRIMERA LINEA EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023.

Edad	RAMs según causalidad								TOTAL	
	Improbable		Condicional		Posible		Probable		N°	%
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%		
18-20 años	5	4.5	1	100.0	1	3.4	4	7.3	11	5.6
21-40 años	49	44.5	0	0.0	13	44.8	24	43.6	86	44.1
41-60 años	29	26.4	0	0.0	9	31.0	17	30.9	55	28.2
>=61	27	24.5	0	0.0	6	20.7	10	18.2	43	22.1
Total	110	100.0	1	100.0	29	100.0	55	100.0	195	100.0

FUENTE: Elaboración Propia

GRAFICO N°15: REACCIONES ADVERSAS CLASIFICADAS POR SU CAUSALIDAD Y EDAD DEL PACIENTE, HOSPITALIZADO EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA Y QUE RECIBIÓ TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO DE PRIMERA LINEA EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023.



FUENTE: Elaboración Propia

En la tabla N°22 y grafico N°15, se muestra las reacciones adversas clasificadas según su causalidad y la edad de los pacientes hospitalizados en el área de neumología y que recibieron tratamiento antituberculoso de primera línea. Se muestra que el grupo etario que presentó más RAMs es el de 21-40 años, en el cual 49 casos se encuentran en la categoría de improbable, seguido de 13 casos que se determinaron como posible y por último 24 casos como probables. En cuanto al grupo etario que presentó menos RAMs encontramos el de 18-20 años, en el cual se presentó 5 casos que se clasificaron como improbables, seguido de 4 casos que se clasificaron como probables y por último un caso en ambas clasificaciones de condicional y posible respectivamente.

TABLA N°23. CHI CUADRADO DE LA CLASIFICACIÓN DE CAUSALIDAD DE RAMS Y EDAD.

	Chi	Grados de libertad	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	18.544a	9	0.029
Razón de verosimilitud	7.612	9	0.574
N de casos válidos	195		

FUENTE: Elaboración Propia

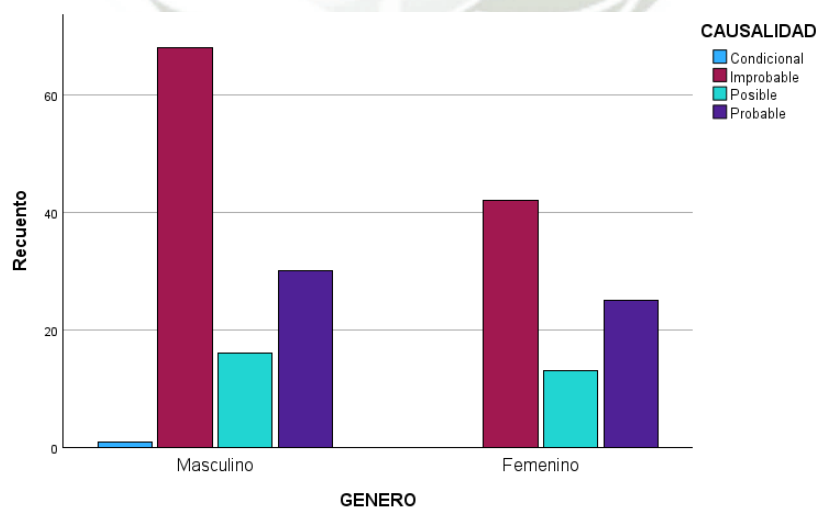
La tabla N°23, muestra el valor del estadístico chi cuadrado de Pearson y es de 18.544, y tiene asociada una significación asintótica bilateral de 0.029, debido a que esta probabilidad es menor al nivel crítico establecido de 0.05, es que se decide rechazar la hipótesis estadística de independencia y concluir que la incidencia de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos y la edad presenta relación estadística significativa ($P=0.029$, $P<0.05$). La edad se relaciona con la incidencia de RAMs y su clasificación según su causalidad.

TABLA N°24: REACCIONES ADVERSAS CLASIFICADAS POR SU CAUSALIDAD Y GÉNERO DEL PACIENTE, HOSPITALIZADOS EN EL AREA DE NEUMOLOGIA Y RECIBIO TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO DE PRIMERA LINEA EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023.

Genero	RAMs según causalidad								TOTAL	
	Improbable		Condicional		Posible		Probable			
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Masculino	68	61.8	1	100.0	16	55.2	30	59.0	115	59.0
Femenino	42	38.2	0	0.0	13	44.8	25	41.0	80	41.0
TOTAL	110	100.0	1	100.0	29	100.0	55	100.0	195	100.0

FUENTE: Elaboración Propia

GRAFICO N°16: REACCIONES ADVERSAS CLASIFICADAS POR SU CAUSALIDAD Y GÉNERO DEL PACIENTE, HOSPITALIZADO EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA Y QUE RECIBIO TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO DE PRIMERA LINEA EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023.



FUENTE: Elaboración Propia

En la tabla N°24 y gráfico N°16, se muestra las reacciones adversas clasificadas según su causalidad y el género de los pacientes hospitalizados en el área de neumología y que recibieron tratamiento antituberculoso de primera línea. Se muestra que el género que presentó más RAMs es el masculino, en el cual 68 casos se encuentran en la categoría de improbable, seguido de 16 casos que se determinaron como posible y por último 30 casos como probables. En cuanto al género femenino presentó menos RAMs, en el cual se presentó 42 casos que se clasificaron como improbables, seguido de 25 casos que se clasificaron como probables y por último 13 casos clasificados como posibles.

TABLA N°25. CHI CUADRADO DE LA CLASIFICACIÓN DE CAUSALIDAD DE RAMS Y GÉNERO

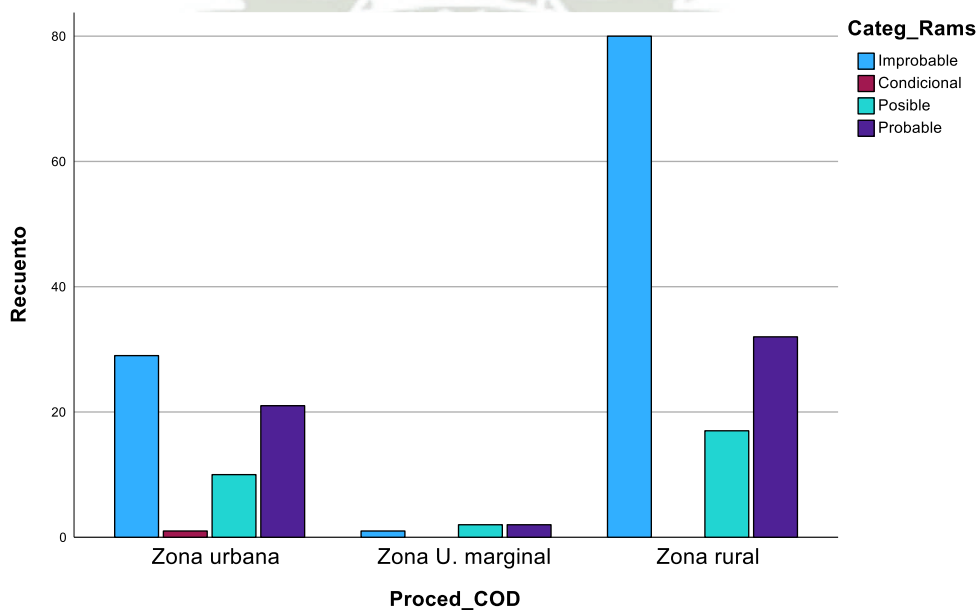
	Chi	Grados de libertad	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.682	3	0.641
Razón de verosimilitud	2.040	3	0.564
N de casos válidos	195		

La tabla N°25, muestra el valor del estadístico chi cuadrado de Pearson y es de 1.682, y tiene asociada una significación asintótica bilateral de 0.641, debido a que esta probabilidad es mayor al nivel crítico establecido de 0.05, es que se decide aceptar la hipótesis estadística de independencia y concluir que la incidencia de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos y el género no presenta relación estadística significativa ($P=0.641$, $P>0.05$). El género no se relaciona con la incidencia de RAMs y su clasificación según su causalidad.

TABLA N°26: REACCIONES ADVERSAS CLASIFICADAS POR SU CAUSALIDAD Y PROCEDENCIA DEL PACIENTE, HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA Y QUE RECIBIÓ TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO DE PRIMERA LINEA EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023.

Procedencia	RAMs según causalidad								TOTAL	
	Improbable		Condicional		Posible		Probable			
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Zona urbana	29	26.4	1	100.0	10	34.5	21	38.2	61	31.3
Zona U. marginal	1	0.9	0	0.0	2	6.9	2	3.6	5	2.6
Zona rural	80	72.7	0	0.0	17	58.6	32	58.2	129	66.2
TOTAL	110	100.0	1	100.0	29	100.0	55	100.0	195	100.0

GRAFICO N°17: REACCIONES ADVERSAS CLASIFICADAS POR SU CAUSALIDAD Y PROCEDENCIA DEL PACIENTE, HOSPITALIZADO EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA Y QUE RECIBIÓ TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO DE PRIMERA LINEA EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023.



En la tabla N°26 y gráfico N°17, se muestra las reacciones adversas clasificadas según su causalidad y la procedencia de los pacientes hospitalizados en el área de neumología y que recibieron tratamiento antituberculoso de primera línea. Se muestra que los pacientes que presentaron más RAMs tienen procedencia de zona rural, de la cual 80 casos se encuentran en la categoría de improbable, seguido de 17 casos que se determinaron como posible y por último 32 casos como probables. En cuanto a los pacientes que provienen de zona urbana, en la cual se presentaron 29 casos clasificados como improbables, seguido de 21 casos que se clasificaron como probables y por último 10 casos clasificados como posibles.

TABLA N°27. CHI CUADRADO DE LA CLASIFICACIÓN DE CAUSALIDAD DE RAMS Y PROCEDENCIA.

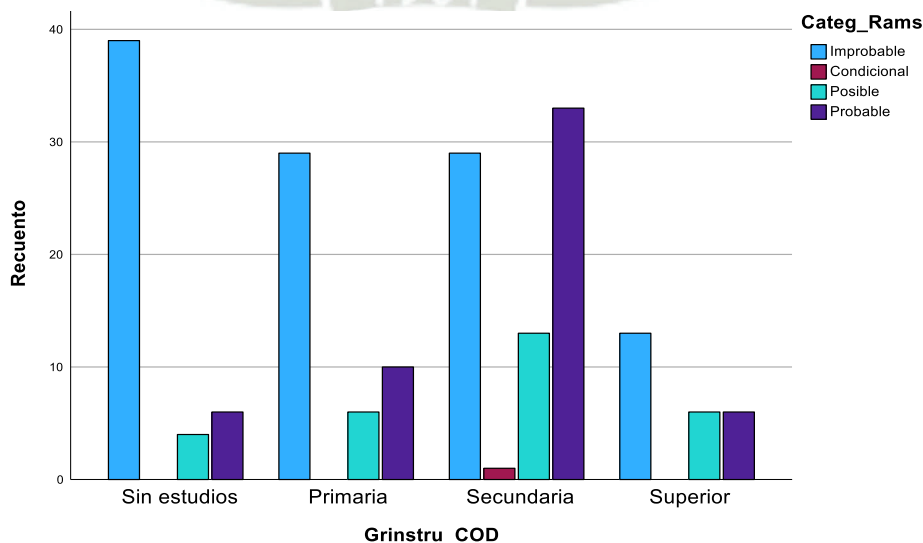
	Chi	Grados de libertad	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9.020	6	0.172
Razón de verosimilitud	8.832	6	0.183
N de casos válidos	195		

La tabla N°27, muestra el valor del estadístico chi cuadrado de Pearson y es de 9.020, y tiene asociada una significación asintótica bilateral de 0.172, debido a que esta probabilidad es mayor al nivel crítico establecido de 0.05, es que se decide aceptar la hipótesis estadística de independencia y concluir que la incidencia de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos y la procedencia no presenta relación estadística significativa ($P=0.172$, $P>0.05$). La procedencia de los pacientes no se relaciona con la incidencia de RAMs y su clasificación según su causalidad.

TABLA N°28: REACCIONES ADVERSAS CLASIFICADAS POR SU CAUSALIDAD Y GRADO DE INSTRUCCIÓN DEL PACIENTE, HOSPITALIZADO EN EL AREA DE NEUMOLOGIA DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023.

Grado de instrucción	RAMs según causalidad								TOTAL	
	Improbable		Condicional		Posible		Probable			
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Sin estudios	39	35.5	0	0.0	4	13.8	6	10.9	49	25.1
Primaria	29	26.4	0	0.0	6	20.7	10	18.2	45	23.1
Secundaria	29	26.4	1	100.0	13	44.8	33	60.0	76	39.0
Superior	13	11.8	0	0.0	6	20.7	6	10.9	25	12.8
TOTAL	110	100.0	1	100.0	29	100.0	55	100.0	195	100.0

GRAFICO N°18: REACCIONES ADVERSAS CLASIFICADAS POR SU CAUSALIDAD Y GRADO DE INSTRUCCIÓN DEL PACIENTE, HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA Y QUE RECIBIO TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO DE PRIMERA LINEA EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023.



En la tabla N°28 y grafico N°18, se muestra las reacciones adversas clasificadas según su causalidad y el grado de instrucción de los pacientes hospitalizados en el área de neumología y que recibieron tratamiento antituberculoso de primera línea. Se muestra que los pacientes que presentaron más RAMs tienen un grado de instrucción de secundaria completa, de la cual 29 casos se encuentran en la categoría de improbable, seguido de 13 casos que se determinaron como posible y por último 33 casos como probables. En cuanto a los pacientes que poseen un grado académico superior, se presentaron 13 casos clasificados como improbables, seguido de 6 casos que se clasificaron como probables y por último 6 casos clasificados como posibles.

TABLA N°29. CHI CUADRADO DE LA CLASIFICACIÓN DE CAUSALIDAD DE RAMS Y GRADO DE INSTRUCCIÓN.

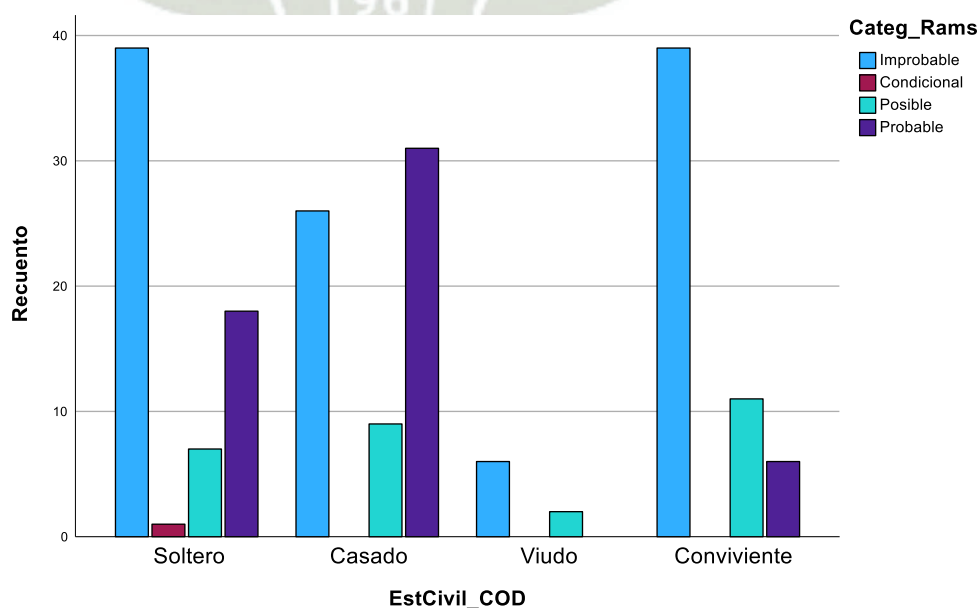
	Chi	Grados de libertad	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	25.925	9	0.002
Razón de verosimilitud	26.699	9	0.002
N de casos válidos	195		

La tabla N°29, muestra el valor del estadístico chi cuadrado de Pearson y es de 25.925, y tiene asociada una significación asintótica bilateral de 0.002, debido a que esta probabilidad es menor al nivel crítico establecido de 0.05, es que se decide rechazar la hipótesis estadística de independencia y concluir que la incidencia de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos y el grado de instrucción presenta relación estadística significativa ($P=0.002$, $P<0.05$). El grado de instrucción se relaciona con la incidencia de RAMs y su clasificación según su causalidad.

TABLA N°30: REACCIONES ADVERSAS CLASIFICADAS POR SU CAUSALIDAD Y ESTADO CIVIL DEL PACIENTE, HOSPITALIZADO EN EL AREA DE NEUMOLOGIA Y QUE RECIBIÓ TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO DE PRIMERA LINEA EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023.

Estado civil	RAMs según causalidad								TOTAL	
	Improbable		Condicional		Posible		Probable			
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Soltero	39	35.5	1	100.0	7	24.1	18	32.7	65	33.3
Casado	26	23.6	0	0.0	9	31.0	31	56.4	66	33.8
Viudo	6	5.5	0	0.0	2	6.9	0	0.0	8	4.1
Conviviente	39	35.5	0	0.0	11	37.9	6	10.9	56	28.7
TOTAL	110	100.0	1	100.0	29	100.0	55	100.0	195	100.0

GRAFICO N°19: REACCIONES ADVERSAS CLASIFICADAS POR SU CAUSALIDAD Y ESTADO CIVIL DEL PACIENTE, HOSPITALIZADO EN EL AREA DE NEUMOLOGIA Y QUE RECIBIÓ TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO DE PRIMERA LINEA EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, ENERO 2020 – JUNIO 2023.



En la tabla N°30 y grafico N°19, se muestra las reacciones adversas clasificadas según su causalidad y el estado civil de los pacientes hospitalizados en el área de neumología y que recibieron tratamiento antituberculoso de primera línea. Se muestra que los pacientes que presentaron más RAMs tienen un estado de casados de los cuales 26 casos se encuentran en la categoría de improbable, seguido de 9 casos que se determinaron como posible y por último 31 casos como probables. En cuanto a los pacientes que poseen estado civil de conviviente, se presentaron 39 casos clasificados como improbables, seguido de 11 casos que se clasificaron como probables y por último 6 casos clasificados como posibles. Por último, los pacientes que tienen estado civil de soltero presentaron 39 casos clasificados como improbables, seguido de 7 casos que se clasificaron como probables y por último 18 casos clasificados como posibles.

TABLA N°31. CHI CUADRADO DE LA CLASIFICACIÓN DE CAUSALIDAD DE RAMS Y ESTADO CIVIL.

	Chi	Grados de libertad	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	26.553	9	0.002
Razón de verosimilitud	29.658	9	0.001
N de casos válidos	195		

La tabla N°31, muestra el valor del estadístico chi cuadrado de Pearson y es de 26.553, y tiene asociada una significación asintótica bilateral de 0.002, debido a que esta probabilidad es menor al nivel crítico establecido de 0.05, es que se decide rechazar la hipótesis estadística de independencia y concluir que la incidencia de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos y el estado civil presenta relación estadística significativa ($P=0.002$, $P<0.05$). El estado civil se relaciona con la incidencia de RAMs y su clasificación según su causalidad.

TABLA N°32. DISTRIBUCIÓN SEGÚN MEDICAMENTO ANTITUBERCULOSO DE PRIMERA LINEA IMPLICADO, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL AREA DE NEUMOLOGIA DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020 A JUNIO 2023

Medicamento sospechoso	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado (%)
Pirazinamida	31	36.47	36.47
Rifampicina	28	32.94	69.41
Isoniazida	16	18.82	88.23
Etambutol	10	11.76	100.00
TOTAL	85	100.00	

FUENTE: Elaboración Propia

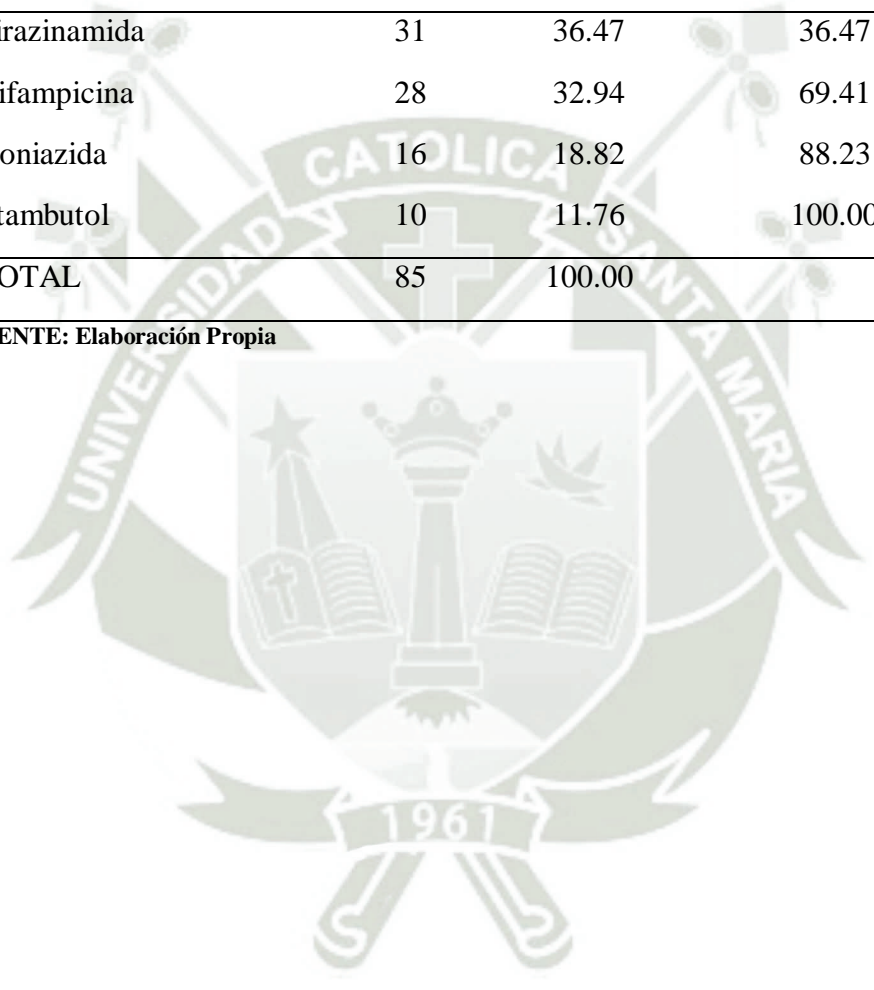
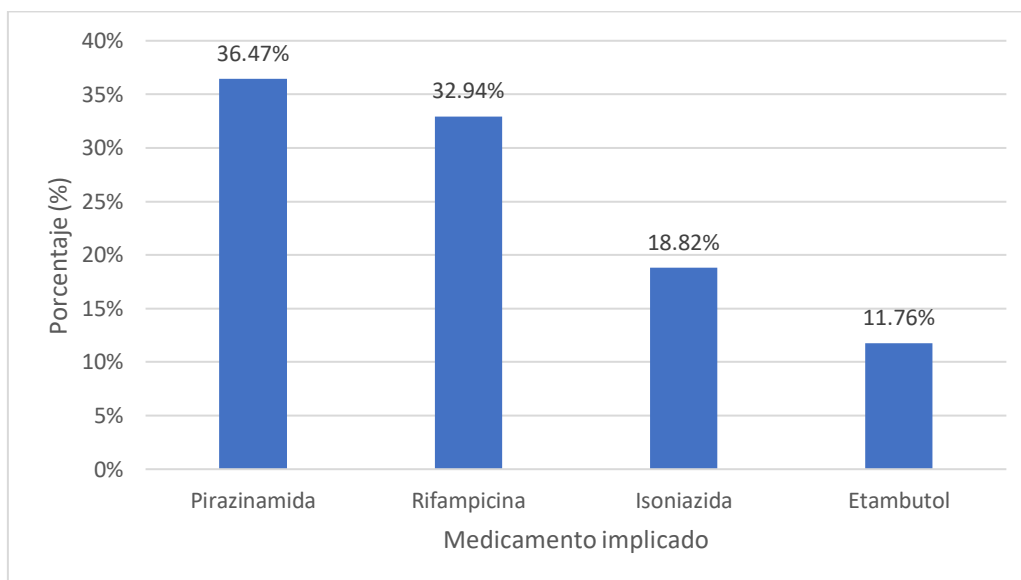


GRAFICO N°20. DISTRIBUCIÓN SEGÚN MEDICAMENTO ANTITUBERCULOSO DE PRIMERA LINEA IMPLICADO, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020 A JUNIO 2023



FUENTE: Elaboración Propia

En relación al medicamento que tuvo mayor incidencia en la aparición de RAFAs en pacientes hospitalizados y que recibieron tratamiento de primera línea en el Hospital Regional Honorio Delgado, la tabla N°32 y grafico N°20 respectivamente nos demuestran que, el medicamento que presentó mayor reacciones adversas dentro de los 85 casos fue la pirazinamida con una frecuencia de 31 casos y un porcentaje de 36.47%, seguido por la rifampicina con un total de 28 casos y un porcentaje de 32.94%, la isoniazida ocupa el tercer lugar con una incidencia de 16 casos y un porcentaje del 18.82% por último encontramos el etambutol con 10 casos y un porcentaje de 11.76%.

TABLA N°33. DISTRIBUCIÓN SEGÚN MEDICAMENTO ANTITUBERCULOSO DE PRIMERA LINEA IMPLICADO Y REACCION ADVERSA PRESENTADA, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL AREA DE NEUMOLOGIA DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020 A JUNIO 2023

MEDICAMENTO SOSPECHOSO DE RAFA									
SISTEMA AFECTADO	Pirazinamida		Rifampicina		Isoniazida		Etambutol		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	N
Sistema tegumentario	20	32.8	14	28.6	12	37.5	6	31.6	52
Sistema hepatobiliar	13	21.3	20	40.8	1	3.1	0	0.0	34
Sistema digestivo	14	23.0	8	16.3	5	15.6	2	10.5	29
Sistema nervioso	6	9.8	4	8.2	9	28.1	8	42.1	27
Sistema inmunológico	1	1.6	3	6.1	2	6.3	1	5.3	7
Sistema musculo esquelético	5	8.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5
Sistema Urinario	2	3.3	0	0.0	0	0.0	2	10.5	4
Sentidos	0	0	0	0.0	3	9.4	0	0.0	3
TOTAL	61	100.0	49	100.0	32	100.0	19	100.0	161

FUENTE: Elaboración Propia

En la tabla 33 y el grafico 21, en cuanto al medicamento y a las reacciones adversas que causa se demostró que la pirazinamida es el medicamento que tiene más implicancia en relación a la aparición de reacciones adversas siendo la reacciones en el sistema tegumentario las más frecuentes con una frecuencia de 20 casos y un porcentaje de 32.8%, seguida por las reacciones adversas al sistema digestivo con una frecuencia de 14 casos y porcentaje de 23%, en tercer lugar se encontró las reacciones adversas que afectan al sistema hepatobiliar, y el sistema que se notificó ser el menos afectado por este fármaco fue el sistema inmune con un solo caso.

GRAFICO N° 21. DISTRIBUCIÓN SEGÚN MEDICAMENTO ANTITUBERCULOSO DE PRIMERA LINEA IMPLICADO Y REACCION ADVERSA PRESENTADA, EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE NEUMOLOGIA DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020 A JUNIO 2023

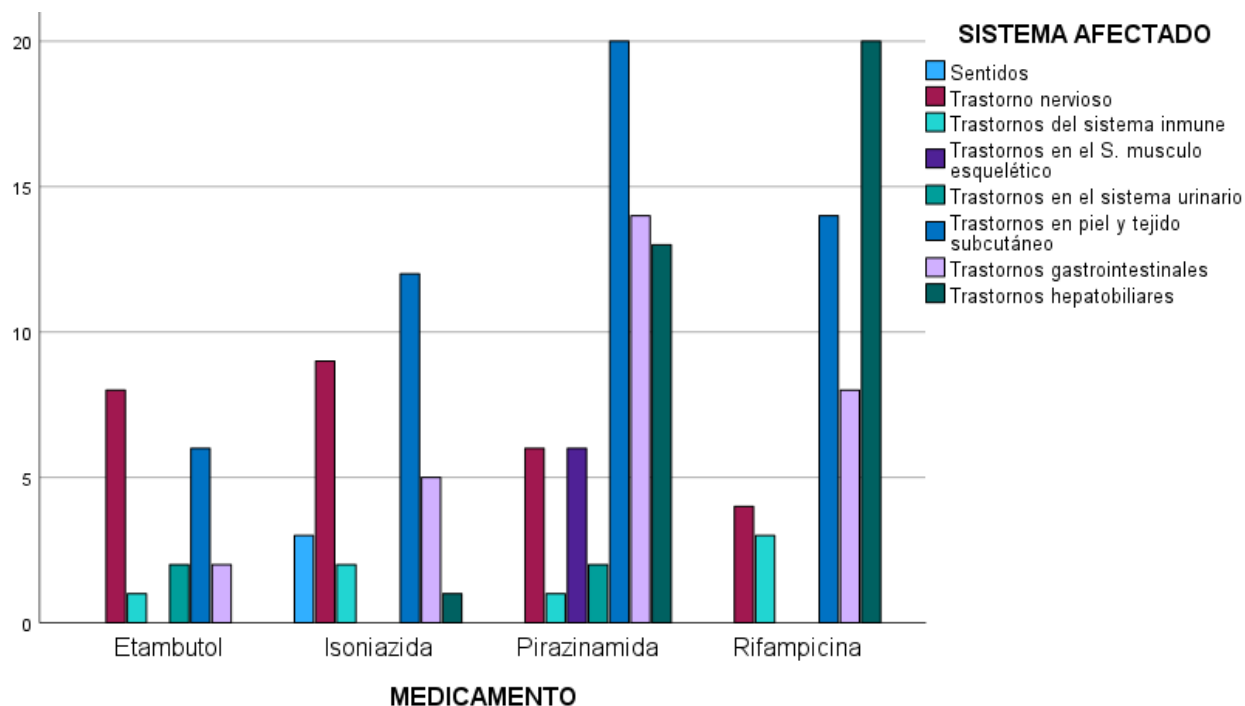
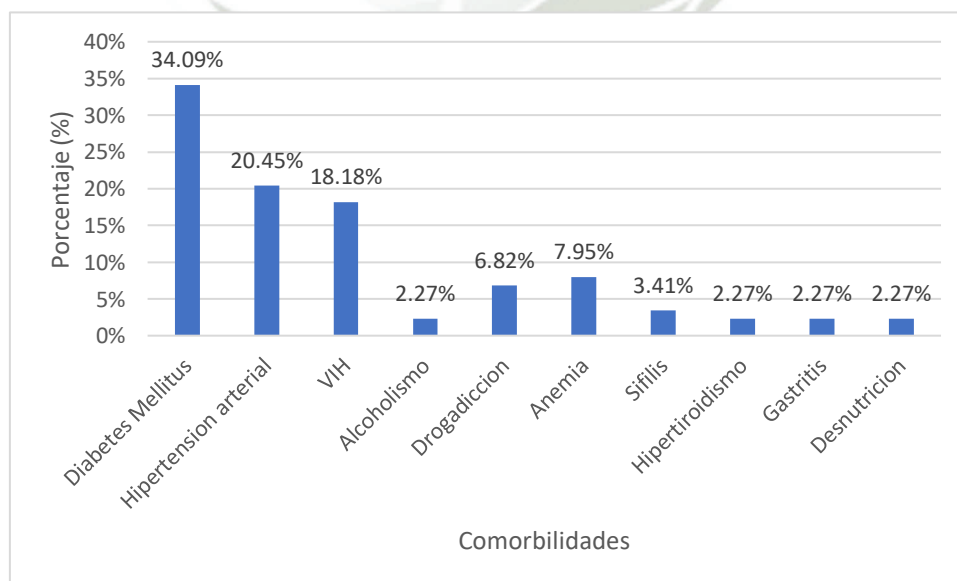


TABLA N°34. DISTRIBUCIÓN SEGÚN COMORBILIDADES DE PACIENTES QUE PRESENTARON RAFAs

Comorbilidad	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado (%)
Diabetes Mellitus	30	34.09	34.09
Hipertensión arterial	18	20.45	54.54
VIH	16	18.18	72.73
Alcoholismo	2	2.27	75.00
Drogadicción	6	6.82	81.82
Anemia	7	7.95	89.77
Sífilis	3	3.41	93.18
Hipertiroidismo	2	2.27	95.45
Gastritis	2	2.27	97.73
Desnutrición	2	2.27	100.00
TOTAL	88	100.00	

FUENTE: Elaboración Propia

GRAFICO N°22. DISTRIBUCIÓN SEGÚN COMORBILIDADES DE PACIENTES QUE PRESENTARON RAFAs



FUENTE: Elaboración Propia

En la tabla N°34 y grafico N°22, en relación a las enfermedades concomitantes que presentaron las personas descritas en sus historias clínicas encontramos que la diabetes mellitus es la enfermedad que mostro más incidencia en un total de 30 casos y un porcentaje de 34.09%, seguido de los casos que presentaron hipertensión arterial con una frecuencia de 18 y un porcentaje de 20.45%, dentro de las comorbilidades menos frecuentes encontramos hipertiroidismo, gastritis, desnutrición con una frecuencia de 2 y un porcentaje de 2.27% en cada caso mencionado.

TABLA N°35. DISTRIBUCIÓN SEGÚN MEDICAMENTOS CONCOMITANTES EN PACIENTES QUE PRESENTARON RAFAs

Medicamento Concomitante	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado (%)
Metformina	15	20.8	20.80
Insulina NHP	5	6.9	27.7
Glibenclamida	10	13.9	41.6
Enalapril	7	9.7	51.4
Captopril	11	15.3	66.6
Tenofovir	6	8.3	75.0
Zidovudina	4	5.6	80.5
Lamivudina	6	8.3	88.9
Metimazol	2	2.8	91.6
Claritromicia	1	1.4	93.0
Ceftriaxona + Doxiciclina	3	4.2	97.2
Amoxicilina	1	1.4	98.6
Omeprazol	1	1.4	100.0
TOTAL	72	100.0	

FUENTE: Elaboración Propia

En la tabla 35 se demuestra una relación directa con los resultados de la tabla 27, debido a que se usa en mayor porcentaje los medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus siendo esta la comorbilidad más presentada dentro del grupo de pacientes que presentaron reacción adversa a fármacos antituberculosos, con una frecuencia de 15 en caso de la metformina. 10 de los casos que usan glibenclamida y por último 5 casos que reciben insulina NHP. En relación a la comorbilidad menos frecuente en este grupo encontramos la gastritis identificando solo 2 casos los cuales son tratados con un antibiótico que es la amoxicilina y un protector gástrico como el omeprazol y en el otro caso recibe claritromicina como tratamiento. Según la literatura, no se ha demostrado que exista interacción medicamentosa entre los hipoglicemiantes orales con los fármacos antituberculosos de primera línea, además de que las reacciones adversas que suelen presentarse son diferentes entre ambos grupos medicamentosos.

DISCUSIÓN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa crónica causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, además de considerarse una enfermedad reemergente que en la actualidad afecta a una gran cantidad de la población, esta infección a veces se ve favorecida por los factores de riesgo o estilo de vida de las personas.

Las reacciones adversas a medicamentos son la respuesta nociva y no deseada de un fármaco a dosis utilizadas en seres humanos para diagnóstico, profilaxis o tratamiento.

Ante esta situación, el presente estudio se realizó con la intención de evaluar las reacciones adversas, descritas en las Historias Clínicas, asociadas a la administración de fármacos antituberculosos de primera línea en pacientes hospitalizados en el área de neumología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, la muestra de pacientes estuvo conformada por 195 Historias clínicas, correspondiendo el 59% a pacientes del género masculino y el 41% al género femenino. De la muestra 85 pacientes en sus Historias Clínicas notificaron RAFAs, teniendo también mayor prevalencia en el género masculino con un total de 47 casos (55.29%) frente a un total de 38 casos (44.71%) que corresponden al género femenino dichos resultados se encuentran en la tabla 15, presentando similitud con la investigación de Asmat E.⁴⁰ que obtuvo como resultado que el género masculino presentó más reacciones adversas a fármacos antituberculosos en un porcentaje del 53% frente al género femenino que presentó un 47%. Según Miller P⁴⁴ refirió en su investigación que el diagnóstico de tuberculosis fue más común en el género masculino que en el género femenino con un promedio de 1.8 casos notificados entre hombres por cada mujer a nivel mundial durante el año 2017; explicó las razones por la cual existe esta prevalencia mayor en hombres, en primer lugar los mecanismos para una mayor susceptibilidad en hombres, además agrego que en la mayoría de países, los hombres tienden a tener más hábitos nocivos que las mujeres, en caso del cigarrillo, los hombres son consumidores activos, las tasas de tabaquismo per cápita explican que aproximadamente un tercio de la variación en el género masculino a nivel de país en los informes de casos, quizás se debió a la lesión pulmonar tóxica y la reducción de la función de las células inmunitarias los haga mucho más susceptibles a la infección. En la presente investigación no se indagó información relacionada a los hábitos nocivos que indicaron los pacientes en sus HC, por lo que no se podría relacionar con los resultados expuestos. Es posible que, sean factores hormonales y fisiológicos los que desempeñen un papel en la determinación de la susceptibilidad específica del género a

la tuberculosis. Por último, Cheah F.⁴¹ en su investigación denota que el sexo tiene una relación significativa con el desarrollo de RAM, siendo el sexo femenino el que presentaba mayor tendencia a desarrollar una reacción adversa, entre los mecanismos que lo podrían explicar se incluyen las fluctuaciones hormonales en las etapas de vida, como el embarazo y la menarquia que modifican las respuestas en fármacos.

En cuanto a la edad se observó que el grupo etario que presentó mayor frecuencia en relación a las reacciones adversas a fármacos antituberculosos fue los casos que van de 21 – 40 años con un total de 37 casos, seguido del grupo de 41-60 años que presentó 26 casos, en tercer lugar, se encuentra el grupo >61 años con un total de 16 casos, por último, el grupo con menos incidencia de tuberculosis fue el de 18-20 años con tan solo 6 casos. Estos hallazgos difieren con el trabajo realizado por Faustino V.³⁹ en cuyo estudio encontró que el grupo etario que presentó más reacciones adversas a fármacos antituberculosos fue el que se encuentra de 46 a más años; a su vez también difieren con los resultados presentados por Palomino Y³⁸, quien en su investigación reportó que el grupo etario con más incidencia de RAFAs es el que se encuentra comprendido desde los 41 a 60 años (82.42%). Por último, los datos obtenidos son concordantes con los resultados del proyecto de investigación presentado por Vázquez V. y Sánchez L.³⁷ los cuales mostraron que el grupo etario que va desde los 20 a 40 años con los que más casos reportaron, además Monasterio G.⁴⁵ en su investigación demostró que el grupo etario en donde la tuberculosis tubo mayor prevalencia fue de 21 a 30 años, siendo estos resultados concordantes con el presente estudio, siendo este rango de las personas que son laboralmente activas, lo que podría explicarse a la mayor exposición a factores de riesgo que se encuentran asociados con la enfermedad tuberculosa.

Respecto al tipo de tuberculosis, según los pacientes que presentaron RAFAs notificadas encontramos que los pacientes hospitalizados en el área de neumología del periodo de enero 2020 a junio de 2023 del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, se determinó que 51 casos presentaron tuberculosis pulmonar; siendo prevalente el género masculino y el rango de 21-40 años, frente a 34 casos que presentaron tuberculosis extrapulmonar, siendo las más frecuentes la pleural, la mamaria y la osteoarticular o también llamada mal de Pott. Cabe mencionar que la población tiene poco conocimiento referido a los tipos de tuberculosis extrapulmonar hablándose más de la tuberculosis pulmonar.

La tabla 20 muestra que las reacciones adversas clasificadas según su gravedad, usando la clasificación de la OMS, presentaron que las reacciones adversas moderadas se presentaron en

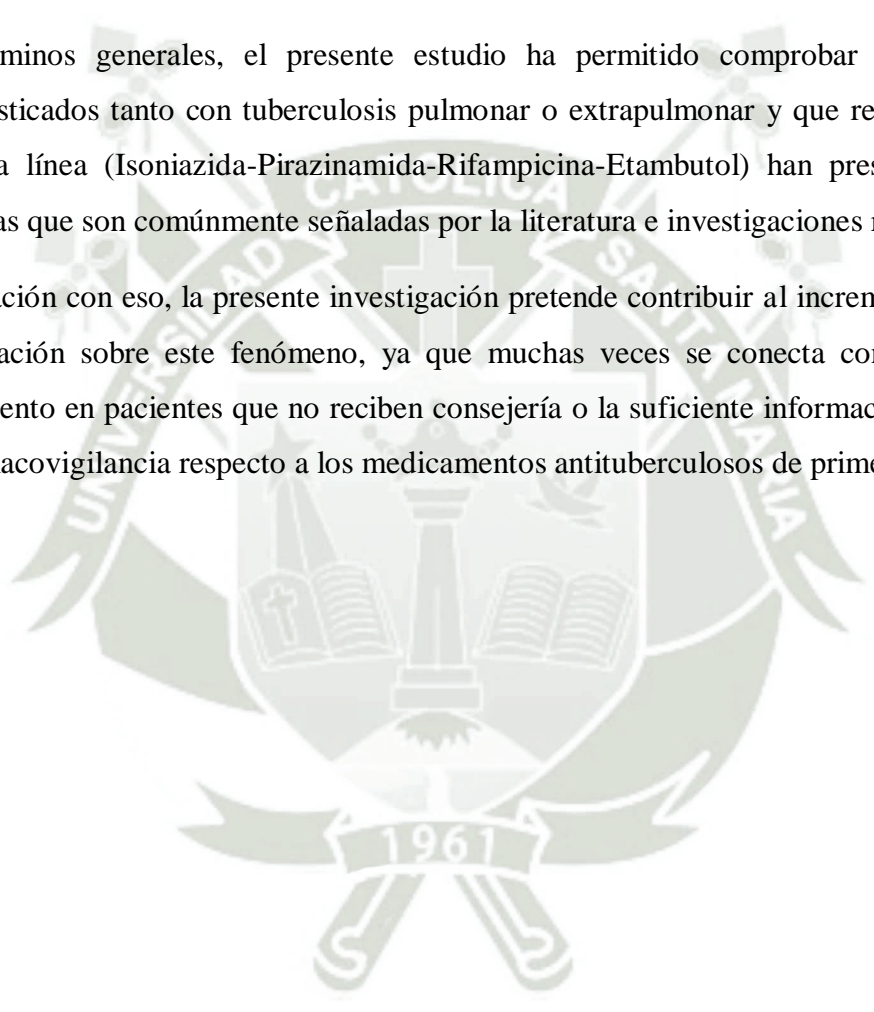
66 (77.65%) pacientes de los que presentaron RAFA, siendo además de menor porcentaje las reacciones adversas leves que se presentaron en 8 (9.41%) pacientes. Estos hallazgos son concordantes con el estudio de Vázquez V. y Sánchez L.³⁵ en cuya investigación encontraron que las RAFAs con mayor incidencia fueron las moderadas con un porcentaje del 67% seguida de las leves con un 20%; pero difieren con los resultados presentados por Palomino Y.³⁶, quien reportó que la mayoría de reacciones adversas son leves en casi la totalidad de los casos que fueron 161 pacientes (97.58%). En el presente estudio las reacciones adversas que mostraron mayor predominancia se clasificaron como moderadas, en las que se incluyen las erupciones, alteraciones visuales, cambios perceptibles en el estado anímico, cambios en los componentes de sangre y trastornos en el sistema urinario, y por esto son aquellas que requieren un cambio en la terapia farmacología, aunque no necesariamente una interrupción del fármaco causal. Y eso se explica en los retos que se inician al presenciar una reacción adversa, para identificar el fármaco causal.

En relación al sistema afectado por las reacciones adversas a los fármacos antituberculosos, se demostró que el sistema tegumentario (piel y tejido subcutáneo) presentó un total de 52 casos reportados de reacción adversa con un porcentaje del 32.3%, seguido por la afección del sistema hepatobiliar el cual presentó una frecuencia de 34 casos los cuales representan el 21.12%, el sistema digestivo presentó un total de 29 casos con un porcentaje del 18.01% y por último el sistema nervioso con un total de 27 casos y un porcentaje del 16.77%, mencionados datos se encuentran en la tabla 17 y que difieren con los resultados presentados por Singh A, Prasad R, Balasubramanian V, Gupta N, Gupta P., los cuales determinaron que los sistemas más afectados por las RAMs fue el sistema hepatobiliar (35.7%), sistema gastrointestinal (22%), el sistema musculoesquelético (19.5%), sistema tegumentario (15.3%), el sistema nervioso periférico (3%). Se puede explicar esta diferencia debido a los factores sociodemográficos, a los hábitos de los pacientes que se incluyeron en ambos estudios y a su vez a la gravedad de la enfermedad. Por otro lado, según se aprecia en la tabla 26, el fármaco relacionado con la mayoría de reacciones adversas fue la Pirazinamida con una incidencia de 31 casos y un porcentaje del 36.47%, esto se debe a que se trata de un medicamento con acción antibiótica sistémica y que se encuentra ampliamente relacionado con efectos adversos de tipo cutáneo, renal, hepático, gástrico. Este resultado difiere con el estudio de Palomino Y.³⁶ en cuyo trabajo se encontró que el medicamento implicado en la mayoría de pacientes es la Rifampicina con un 79.9% de 165 pacientes que recibieron tratamiento antituberculoso. Según Singh A.⁴², en su investigación determinó que la pirazinamida fue el fármaco más hepatotóxico, y el que presentó más RAMs

cutáneas siendo estas la erupción maculopapular, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa y síndrome de DRESS, estos resultados son concordantes tanto en el sistema que afecta el fármaco mencionado y a la vez en los signos nombrados, el efecto adverso hepático podría deberse a las condiciones del paciente que es tratado con terapéutica antituberculosa, las cuales pueden ser pacientes envejecidos, pacientes, bebedores de alcohol, desnutrición, uso de drogas e hipoalbuminemia.⁴⁶ Siendo además notable mencionar que su metabolismo se realiza vía hepática.

En términos generales, el presente estudio ha permitido comprobar que los pacientes diagnosticados tanto con tuberculosis pulmonar o extrapulmonar y que recibieron terapia de primera línea (Isoniazida-Pirazinamida-Rifampicina-Etambutol) han presentado reacciones adversas que son comúnmente señaladas por la literatura e investigaciones revisadas.

En relación con eso, la presente investigación pretende contribuir al incremento de atención e información sobre este fenómeno, ya que muchas veces se conecta con el abandono del tratamiento en pacientes que no reciben consejería o la suficiente información; mejorando así la farmacovigilancia respecto a los medicamentos antituberculosos de primera línea.



CONCLUSIONES

- Primera** Se concluye que la administración de fármacos antituberculosos de primera línea produce reacciones adversas categorizadas como muy frecuentes, de gravedad moderada, afectando principalmente al sistema tegumentario y de acuerdo a su causalidad como probables.
- Segunda** Se tipificó la muestra de estudio según criterios como: género en donde el masculino presento mayor prevalencia de la enfermedad; edad en donde el rango de 21-40 años fue el grupo etario más afectado; grado de instrucción en la mayoría de sus casos concluyeron la educación secundaria, por último, en cuanto al estado civil se encontró que la mayoría de pacientes son solteros y casados.
- Tercera** Se clasificó los tipos de tuberculosis que fueron diagnosticadas en pacientes hospitalizados en el área de neumología y que recibieron tratamiento antituberculoso de primera línea del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, enero 2020 a junio 2023; las cuales fueron: tuberculosis pulmonar con una frecuencia de 116 casos y tuberculosis extrapulmonar con una frecuencia de 79 casos y dentro de esta clasificación se encontró que la tuberculosis pleural es la que presento mayor incidencia con un total de 32 casos.
- Cuarta** Se identifico las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos de primera línea según su gravedad dando por resultado que en 66 casos fueron moderadas, el sistema más afectado fue el sistema tegumentario con una frecuencia de 52 casos, siendo el prurito la reacción adversa más notificada en 23 casos que representa el 12.43 %, seguida del rash cutáneo que se reportó en 14 casos representando 7.57%, el sistema hepatobiliar fue el segundo sistema más afectado siendo la hepatitis colestásica la reacción adversa que presento más casos cuantificados en 21 casos que representa el 11.35%, en cuanto a los sentidos que fue el sistema menos afectado se cuantifico que la reacción adversa más frecuente fue cefalea con 12 casos notificados representando el 6.49%, por último, en relación a la causalidad, en 55 casos se clasificó como probables.
- Quinta** Se identificó el medicamento antituberculoso de primera línea causante o sospechoso de reacciones adversas más frecuentes el cual fue la Pirazinamida con una incidencia de 31 casos, afectando además con mayor incidencia al sistema tegumentario.

RECOMENDACIONES

- Primera** Divulgar los resultados de la presente investigación hacia la comunidad científica y público en general, con la finalidad de consolidar los conocimientos relacionados con el correcto seguimiento terapéutico de pacientes con tuberculosis.
- Segunda** Incluir al profesional Químico – Farmacéutico al equipo de salud para mejor la farmacovigilancia de los medicamentos antituberculosos de primera línea, pudiendo así disminuir la incidencia de reacciones adversas que presentan esta familia de fármacos
- Tercera** A futuros investigadores, realizar estudios en relación a tratamiento antituberculosos combinados, de primera y segunda línea, con el fin de notificar las reacciones adversas más frecuentes en ambos grupos y contar con antecedentes mejorando así la farmacovigilancia de este grupo medicamentoso.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis. [Internet]; Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
2. Pan America Health Organization . PAOH. Tuberculosis - PAHO/WHO | Pan American Health Organization [Internet]. Washintong: PAHO; 2020 [citado el 31 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/topics/tuberculosis>
3. Dorronsoro, I., & Torroba, L. Microbiología de la tuberculosis. Anales del Sistema Sanitario de Navarra, [Internet] 2007 [Citado el 02 de enero del 2023] (Supl. 2), 67-85. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000400006&lng=es&tlng=es.
4. Jaramillo-Grajales M, Torres – Villa RA, Pabon-Gelves E, Marin-Muñoz PA, Barrientes- Urdinola K, Montagut-Ferizzola Yj, Robledo-Restrep JA. Diagnóstico de tuberculosis: desde lo tradicional hasta el desarrollo actual. Medicina & Laboratorio 2015; 21:311-332. Disponible: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/02/907779/tuberculosis-x.pdf>
5. Garcia Rodriguez J. Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso. Galicia clínica; 2008; 69 (1): 21-28. Disponible en: <https://galiciaclinica.info/PDF/1/11.pdf>
6. Gómez Ayala A. Tuberculosis. Abordaje farmacoterapéutico. Ámbito farmacéutico Farmacoterapia [Internet] 2007 [Citado el 03 de enero del 2023] Vol. 26 Núm. 10 pag. 88-94. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-tuberculosisabordaje-farmacoterapeutico-13112894>
7. Raviglione M.C. (2018). Tuberculosis. Jameson J, & Fauci A.S., & Kasper D.L., & Hauser S.L., & Longo D.L., & Loscalzo J(Eds.), Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e. McGraw Hill. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2461§ionid=209899489>
8. RAVIGLIONE Mario C, O'BRIEN Richard J. Enfermedades por Micobacterias. En: Harrison, Longo D. Principios de Medicina Interna. 2012° ed. México: Mc. Graw Hill Interamericana; 2009. p. 1236-1259

9. Golpe A, Lado F, Cabarcos A, Ferreiro M. Clínica de la tuberculosis . Med Integr. 2005;39(5):181-91.
10. Kaufmann SHE, Bloom B, Brosch R, Cardona PJ, Dockrell H, Fritzell B, et al. Developing whole mycobacteria cell vaccines for tuberculosis: Workshop proceedings, Max Planck Institute for Infection Biology, Berlin, Germany, July 9, 2014. En: Vaccine [Internet]. 2015 [citado 8 de agosto de 2021]. p. 3047-55. Disponible en:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0264410X15003667?token=5AD>
11. Bastida V, Garcia MR, Pérez ML, Lado FL. Epidemiología de la tuberculosis. [Internet] 2002 [Citado el 03 de enero del 2023] Vol. 39 Núm. 5 pag. 172-180. Disponible en:
<https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-epidemiologia-tuberculosis-13029943>
12. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico del Perú. Cent Nac Epidemiol Prevencion y Control Enfermedades [Internet] 2023 [Citado el 14 de septiembre del 2023]. Volumen 32 – SE 20-2023. Disponible en:
https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin_202320_28_163316.pdf
13. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 27 de octubre de 2016 [citado 8 de agosto de 2021];2(1):1- 23. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrdp201676>
14. CDC. [Internet]. Infección de Tuberculosis latente y enfermedad de tuberculosis. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/basics/tbinfectiondisease.htm>
15. Chaves W, Buitrago J, Dueñas A, Bejarano J. Acerca de la tuberculosis extrapulmonar. [Internet] 2017 [Citado el 03 de enero del 2023] Vol. 26 Núm. 2 pag. 90 - 97. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-repatorio-medicina-cirugia-263-articulo-acerca-tuberculosis-extrapulmonar-S0121737217300183>
16. Golpe AL, Cabarcos A, Ferreiro MJ, Lado FL. Clínica de la tuberculosis. [Internet] 2002 [Citado el 03 de enero del 2023] Vol. 39 Núm. 5 pag. 181-191. Disponible en:
<https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-clinica-tuberculosis-13029944>
17. Gonzales Muro Denys Janet, Campos Siccha Gerardo, Ramírez Gutiérrez Raulins. Características clínicas de la tuberculosis mamaria en pacientes atendidas en un

- servicio de ginecoobstetricia, 2002- 2011. Rev Per Ginecol obstet. [Internet]. 2013 [citado 2023 Oct 16] ; 59(2) : 107-114. Disponible en:
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322013000200005&lng=es
18. Caminero Luna JA. Update on the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis. Rev Clin Esp [Internet]. 2016;216(2):76-84. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.09.005>
19. Ramírez-Lapausa M., Menéndez-Saldaña A., Noguerado-Asensio A.. Tuberculosis extrapulmonar, una revisión. Rev. esp. sanid. penit. [Internet]. 2015 [citado 2023 Oct 17] 17(1) : 3-11. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1575-06202015000100002&lng=es.
20. Cascante J. A., Pascal I., Eguía V. M., Hueto J.. Diagnóstico de la infección tuberculosa. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2007 [citado 2023 Nov 12] ; 30(Suppl 2) : 49-65. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000400005&lng=es.
21. Delgado A. La prueba de tuberculina. Sitio Argentino de Producción Animal. 2013: 1-67/ [Internet]. Disponible en:
https://www.produccionanimal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/infecciosas/bovinos_en_general/135-prueba_de_tuberculina.pdf
22. Sequeira M, Barrera L. Manual de actualización de la Baciloscopía. Org Andin Salud [Internet]. 2018;1:88p. Disponible en:
<https://www.paho.org/es/file/110833/download?token=0xqDXbxC>
23. Acid Fast Staining: Principle, Procedure and Examples [En internet]. Disponible en:
<https://biologyeas.com/acid-fast-staining/>
24. Arévalo Barea Arturo Raúl, Alarcón Terán Heidi, Arévalo Salazar Dory Esther. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN TUBERCULOSIS; LO CONVENCIONAL Y LOS AVANCES TECNOLÓGICOS EN EL SIGLO XXI. Rev. Méd. La Paz [Internet]. 2015 [citado 2023 Nov 19] ; 21(1) : 75-85. Disponible en:
http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582015000100011&lng=es.

25. ARIAS M FABIOLA, HERRERA M TANIA. Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis. Rev. chil. enferm. respir. [Internet]. 2016 Dic [citado 2023 Nov 29] ; 32(4):254-259. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482016000400007>
26. Silva Carlos, Bermúdez Valmore, Arraiz Naylet, Bermúdez Fernando, Rodríguez Moisés, Valdelamar Lisney, Leal E. Fármacos de primera línea utilizados en el tratamiento de la tuberculosis. AVFT [Internet]. 2007 Jun [citado 2023 Nov 29] ; 26(1): 21-26. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642007000100004&lng=es.
27. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. eds. *Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica, 13e*. McGraw Hill; 2019. Accessed noviembre 29, 2023. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2457§ionid=191984577>
28. Rodríguez Carranza R. eds. *Vademécum Académico de Medicamentos*. McGraw Hill; 2015. Accessed noviembre 18, 2023. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552§ionid=90365886>
29. Ministerio de Salud. N°104-minsa/DGSP-V01. “Norma técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis”. [Internet]. Lima. 2018. [Consultado el 09 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/382664/Norma_t%C3%A9cnica_de_salud_para_la_atenci%C3%B3n_integral_de_las_personas_afectadas_por_tuberculosis20191011-25586-i65fww.pdf
30. Montané, E., & Santesmases, J. Reacciones adversas a medicamentos. Medicina Clínica. 2020; 154(5): 178-184.
31. Valsecia M. Farmacovigilancia y Mecanismos de Reacciones Adversas a Medicamentos. En: Farmacología Médica [Internet] [Consultado el 07 de noviembre de 2023]. 2000. p.145-38. Disponible en: https://www.academia.edu/29786398/CAPITULO_13_FARMACOVIGILANCIA_Y_MECANISMOS_DE_REACCIONES_ADVERSAS_A_MEDICAMENTOS
32. Lores D. Danneris, Lazo R. Yaily. Caracterización de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos herbolarios notificadas a la Unidad Coordinadora Provincial

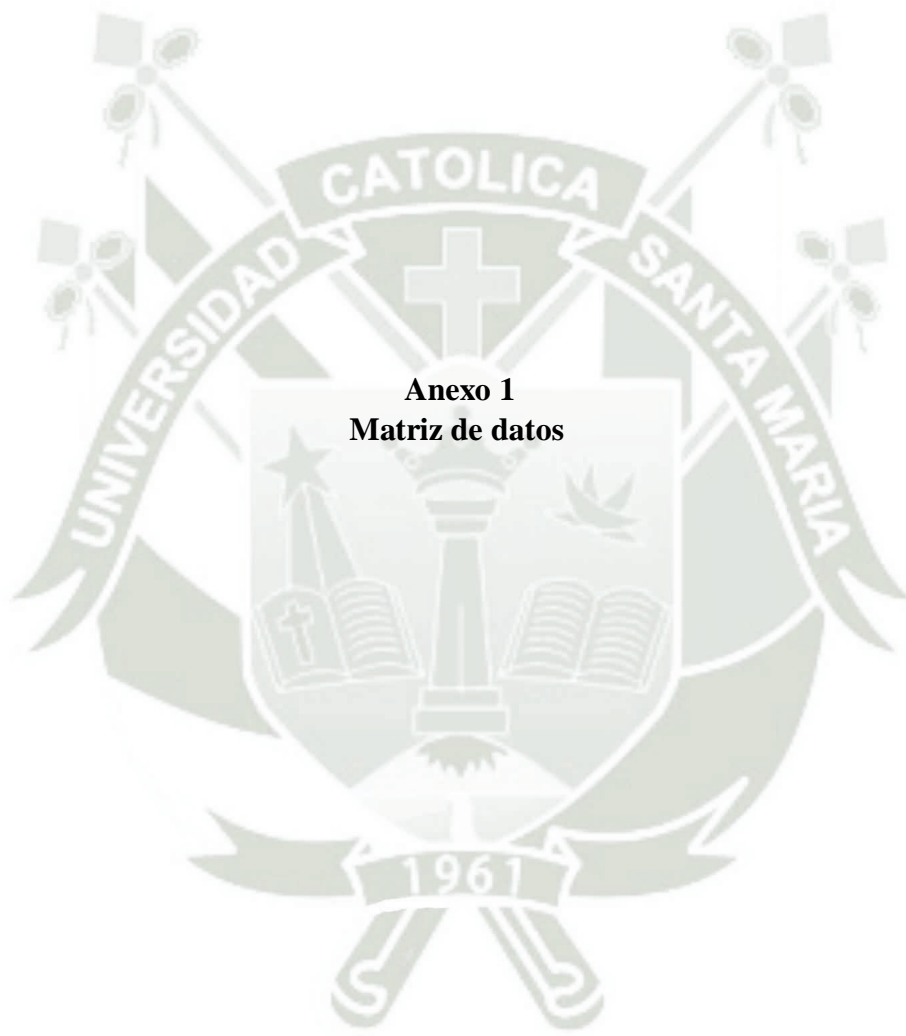
- de Farmacovigilancia Santiago de Cuba. Rev. mex. cienc. farm [revista en la Internet]. 2011 Mar [citado 2023 Oct 22] ; 42(1): 58-64. Disponible en:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952011000100004&lng=es.
33. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet. 2000 Oct 7;356(9237):1255-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9. PMID: 11072960
34. Lobos CG, Tarapués-Román M. Clasificación de reacciones adversas y evaluación de causalidad [Internet]. Ispch.cl. [citado el 4 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/5.%20CLASIFICACION%20Y%20CAUSALIDAD%20RAM%20FINAL.pdf>
35. Restrepo Carpio R. Clasificación de las reacciones adversas. [Internet].; 2009. Disponible en: <https://saludtrabajoydiversion.blogspot.com/2009/02/bienvenidos-al-sitio-derelax-diversion.html>
36. Pari Atamari Darwin Henry, “Evaluación de las características de reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFAs) en pacientes hospitalizados en el servicio de neumología del hospital REGIONAL Honorio Delgado Espinoza de Arequipa, 2011 - 2012. [Tesis de pregrado].Arequipa; Universidad Católica de Santa María [Internet] 2013. Disponible en:
<https://repositorio.ucsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12920/3933/70.1712.M.pdf?sequence=1>
37. Sánchez Garay L, Vásquez Rivasplata V, Identificación de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes atendidos en el centro de salud baños del inca-Cajamarca, agosto 2018 – agosto 2021. [Tesis de pregrado] Cajamarca; Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo [Internet] 2022 Disponible en:
<http://repositorio.upagu.edu.pe/bitstream/handle/UPAGU/2226/FYB-012-2022.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
38. Palomino Laines Y. Caracterización de las RAM’s en pacientes con tratamiento en tuberculosis del servicio de infectología del Hospital Regional Clínico Docente Daniel Alcides Carrion, 2018. [Tesis de pregrado] Huancayo; Universidad Peruana los Andes [Internet] 2020. Disponible en:
<https://repositorio.upla.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12848/2342/TESIS%20FINAL.pdf?isAllowed=y&sequence=1>

39. Faustino Rimac V. Factores asociados a reacción adversa medicamentosa en pacientes sometidos a tratamiento antituberculoso. . [Tesis de pregrado] Trujillo; Universidad Privada Antenor Orrego[Internet]2015. Disponible en:
https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/20.500.12759/2085/1/RE_MED.HUM_VICTOR.FAUSTINO_FACTORES.ASOCIADOS.A.REACCION.ADVERSA.A%20MEDICAMENTOS_DATOS.pdf
40. Asmat Aguirre, E. C. Caracterización de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes de un Hospital de ESSALUD de Lima. Universidad Nacional de Trujillo, Facultad de Farmacia y Bioquímica, [Tesis de pregrado] 2021 septiembre:p. 6-7. Disponible en: <https://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/16401>
41. Cheag MF, Zainal H, Hyder Ali IA. Evaluation of adverse reactions induced by anti-tuberculosis drugs in Hospital Pulau Pinang. Malays J Med Sci. [Internet] 2018 [Citado el 02 de noviembre del 2022];25(5):103–114. Disponible en: <https://doi.org/10.21315/mjms2018.25.5.10>
42. Singh A, Prasad R, Balasubramanian V, Gupta N, Gupta P. Prevalence of adverse drug reaction with first-line drugs among patients treated for pulmonary tuberculosis. Clinical Epidemiology and Global Health. [Internet] 2015; [Citado el 15 de noviembre del 2022]; 3:S80–S90. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2015.10.005>
43. Farazi A, Sofian M, Jabbariasl M, Keshvarz S. Adverse reactions to antituberculosis drugs in iranian tuberculosis patients. Hindawi Publishing Corporation [Internet] 2018 [Citado el 02 de marzo del 2023]; Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2014/412893>
44. Miller PB, Zalwango S, Galiwango R, Kakaire R, Sekandi J, Steinbaum L, et al. Asociación entre la tuberculosis en hombres y la estructura de la red social en Kampala, Uganda. BMC Infect Dis [Internet]. 2021 [citado el 14 de octubre del 2023]; 21(1): 1023. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06475-z>
45. Monasterio-Torres G. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes hospitalizados en el Hospital Santa Rosa Piura en el periodo 80 2007-2014. [Internet]. [Piura]: Universidad Nacional de Piura, 2015 [citado el 18 de octubre del 2023]. Disponible en: <http://repositorio.unp.edu.pe/handle/UNP/766>.
46. AGUAYO C MIGUEL, RODRÍGUEZ D JUAN CARLOS. Hígado y terapia antituberculosa. Rev. chil. enferm. respir. [Internet]. 2011 Mar [citado el 15 de noviembre del 2023] ; 27(1): 53-57. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482011000100010>.

47. Morán López Elena, Lazo Amador Yaima. Tuberculosis. Rev Cubana Estomatol [Internet]. 2001 Abr [citado 2023 Dic 10]; 38(1): 33-51. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072001000100005&lng=es.
48. Saturno D, Eblen A. TUBERCULOSIS ENFERMEDAD REEMERGENTE. MULTIRRESISTENTE. REPORTE DE UN CASO [Internet]. Edu.ve. [citado el 23 de enero de 2024]. Disponible en: <http://servicio.bc.uc.edu.ve/fcs/cysv17n1/art06.pdf>







Anexo 1
Matriz de datos

ID	EDAD	EDAD COD	GENERO	Proced COD	Grinstru COD	EstCivil_COD	Cood_CIE10	RAMs descritas	Valor_Rams	Categ_Rams	Diagnost_TBC
1	39	2	1	3	1	2	A15.0	1	7	4	Pulmonar
2	18	1	2	3	3	1	A17.0	1	6	4	Extrapulmonar Menígea
3	65	4	2	3	1	2	A15.0	1	6	4	Pulmonar
4	18	1	1	1	3	1	A15.0	2	7	4	Pulmonar
5	44	3	1	2	1	2	A15.0	1	4	3	Pulmonar
6	62	4	1	3	2	2	A15.0	2	5	3	Pulmonar
7	29	2	1	2	3	2	A15.0	1	7	4	Pulmonar
8	26	2	1	3	3	1	A15.0	1	6	4	Pulmonar
9	21	2	1	3	3	1	A15.0	1	6	4	Pulmonar
10	80	4	1	3	3	2	A15.0	1	6	4	Pulmonar
11	40	2	1	3	3	2	A15.6	1	7	4	Extrapulmonar Pleural
12	50	3	1	1	3	1	A15.0	1	6	4	Pulmonar
13	18	1	2	1	3	1	A15.6	2	7	4	Extrapulmonar Pleural
14	25	2	2	1	3	1	A18.8	1	5	3	Extrapulmonar Mamaria
15	37	2	1	1	3	2	A19.1	1	6	4	Extrapulmonar Miliar
16	56	3	1	3	3	2	A15.6	1	7	4	Extrapulmonar Pleural
17	18	1	1	1	3	1	A15.0	1	3	2	Pulmonar
18	68	4	1	3	2	2	A18.0	0	0	1	
19	49	3	2	3	2	2	A18.0	0	0	1	
20	23	2	1	1	3	1	A15.0	0	0	1	
21	63	4	2	3	1	4	A18.0	0	0	1	
22	66	4	2	3	1	2	A15.0	0	0	1	
23	64	4	2	3	1	4	A15.0	0	0	1	
24	24	2	1	1	3	1	A15.0	0	0	1	
25	43	3	1	3	1	3	A15.0	0	0	1	

26	31	2	2	3	4	1	A15.0	0	0	1	
27	56	3	1	3	1	2	A15.0	0	0	1	
28	40	2	2	3	2	1	A17.0	0	0	1	
29	44	3	2	3	2	2	A15.0	1	7	4	Pulmonar
30	28	2	2	3	4	1	A15.6	1	6	4	Extrapulmonar Pleural
31	20	1	1	1	3	1	A15.6	0	0	1	
32	31	2	1	3	2	2	A15.0	0	0	1	
33	35	2	1	3	1	1	A15.6	0	0	1	
34	21	2	1	3	3	1	A15.6	0	0	1	
35	21	2	2	1	3	1	A15.0	0	0	1	
36	25	2	1	3	1	4	A15.0	0	0	1	
37	46	3	2	3	1	4	A15.0	0	0	1	
38	35	2	2	1	4	1	A15.6	0	0	1	
39	40	2	1	3	2	4	A15.0	0	0	1	
40	39	2	2	3	2	4	A15.0	0	0	1	
41	26	2	1	3	1	1	A15.0	0	0	1	
42	45	3	1	3	3	1	A15.0	0	0	1	
43	38	2	1	3	2	4	A15.0	0	0	1	
44	31	2	1	3	1	1	A18.3	0	0	1	
45	46	3	2	3	1	4	A15.0	0	0	1	
46	72	4	2	3	1	2	A15.0	0	0	1	
47	31	2	2	1	3	1	A15.0	0	0	1	
48	36	2	2	3	2	4	A18.8	0	0	1	
49	67	4	1	1	4	2	A17.0	0	0	1	
50	40	2	1	3	2	4	A15.6	0	0	1	
51	45	3	1	3	4	2	A15.0	1	6	4	Pulmonar
52	70	4	1	3	3	4	A15.0	1	5	3	Pulmonar

53	80	4	1	3	3	3	A15.0	1	5	3	Pulmonar
54	75	4	1	3	3	3	A15.0	1	4	3	Pulmonar
55	60	3	2	3	3	4	A15.0	1	5	3	Pulmonar
56	35	2	1	3	4	4	A15.6	2	4	3	Extrapulmonar Pleural
57	22	2	1	1	3	1	A15.0	2	5	3	Pulmonar
58	36	2	2	3	3	2	A15.0	1	7	4	Pulmonar
59	26	2	1	1	4	1	A15.0	1	6	4	Pulmonar
60	22	2	1	1	3	1	A15.0	1	6	4	Pulmonar
61	29	2	2	3	2	1	A15.0	1	4	3	Pulmonar
62	40	2	2	1	3	2	A18.8	1	6	4	Extrapulmonar Mamaria
63	57	3	1	1	4	2	A15.6	1	6	4	Extrapulmonar Pleural
64	34	2	2	3	3	4	A18.8	1	7	4	Extrapulmonar Mamaria
65	58	3	2	1	2	2	A18.8	2	6	4	Extrapulmonar Pericárdico
66	38	2	1	1	3	2	A15.6	1	7	4	Extrapulmonar Pleural
67	53	3	1	3	2	2	A15.0	1	6	4	Pulmonar
68	26	2	2	1	3	1	A18.3	1	6	4	Extrapulmonar Entero peritoneal
69	63	4	1	3	1	2	A15.6	1	7	4	Extrapulmonar Pleural
70	74	4	1	3	2	2	A15.6	1	7	4	Extrapulmonar Pleural
71	25	2	2	1	3	1	A15.0	1	6	4	Pulmonar
72	45	3	1	1	3	2	A15.0	2	7	4	Pulmonar
73	20	1	2	3	3	1	A19.1	2	6	4	Extrapulmonar Miliar
74	60	3	1	3	1	4	A15.0	0	0	1	
75	64	4	2	1	4	2	A18.0	0	0	1	
76	39	2	1	3	2	4	A15.0	0	0	1	
77	80	4	2	3	1	2	A15.0	0	0	1	
78	29	2	1	1	4	1	A15.0	0	0	1	
79	53	3	1	3	1	4	A15.0	0	0	1	

80	41	3	1	1	4	1	A18.3	0	0	1	
81	25	2	1	1	3	1	A15.6	0	0	1	
82	39	2	1	1	2	2	A15.0	2	7	4	Pulmonar
83	50	3	1	1	4	2	A15.0	0	0	1	
84	77	4	1	1	3	4	A15.6	0	0	1	
85	35	2	2	3	1	4	A15.0	0	0	1	
86	43	3	1	3	2	4	A15.0	0	0	1	
87	78	4	2	3	2	2	A15.0	0	0	1	
88	51	3	1	3	3	2	A15.0	1	6	4	Pulmonar
89	27	2	1	1	3	1	A15.0	1	6	4	Pulmonar
90	70	4	1	3	2	2	A15.0	0	0	1	
91	53	3	1	3	2	4	A15.0	0	0	1	
92	69	4	1	3	2	2	A15.6	0	0	1	
93	25	2	2	3	1	4	A15.0	0	0	1	
94	56	3	1	3	1	4	A15.0	0	0	1	
95	75	4	2	3	1	4	A15.0	0	0	1	
96	35	2	1	1	4	1	A15.0	0	0	1	
97	58	3	2	3	4	4	A18.0	1	7	4	Extrapulmonar Mal de Pott
98	23	2	2	3	1	4	A18.0	2	7	4	Extrapulmonar Mal de Pott
99	47	3	2	3	1	1	A15.0	1	5	3	Pulmonar
100	61	4	1	2	3	2	A15.0	2	6	4	Pulmonar
101	56	3	1	3	2	2	A15.0	1	6	4	Pulmonar
102	29	2	2	1	3	1	A15.0	2	7	4	Pulmonar
103	21	2	2	1	3	1	A17.0	1	6	4	Extrapulmonar Menígea
104	42	3	2	1	3	1	A15.0	1	7	4	Pulmonar
105	30	2	2	1	3	2	A15.0	1	6	4	Pulmonar
106	64	4	1	3	3	2	A18.0	1	6	4	Extrapulmonar Mal de Pott

107	67	4	1	1	3	2	A15.0	1	7	4	Pulmonar
108	34	2	2	3	3	1	A17.0	2	7	4	Extrapulmonar Menígea
109	57	3	1	3	3	2	A15.0	2	6	4	Pulmonar
110	52	3	1	3	3	2	A19.1	2	6	4	Extrapulmonar Miliar
111	50	3	2	3	1	2	A15.6	1	7	4	Extrapulmonar Pleural
112	23	2	1	1	3	1	A15.0	1	6	4	Pulmonar
113	66	4	2	3	2	2	A18.0	1	6	4	Extrapulmonar Mal de Pott
114	39	2	1	1	3	1	A15.0	0	0	1	
115	69	4	2	3	2	3	A15.0	0	0	1	
116	58	3	1	3	1	3	A18.3	0	0	1	
117	43	3	1	3	3	1	A18.3	0	0	1	
118	62	4	2	3	2	2	A15.0	1	6	4	Pulmonar
119	61	4	1	3	1	2	A15.6	0	0	1	
120	66	4	2	3	1	3	A15.0	0	0	1	
121	31	2	2	3	1	4	A18.8	0	0	1	
122	57	3	1	3	1	4	A15.0	0	0	1	
123	19	1	1	1	3	2	A15.0	0	0	1	
124	56	3	1	3	1	4	A15.6	0	0	1	
125	41	3	1	3	1	1	A15.0	0	0	1	
126	25	2	1	1	3	1	A15.0	0	0	1	
127	28	2	2	1	2	1	A15.0	0	0	1	
128	70	4	1	3	2	2	A15.6	0	0	1	
129	56	3	1	3	1	2	A18.0	0	0	1	
130	58	3	2	3	1	4	A15.0	0	0	1	
131	70	4	2	3	3	2	A18.1	0	0	1	
132	49	3	2	3	1	4	A18.0	1	6	4	Extrapulmonar Mal de Pott
133	21	2	1	1	3	1	A15.0	0	0	1	

134	62	4	1	3	1	2	A17.0	0	0	1	
135	40	2	1	3	3	2	A17.0	0	0	1	
136	23	2	1	1	3	1	A15.0	0	0	1	
137	85	4	2	3	1	3	A15.0	0	0	1	
138	26	2	1	1	1	1	A15.6	0	0	1	
139	98	4	1	3	2	3	A15.0	0	0	1	
140	31	2	1	3	3	4	A19.1	0	0	1	
141	59	3	2	3	2	4	A15.0	0	0	1	
142	53	3	2	3	3	4	A15.0	0	0	1	
143	35	2	1	3	3	1	A15.0	0	0	1	
144	29	2	1	3	1	1	A15.6	0	0	1	
145	21	2	1	3	3	1	A15.0	0	0	1	
146	40	2	1	3	4	2	A15.6	0	0	1	
147	52	3	1	3	4	4	A18.0	0	0	1	
148	20	1	2	1	3	1	A15.6	0	0	1	
149	32	2	1	2	1	1	A15.0	0	0	1	
150	39	2	1	3	2	4	A15.0	0	0	1	
151	68	4	2	3	2	2	A15.6	0	0	1	
152	59	3	1	3	2	4	A15.0	1	5	3	Pulmonar
153	19	1	1	1	3	1	A15.0	2	4	3	Pulmonar
154	42	3	2	3	3	2	A15.0	1	5	3	Pulmonar
155	56	3	2	3	3	4	A18.0	1	4	3	Extrapulmonar Mal de Pott
156	71	4	1	1	4	4	A15.0	1	5	3	Pulmonar
157	24	2	1	3	3	1	A15.0	1	4	3	Pulmonar
158	40	2	1	1	4	4	A18.3	2	4	3	Extrapulmonar Entero peritoneal
159	46	3	2	1	4	2	A15.0	1	5	3	Pulmonar
160	27	2	2	1	4	4	A15.0	1	5	3	Pulmonar

161	28	2	1	3	2	4	A15.6	1	4	3	Extrapulmonar pleural
162	25	2	1	3	4	1	A15.0	2	4	3	Pulmonar
163	33	2	2	1	3	2	A18.8	2	5	3	Extrapulmonar Mamaria
164	51	3	2	3	2	2	A15.0	2	5	3	Pulmonar
165	39	2	1	2	1	2	A15.0	2	4	3	Pulmonar
166	31	2	2	1	3	2	A18.8	1	5	3	Extrapulmonar Mamaria
167	27	2	2	1	3	2	A18.8	1	4	3	Extrapulmonar Mamaria
168	28	2	1	3	2	1	A15.6	0	0	1	
169	66	4	1	3	1	4	A15.0	0	0	1	
170	36	2	2	3	1	1	A15.0	0	0	1	
171	22	2	1	1	3	1	A15.6	0	0	1	
172	24	2	2	1	3	1	A18.8	0	0	1	
173	19	1	2	1	3	1	A18.3	0	0	1	
174	30	2	2	3	2	4	A15.0	1	6	4	Pulmonar
175	26	2	1	1	3	1	A15.0	0	0	1	
176	34	2	2	3	4	1	A15.0	0	0	1	
177	62	4	1	3	1	2	A15.0	0	0	1	
178	54	3	2	3	2	4	A15.0	0	0	1	
179	44	3	1	1	3	2	A18.8	0	0	1	
180	63	4	1	3	1	4	A15.0	0	0	1	
181	63	4	1	3	1	4	A18.1	0	0	1	
182	38	2	2	3	2	4	A18.8	0	0	1	
183	48	3	1	3	1	2	A15.0	0	0	1	
184	34	2	2	3	2	4	A15.6	0	0	1	
185	30	2	2	3	2	1	A15.0	0	0	1	
186	62	4	1	3	4	2	A17.0	1	7	4	ExtrapulmonarMenígea
187	41	3	1	3	4	4	A18.3	0	0	1	

188	77	4	2	3	2	4	A15.0	1	5	3	Pulmonar
189	43	3	1	3	2	4	A15.0	0	0	1	
190	19	1	2	1	3	4	A15.0	0	0	1	
191	44	3	1	1	4	2	A15.0	0	0	1	
192	26	2	2	3	3	1	A15.6	0	0	1	
193	74	4	2	3	2	4	A15.6	0	0	1	
194	60	3	1	3	1	4	A18.0	1	4	3	Extrapulmonar Mal de Pott
195	52	3	2	3	2	4	A15.0	1	6	4	Pulmonar

Edad Cod	
1	18-20 años
2	21-40 años
3	41-60 años
4	>=61 años

Genero	
1	Masculino
2	Femenino

ProcedCod	
1	Zona urbana
2	Zona U. marginal
3	Zona rural

GrinstruCOD	
1	Sin estudios
2	Primaria
3	Secundaria
4	Superior

EstCivilCOD	
1	Soltero
2	Casado
3	Viudo
4	Conviviente

RAMs desc	
0	Sin RAMs descritas
1	De 1 a 3 RAMs descritas
2	De 4 a 6 RAMs descritas

Categ_RAMs	
1	Improbable
2	Condicional
3	Posible
4	Probable

Anexo 2
Ficha de recolección de datos

Nombre del investigador: Fecha:.....

ID del paciente:.....

I. DATOS GENERALES

1.1. Edad:

1.2. Sexo: Masculino () Femenino ()

1.3. Procedencia:

Zona urbana () Zona urbano marginal () Zona rural ()

1.4. Grado de instrucción

a) Sin estudios () c) Secundaria ()

b) Primaria () d) Superior ()

1.5. Estado civil

a) Soltero () d) Conviviente ()

b) Casado ()

c) Viudo ()

1.6. Ocupación

a) Ama de casa () c) Profesional Universitario ()

b) Estudiante () d) Profesional Técnico ()

e) Otro, especifique

1.7. Ingreso económico (especifique):

II. TUBERCULOSIS

Pulmonar () Extra pulmonar ()

III. ESQUEMA DE TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO (Indique)

IV. REACCIONES ADVERSAS A FARMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFA):

4.1. Presencia de RAFA

Si () No ()

4.2. Reacciones adversas según los sistemas afectados:

a) Sistema digestivo ()

Especifique

b) Sistema hepatobiliar ()

Especifique.....

c) Sistema tegumentario (piel y tejido subcutáneo) ()

Especifique.....

d) Sistema inmunológico ()

Especifique.....

e) Sistema nervioso ()

Especifique.....

f) Sistema musculo esquelético ()

Especifique.....

g) Sistema urinario ()

Especifique.....

h) Sentidos ()

Especifique.....

4.3. Según Gravedad

Leve () Moderado () Grave ()

4.4. Según la evaluación de la causalidad

a) Definida ()

b) Probable ()

c) Posible ()

d) Condicional ()

e) Improbable ()

f) No clasificable ()

4.5. Medicamento sospechoso de la RAFA

a) Etambutol () b) Isoniazida () c) Rifampicina ()

d) Pirazinamida ()

COMORBILIDADES:

a) Diabetes mellitus ()

b) Hipertensión arterial ()

c) Enfermedades de transmisión sexual ()

d) Enfermedades gástricas ()

V. CONSUMO DE OTRA MEDICACION:

a) Metformina

e) Captopril

i) Metimazol

m) omeprazol

b) Insulina NHP

f) Tenofovir

j) Claritromicina

c) Glibenclamida

g) Zidovudina

k) Ceftriaxona +
doxiciclina

d) Enalapril

h) Lamivudina

l) Amoxicilina

(*) No se tomará el nombre del paciente para proteger su identidad. Para garantizar que los registros tienen una base real, se anotará el número de la historia clínica que sólo será conocido por el investigador, asignando un ID que ayude a evitar duplicidad de datos y que será añadido por el investigador.

Anexo 3

Tabla de reacciones adversas presentadas y medicamento comprometido en pacientes hospitalizados en el área de neumología del hospital regional Honorio Delgado Espinoza, enero 2020- junio 2023

H. C.	Tipo de tuberculosis	Reacciones adversas	Esquema de tratamiento	Dosificación diaria	Medicamento sospechoso de RAMs	Comorbilidades	Medicación concomitante
1	Pulmonar	Dolor abdominal Prurito Neuritis óptica	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Etambutol	Diabetes mellitus Gastritis	Metformina 500mg /día Claritromicina 500mg
2	Extrapulmonar Meníngea	Nauseas Vómitos Cefalea	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Isoniazida	Sífilis	Ceftriaxona+ Doxiciclina 1 gr
3	Pulmonar	Prurito Vértigo	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Isoniazida	Diabetes mellitus Hipertensión	Metformina 500mg /día Captopril 50 mg /día
4	Pulmonar	Vómitos Nauseas Rash cutáneo	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Drogadicción	
5	Pulmonar	Nauseas Vómitos	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Diabetes mellitus	Metformina 500 mg /día
6	Pulmonar	Hepatitis colestásica Ictericia Prurito Eritema multiforme	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina		
7	Pulmonar	Eritema multiforme Rash cutáneo Cefalea	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina		
8	Pulmonar	Nauseas Vómitos	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	VIH	
9	Pulmonar	Rash cutáneo	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina	Diabetes mellitus	Insulina NPH
10	Pulmonar	Erupción cutánea Síndrome de Dress Eosinofilia	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina	VIH	
11	Extrapulmonar Pleural	Hepatitis colestásica Fiebre Cefalea	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina	Diabetes mellitus	Insulina NPH
12	Pulmonar	Hepatitis Rash cutáneo Fiebre	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Anemia	

13	Extrapulmonar Pleural	Diarrea Nauseas Vomito Neuropatía periférica Vértigo	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Isoniazida	Diabetes mellitus Hipertensión	Metformina 500 mg /día Enalapril 50 mg /día
14	Extrapulmonar Mamaria	Ictericia Artralgias	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Anemia	
15	Extrapulmonar Miliar	Prurito Exantemas	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Anemia	
16	Extrapulmonar Pleural	Hepatitis Prurito	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Diabetes mellitus	Metformina 850 mg /día
17	Pulmonar	Prurito	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Diabetes mellitus	Metformina 850 mg /día
18	Pulmonar	Hepatitis colestásica Ictericia	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina		
19	Extrapulmonar pleural	Rash cutáneo	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Alcoholismo	
20	Pulmonar	Prurito Exantemas	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Diabetes mellitus	Metformina 500 mg /día
21	Pulmonar	Rash cutáneo Neuropatía periférica	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Isoniazida	Diabetes mellitus	Metformina 500 mg /día
22	Pulmonar	Rash cutáneo	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Isoniazida	Diabetes mellitus	Metformina 500 mg /día
23	Pulmonar	Hepatitis colestásica	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina		
24	Pulmonar	Neuropatía periférica	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Isoniazida	VIH	
25	Extrapulmonar pleural	Nauseas Vómitos Diarrea Insuficiencia renal Hiperuricemia	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Hipertiroidismo	Metimazol 15 mg /día
26	Pulmonar	Nauseas Vómitos Eritema multiforme Fiebre	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina		
27	Pulmonar	Rash cutáneo	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Isoniazida	VIH	

28	Pulmonar	Rash cutáneo Neuropatía periférica	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Isoniazida	Sífilis	Ceftriaxona+ Doxiciclina 1 gr.
29	Pulmonar	Hepatitis colestásica Ictericia Prurito	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina		
30	Pulmonar	Neuritis óptica	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Etambutol	Gastritis Hipertensión	Amoxicilina + Omeprazol 1g + 20 mg Captopril 25 mg /día
31	Extrapulmonar mamaria	Hepatitis Rash cutáneo Fiebre	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Isoniazida	Sífilis	Ceftriaxona+ Doxiciclina 1 gr.
32	Extrapulmonar pleural	Eosinofilia	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Etambutol	Drogadicción Alcoholismo	
33	Extrapulmonar mamaria	Prurito Lesiones dérmicas Fiebre	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Isoniazida	VIH	
34	Extrapulmonar pericárdica	Diarrea Vómitos Prurito Manchas pigmentadas Hepatitis colestásica Cefalea	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina	Diabetes mellitus	Insulina NPH
35	Extrapulmonar pleural	Hepatitis Prurito	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Diabetes mellitus	Metformina 850 mg /día
36	Pulmonar	Vómitos Eritema multiforme Cefalea	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina		
37	Extrapulmonar entero peritoneal	Insuficiencia renal Neuritis óptica	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Etambutol	VIH	
38	Extrapulmonar pleural	Hepatitis colestásica Ictericia	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina	Anemia	
39	Extrapulmonar pleural	Rash cutáneo	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Diabetes mellitus Hipertensión	Metformina 500mg /día Captopril 50 mg /día
40	Pulmonar	Hepatitis Exantemas	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Anemia	
41	Pulmonar	Diarrea Vómitos Nauseas Hepatitis colestásica	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina		

42	Extrapulmonar miliar	Nauseas Vómitos Diarrea Exantemas Hepatitis Cefalea	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Hipertensión VIH	Captopril 50 mg /día Tenofovir 245 mg /día
43	Pulmonar	Nauseas Vómitos Hepatitis Prurito Cefalea	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Diabetes mellitus Anemia	Metformina 850 mg /día
44	Pulmonar	Hepatitis colestásica	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina		
45	Pulmonar	Vómitos Diarrea Hepatitis colestásica Ictericia Exantemas	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Hipertensión VIH	Enalapril 20 mg /día Tenofovir 245 mg /día
46	Extrapulmonar mal de Pott	Rash cutáneo	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina		
47	Extrapulmonar mal de Pott	Diarrea Vómitos Prurito Exantemas	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Isoniazida	Diabetes mellitus	Metformina 500 mg /día
48	Pulmonar	Lesiones dérmicas	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina		
49	Pulmonar	Vómitos Diarrea Hepatitis colestásica Ictericia Exantemas	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina	Diabetes mellitus	Insulina NPH
50	Pulmonar	Rash cutáneo	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Hipertensión	Enalapril 20 mg /día
51	Pulmonar	Diarrea Vómitos Prurito Exantemas	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Anemia	
52	Extrapulmonar meníngea	Lesiones dérmicas	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	VIH	Tenofovir 245 mg /día
53	Pulmonar	Hepatitis granulomatosa	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Hipertensión	Enalapril 40 mg /día
54	Pulmonar	Nauseas Prurito Neuritis óptica	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Etambutol	Desnutrición	
55	Extrapulmonar mal de Pott	Rash cutáneo	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina		

56	Pulmonar	Nauseas Vómitos Eritema multiforme	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina	Diabetes mellitus	Insulina NPH
57	Extrapulmonar meníngea	Nauseas Vómitos Diarrea Prurito	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Hipertensión VIH	Enalapril 40 mg /día Tenofovir 245 mg /día
58	Pulmonar	Vómitos Nauseas Prurito Cefalea Vértigo	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Isoniazida		
59	Extrapulmonar miliar	Nauseas Vómitos Eritema multiforme Hepatitis colestásica Ictericia Cefalea Neuropatía periférica Artralgias	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Hipertensión VIH	Enalapril 40 mg /día Lamivudina + Tenofovir 150 mg+300 mg
60	Extrapulmonar pleural	Prurito	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Diabetes mellitus	Metformina 850 mg /día
61	Pulmonar	Eritema multiforme	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Etambutol	VIH	Lamivudina + zidovudina 150 mg+300 mg
62	Extrapulmonar mal de Pott	Exantemas Prurito	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Isoniazida	VIH	Lamivudina+ Tenofovir 150 mg+300 mg
63	Pulmonar	Hepatitis colestásica	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina	Diabetes mellitus	Glibenclamida 5 mg /día
64	Extrapulmonar mal de Pott	Nauseas Vómitos Diarrea	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	VIH	Lamivudina + zidovudina 150 mg+300 mg
65	Pulmonar	Prurito Neuritis óptica	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Etambutol	Drogadicción	
66	Pulmonar	Hiperuricemia Insuficiencia renal Artralgias Diarrea	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Drogadicción	
67	Pulmonar	Hepatitis colestásica Nauseas Vómitos	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina	Diabetes mellitus	Glibenclamida 15 mg /día
68	Extrapulmonar mal de Pott	Prurito Neuritis óptica	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Etambutol	Desnutrición	
69	Pulmonar	Eritema multiforme Vómitos	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina	Diabetes mellitus	Glibenclamida 5 mg /día

70	Pulmonar	Neuropatía periférica	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Isoniazida	Diabetes mellitus	Glibenclamida 20 mg /día
71	Extrapulmonar Entero peritoneal	Prurito Neuritis óptica Hiperuricemia Insuficiencia renal	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Etambutol	Hipertensión VIH	Enalapril Lamivudina + zidovudina 150 mg+300 mg
72	Pulmonar	Artralgias	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Hipertensión	Captopril 25 mg /día
73	Pulmonar	Hepatitis colestásica Eritema multiforme Prurito	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina	Diabetes mellitus	Glibenclamida 20 mg /día
74	Extrapulmonar pleural	Neuritis óptica	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Etambutol	Drogadicción Hipertensión	Captopril 50 mg /día
75	Pulmonar	Vómitos Nauseas Prurito Lesiones dérmicas Hepatitis granulomatosa Artralgias	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Diabetes mellitus Hipertensión	Metformina 500 mg /día Captopril 50 mg /día
76	Extrapulmonar mamaria	Vómitos Nauseas Rash cutáneo Neuropatía periférica	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Isoniazida	Diabetes mellitus Hipertensión	Glibenclamida 20 mg /día Captopril 50 mg /día
77	Pulmonar	Hepatitis granulomatosa Nauseas Vómitos Cefalea	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Hipertensión Hipertiroidismo	Captopril 50 mg/día Metimazol 15 mg/día
78	Pulmonar	Cefalea Artralgias Prurito	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Hipertensión Drogadicción	Captopril 50 mg /día
79	Extrapulmonar mamaria	Hepatitis colestásica	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina	Diabetes mellitus	Glibenclamida 15 mg /día
80	Extrapulmonar mamaria	Hepatitis colestásica Prurito	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina	Diabetes mellitus	Glibenclamida 5 mg /día
81	Pulmonar	Hepatitis colestásica Ictericia	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina	Diabetes mellitus	Glibenclamida 5 mg/día
82	Extrapulmonar meníngea	Hepatitis colestásica Ictericia	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina		
83	Pulmonar	Hepatitis granulomatosa	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Pirazinamida	Diabetes mellitus Hipertensión	Glibenclamida 15 mg /día Captopril 50 mg /día

84	Extrapulmonar mal de Pott	Prurito Neuropatía periférica	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Isoniazida	VIH	Lamivudina + zidovudina 150 mg+300 mg
85	Pulmonar	Ictericia Hepatitis colestásica	2HRZE	Isoniazida 300mg Rifampicina 600 mg Etambutol 1200 mg Pirazinamida 1500 mg	Rifampicina		



Anexo 4
SOLICITUD PARA REALIZAR PROYECTO DE INVESTIGACION DIRIGIDA A LA GERENCIA REGIONAL DE SALUD – AREQUIPA

"AÑO DE LA UNIDAD, LA PAZ Y EL DESARROLLO"


Solicitud: Permiso para realizar trabajo de investigación en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza

SEÑOR:

Dr. Walther Sebastián Oporto Pérez
Gerente Regional de Salud - Arequipa

Gerencia Regional de Salud

Artículo: 9-51 ABR 2023
PASC: Perúsa Humanos
PAYS: 1, 2

FIRMA: 

1 Describ. 2 Opinión 3 Archivo 4 Observación

YO, RENATO OMAR RODRIGUEZ MAMANI, identificado con DNI N° 72713623, domiciliado en Av. San Miguel de Piura Pi. Alto Alianza Mz. E Lt. 5 – Jacobo Hunter, ante Ud. me presento y expongo:

Que, habiendo egresado de la escuela profesional de Farmacia y Bioquímica en la Universidad Católica de Santa María, solicito de la manera más atenta, me permita realizar mi trabajo de investigación en el Hospital Regional Honorio Delgado, el cual consiste en la revisión de historias clínicas y la recolección de datos necesarios para poder desarrollarlo y el cual lleva como título "EVALUACION DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACION DE FARMACOS DE PRIMERA LINEA , EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, AREQUIPA 2020- 2022", siendo de interés las historias clínicas del periodo 2020-2022 de pacientes hospitalizados en el área de Neumología, para así optar el grado Profesional de Químico Farmacéutico.

Sin más por el momento y agradeciendo su comprensión, quedo en espera de su respuesta

Atentamente,

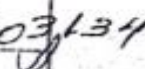
Arequipa, 24 de abril de 2023

ORS

CONTROL REGIONAL DE AREQUIPA
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
TRAMITE DOCUMENTARIO

24 ABR. 2023

5659802 Doc. 45 EMP 3603134

Firma: 



RENATO OMAR RODRIGUEZ MAMANI

DNI: 72713623
Cel. 912922199

Anexo 5
AUTORIZACION DE LA GERENCIA REGIONAL DE SALUD PARA REALIZAR
PROYECTO DE INVESTIGACION



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DE LA UNIDAD, LA PAZ Y EL DESARROLLO"

Arequipa, 12 de Mayo del 2023

OFICIO N° 1845 – 2023-GRA/GRS/IGR-OERRHH-INV

Sr.
 Dr. ALEXIS PABLO URDAY HUARILLOCLLA
 DIRECTOR DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA
Presente.-

ASUNTO : Autorización para Proyectos de Investigación
REFERENCIA : Exp. N°s. 3603134 Doc. 5659802

Tengo el agrado de dirigirme a usted para saludarlo cordialmente, y por medio del presente remitirle los siguientes Proyectos de Investigación, que cumplen con los requisitos establecidos y con la aprobación y Registro de los proyectos en las Universidades:

N° Expediente	N° Documento	Solicitado por	Título del Proyecto
3603134	5659802	Renato Omar Rodríguez Mamani	Evaluación de reacciones adversas asociadas a la administración de fármacos de primera línea, en el tratamiento de pacientes con Tuberculosis, del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa 2020-2022

Al respecto, el Comité de Investigación de la Gerencia Regional de Salud da opinión favorable para la Ejecución de los proyectos de Investigación.

Asimismo, deberán enviar a esta Gerencia un ejemplar empastado de la investigación realizada, bajo responsabilidad.

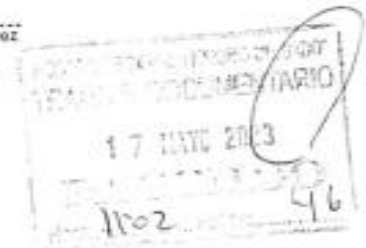
Sin otro particular, sea propicia la oportunidad para expresarle los sentimientos de mi especial consideración

Atentamente,



GOBIERNO REGIONAL AREQUIPA
 GERENCIA REGIONAL DE SALUD

Mg. Walter Sebastián Oporto Pérez
 GERENTE REGIONAL DE SALUD
 CUE 00812



WDP/SPVV/DAMP/MSA

c.c. Archivo
 SIGEDO
 Documento: 5588344
 Expediente: 3603134

9

Anexo 6
SOLICITUD PARA REALIZAR PROYECTO DE INVESTIGACION DIRIGIDA A LA DIRECCION DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA

"AÑO DE LA UNIDAD, LA PAZ Y EL DESARROLLO"

Solicitud: Permiso para realizar trabajo de investigación en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza

SEÑOR.

Dr. Walther Sebastián Oporto Pérez

Gerente Regional de Salud - Arequipa

YO, RENATO OMAR RODRIGUEZ MAMANI, identificado con DNI N° 72713623, domiciliado en Av. San Miguel de Piura Pl. Alto Alianza Mz. E Lt. 5 – Jacobo Hunter, ante Ud. me presento y expongo:

Que, habiendo egresado de la escuela profesional de Farmacia y Bioquímica en la Universidad Católica de Santa María, solicito de la manera más atenta, me permita realizar mi trabajo de investigación en el Hospital Regional Honorio Delgado, el cual consiste en la revisión de historias clínicas y la recolección de datos necesarios para poder desarrollarlo y el cual lleva como título "EVALUACION DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACION DE FARMACOS DE PRIMERA LINEA , EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, AREQUIPA 2020- 2022", siendo de interés las historias clínicas del periodo 2020-2022 de pacientes hospitalizados en el área de Neumología, para así optar el grado Profesional de Químico Farmacéutico.

Sin más por el momento y agradeciendo su comprensión, quedo en espera de su respuesta.

Atentamente,

Arequipa, 24 de abril de 2023



RENATO OMAR RODRIGUEZ MAMANI

DNI: 72713623

Anexo 7

AUTORIZACION DE LA DIRECCION DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA PARA REALIZAR PROYECTO DE INVESTIGACION



"AÑO DE LA UNIDAD, LA PAZ Y EL DESARROLLO"

Arequipa, 31 de mayo del 2023

OFICIO N° 645-2023-GR/GRS/GR-HRHD/DG-OCDI

Señor

RENATO OMAR RODRIGUEZ MAMANI

Av. San Martín de Piura Pj. Alto Alianza Mz. E Lt. 5 Jacobo Hunter

DNI 7271363623 CEL. 912922199

PRESENTE.-

ASUNTO : Trabajo de Investigación

REFERENCIA: Expediente: N° 3603134

Oficio N° 1845-2023-GR/GRS/GR-OERRHH-INV

Oficio N° 630-2023-GR/GRS/GR-HRHD/DG-DM

Es grato dirigirme a usted para saludarle cordialmente y hacer de su conocimiento en relación a los documentos de la referencia, que cuenta con la Autorización de la Gerencia Regional de Salud y el documento del Departamento de Medicina – Servicio de Neumología en el que da opinión favorable a realizar la revisión de Historias Clínicas para el Trabajo de Investigación titulado: **"EVALUACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN DE FARMACOS DE PRIMERA LINEA, EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, AREQUIPA 2020 - 2022"**, debiendo cumplir con las medidas de bioseguridad establecidas en el Hospital Regional Honorio Delgado.

Asimismo a solicitud de la Gerencia Regional de Salud, al término de su proyecto debe entregar a dicha institución un ejemplar empastado de la investigación, así como en medio magnético (CD) y/o virtual un (01) ejemplar del informe final del trabajo de investigación a la Oficina de Capacitación, Docencia e Investigación del Hospital Regional Honorio Delgado.

Sin otro particular, quedo de usted.

Atentamente,

Gobierno Regional de Arequipa
Gerencia Regional de Salud
Hospital Regional Honorio Delgado
Dr. ALEJANDRO VILLALBA
DIRECTOR GENERAL
C.M.P. 3495 R.N. 27641

APUN/AJMM/MDM

CC: OCDI

Exp.: 3603134

Doc.: 5775470

Anexo 8
Constancia de ejecución de proyecto

“AÑO DE LA UNIDAD, LA PAZ Y EL DESARROLLO”

CONSTANCIA

A través de la presente se hace constar que el Sr. Renato Omar Rodríguez Mamani identificado con DNI N° 72713623 realizó la recopilación de datos en la ESTRATEGIA SANITARIA DE CONTROL Y PREVENCIÓN DE TUBERCULOSIS del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza para el trabajo de investigación **EVALUACION DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACION DE FARMACOS DE PRIMERA LINEA. EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS, DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA ENERO 2020- AGOSTO 2023, AREQUIPA**”, de junio hasta agosto del 2023, bajo la coordinación y supervisión de la responsable Licenciada María Angelica Salazar Alejo

Arequipa 07 de noviembre 2023



MARÍA ANGÉLICA SALAZAR ALEJO
ENFERMERA
CEP 200005

Lic. María Angelica Salazar Alejo
Licenciada Responsable
ESN-PCT