



Facultad de Medicina y ciencias de la Salud
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

TESIS:

**“REACCIONES ADVERSAS DE ANTITUBERCULOSTÁTICOS
EN PACIENTES HOSPITALIZADOS”**

PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR LA BACHILLER:

VILCA PUMA HELEM YAMILET

ASESOR: Mg. MARTÍNEZ CARRERAS JAVIER

LIMA, PERÚ
2017

Dedico la presente Tesis a mis padres que han sabido formarme con valores, por su apoyo incondicional en la parte moral y económica.

A mis hermanas que siempre han estado apoyándome en los buenos y malos momentos.

Mi especial agradecimiento:

Al Mg. Martínez Carreras Javier por su apoyo, paciencia y comprensión en el desarrollo del presente trabajo.

A los miembros del Jurado Dictaminador, por sus valiosas sugerencias que han permitido culminar la Tesis satisfactoriamente.

Al Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz, por facilitarme el campo para el desarrollo del estudio.

RESUMEN

La Tuberculosis, es un grave problema de salud pública, que mantiene una incidencia y prevalencia constante a lo largo de los años y a pesar de los denodados esfuerzos que se realizan para su prevención y control, siendo por ello necesario que los pacientes afectados reciban el tratamiento antituberculoso de forma controlada y completa para lograr la curación del proceso, sin embargo, el tratamiento no está exento de reacciones adversas medicamentosas, muchas de las cuales pueden propiciar una baja adherencia, abandono del tratamiento y la necesidad de realizar suspensiones temporales del mismo o del cambio de esquema terapéutico. Se desarrolló un estudio de tipo no experimental, descriptivo observacional y transversal, cuyo objetivo general fue identificar las reacciones adversas medicamentosas (RAM) producidas por los antituberculostáticos en los pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz, en el período de julio – setiembre del 2016. La muestra de estudio estuvo conformada por 19 pacientes que recibían el tratamiento, de los cuales sólo tres presentaron reacciones adversas medicamentosas, como técnica se empleó la observación documental y como instrumento la Ficha de recolección de datos. Para evaluar la causalidad y severidad de las reacciones adversas medicamentosas, se utilizó el algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y cols. Los resultados mostraron que la frecuencia de reacciones adversas de los antituberculostáticos fue de 0,15%, el 66.7% de pacientes presentaron daño hepático y en 33.3% se presentaron reacciones a nivel del sistema digestivo, según su causalidad en el 45.45% fueron probables y el 9.1% condicional; la severidad fue seria en 66.3% y en 33,4% fueron reacciones no serias, además se encontró que el tipo de RAM más frecuente fue el A. Se concluyó que los pacientes presentaron reacciones adversas a los fármacos antituberculostáticos con mayor incidencia a nivel hepático.

Palabras clave: Tuberculosis, reacciones adversas, antituberculostáticos.

ABSTRACT

Tuberculosis is a serious public health problem, which maintains a constant incidence and prevalence over the years and despite the strenuous efforts that are made to prevent and control it, and it is therefore necessary for affected patients to receive treatment. antituberculosis in a controlled and complete way to achieve the healing of the process, however, the treatment is not exempt from adverse drug reactions, many of which can lead to low adherence, abandonment of treatment and the need to make temporary suspensions of the same or the change of therapeutic scheme. A non-experimental, descriptive and observational cross-section type study was developed, whose general objective was to identify the adverse drug reactions (ADRs) produced by antituberculostatic agents in patients hospitalized in the National Hospital PNP Luis N. Sáenz, during the period of July - September 2016. The study sample consisted of 19 patients who received the treatment, of which only three had adverse drug reactions, as a technique the documentary observation was used and as an instrument the data collection card. To evaluate the causality and severity of adverse drug reactions, the algorithm of Karch and Lasagna modified by Naranjo et al. The results showed that the frequency of adverse reactions of antituberculostatic drugs was 0.15%, 66.7% of patients presented liver damage and in 33.3% there were reactions at the level of the digestive system, according to their causality in 45.45% were probable and 9.1% conditional; the severity was serious in 66.3% and in 33.4% were non-serious reactions, in addition it was found that the most frequent type of ADR was A. It was concluded that the patients presented adverse reactions to the anti-tuberculosis drugs with higher incidence in the liver .

Key words: Tuberculosis, adverse reactions, antituberculostatic.

ÍNDICE

	Pág.
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
RESUMEN	iv
ABSTRACT	v
ÍNDICE	vi
ÍNDICE DE TABLAS	viii
INTRODUCCIÓN	ix
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1. Descripción de la Realidad Problemática	11
1.2. Formulación del Problema	15
1.2.1. Problema principal	15
1.2.2. Problemas secundarios	15
1.3. Objetivos de la Investigación	16
1.3.1. Objetivo General	16
1.3.2. Objetivos Específicos	16
1.4. Hipótesis de la Investigación	17
1.4.1. Hipótesis general	17
1.4.2. Hipótesis secundarias	17
1.5. Justificación e Importancia de la Investigación	17
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1. Antecedentes de la Investigación	19
2.1.1. Antecedentes internacionales	19
2.1.2. Antecedentes nacionales	21
2.2. Bases Teóricas	
2.2.1. Tuberculosis	23
2.2.2. Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos	44
2.3. Definición de términos básicos	54

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	
3.1. Tipo de Investigación	56
3.3.1. Método	56
3.3.2. Técnica	56
3.3.3. Diseño de investigación	56
3.2. Población y Muestra	57
3.2.1. Población	57
3.2.2. Muestra	57
3.3. Variables e Indicadores	57
3.3.1. Descripción de las variables	57
3.4. Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos	58
3.4.1. Técnicas	58
3.4.2. Instrumentos	58
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E	
INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	
4.1. Resultados	59
4.2. Discusión	66
CONCLUSIONES	68
RECOMENDACIONES	69
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
ANEXOS	75

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 1	Características clínico farmacológicas de los medicamentos de primera línea	36
Tabla N° 2	Características clínico farmacológicas de los medicamentos de segunda línea	37
Tabla N° 3	Algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo et al.	53
Tabla N° 4	Reacciones Adversas presentadas en pacientes tratados con Antituberculostáticos	59
Tabla N° 5	Tipo de Reacciones Adversas a los Fármacos Antituberculostáticos (RAFAs) presentadas por los pacientes	60
Tabla N° 6	Distribución de pacientes con Reacciones Adversas a los Fármacos Antituberculostáticos (RAFAs) según órganos y sistemas afectados	61
Tabla N° 7	Distribución de pacientes con Reacciones Adversas a los Fármacos Antituberculostáticos (RAFAs) según su causalidad	62
Tabla N° 8	Causalidad de las Reacciones Adversas a los Fármacos Antituberculostáticos (RAFAs) en los pacientes	63
Tabla N° 9	Severidad de las Reacciones Adversas a los Fármacos Antituberculostáticos (RAFAs) en los pacientes	64
Tabla N° 10	Tipo de Reacciones Adversas a los Fármacos Antituberculostáticos (RAFAs) en los pacientes	65

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis pulmonar, es una de las patologías más antiguas y distribuidas de la humanidad (1); desde sus orígenes representa un problema de salud pública mundial y continúa siéndolo, sobre todo en los países en vías de desarrollo, es una enfermedad infectocontagiosa, prevenible, curable y que presenta un importante componente social (1), a pesar de que se han realizado muchos avances en el diagnóstico, prevención y el tratamiento (2).

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia anual de la TB a nivel mundial está disminuyendo lentamente, alrededor de 1,5% desde el año 2000; sin embargo, el número absoluto de casos de TB se viene incrementando. Para el año 2015, se estimó que se produjeran 10,4 millones de casos de TB, 580 mil casos de TB multidrogorresistente (TB MDR), 1,2 millones de nuevos casos de TB/VIH y 1,8 millones de defunciones, por lo que el *Mycobacterium tuberculosis* se ha convertido en el agente infeccioso que más muertes ocasiona, por encima del VIH y la malaria (2).

En este contexto, el tratamiento antituberculoso, es uno de los pilares más importantes para la lucha contra esta grave enfermedad, y en este sentido, se destaca la participación del Estado y de las diferentes instituciones de salud, que a nivel nacional distribuyen el tratamiento de forma gratuita a los pacientes. A pesar de ello, también se presentan problemas relacionados al tratamiento como son la baja adherencia que muchas veces es causada por diferentes determinantes sociales de los pacientes, pero sobre todo, a causa de las reacciones adversas medicamentosas, que con frecuencia, obligan a realizar cambios o suspensión de fármacos, cambios de esquemas y esto a su vez propicia la tan temida resistencia a los fármacos antituberculosos.

En el Hospital Nacional Luis N. Sáenz de la Policía Nacional del Perú, ubicado en la ciudad de Lima, se ha observado que existen pacientes que

se encuentran recibiendo el tratamiento antituberculoso, sin embargo, como este tratamiento se realiza de forma supervisada por los profesionales de la salud, se ha podido apreciar que varios pacientes presentan baja adherencia al tratamiento, aduciendo que este les causa efectos adversos, razón por la cual, no cumplen el tratamiento como está indicado o evitan tomar los fármacos a los que ellos atribuyen el origen de los efectos. Este hecho es contraproducente porque se podría favorecer la resistencia bacteriana incrementando la morbilidad y mortalidad asociadas a la enfermedad, siendo estas las razones que motivaron nuestro interés para el desarrollo del estudio.

La presente investigación está organizada en capítulos; en el primer capítulo, se presenta el planteamiento del problema, que incluye la descripción de la realidad problemática, formulación de interrogantes, objetivos, hipótesis y justificación. El segundo capítulo, es denominado Marco teórico, el mismo que se inicia con la presentación de antecedentes investigativos y luego las bases teóricas que dan sustento al estudio. El tercer capítulo describe la metodología de la investigación, en el que se describe el tipo de investigación, la población y muestra, las variables y las técnicas e instrumentos de recolección de datos. En el cuarto capítulo, se presentan y analizan los resultados de la investigación sistematizados en tablas estadísticas, finalmente las conclusiones, recomendaciones, bibliografía y los anexos respectivos.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Descripción de la Realidad Problemática

La Tuberculosis (TBC), es una enfermedad que está presente en todo el mundo, afecta a todos los grupos sociales, étnicos y raciales (12). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) existen 8.7 millones de casos nuevos de tuberculosis por año. La mayoría de los casos ocurren en Asia Sudoriental 55% y en la región de las Américas el 3%. Se estima que 1,4 millones (15%) eran VIH positivos. La forma más frecuente de TBC es la pulmonar, mientras que el 13% corresponden a las formas extrapulmonares y el 55% a las formas pulmonares, del total de casos, 89 son TB-MDR1 (13).

Como respuesta global a la epidemia de la TB, la OMS ha elaborado la estrategia "Fin de la Tuberculosis" cuyas metas al 2035, con respecto al año 2015, son: i) reducir en un 95% de muertes por TB; ii) reducir la tasa de incidencia de TB en un 90% (lograr una tasa < 10 casos por cada 100 mil habitantes), y iii) lograr cero familias afectadas por costos catastróficos por TB (se refiere al pago directo por el usuario de gastos médicos y no médicos y costos indirectos que excedan un umbral dado de la renta del hogar, por ejemplo, el 20%) (3). Los tres pilares para el logro de las metas de la estrategia "Fin de la Tuberculosis", son: Pilar 1: Prevención y atención integral de la TB centrada en el paciente; Pilar 2: Políticas audaces y sistemas de soporte, y Pilar 3: Investigación e innovación intensificada (4,5).

En el Perú, la Ley 30287, Ley de Control y Prevención de la Tuberculosis en el Perú (6) y su Reglamento (Decreto Supremo 021-2016), (7) declara de interés nacional la lucha contra la TB en el país, logrando, de esta forma, que el control de la TB sea una política de Estado, independiente a

los gobiernos de turno. Las personas afectadas por TB en el Perú son diagnosticadas y tratadas de manera gratuita por las instituciones del sistema de salud del país: el 73% se atienden en el MINSA, el 19% en la Seguridad Social (ESSALUD), el 7% en el Instituto Nacional Penitenciario (INPE) y el 1% en las Sanidades de la Policía Nacional y las Fuerzas Armadas. La atención privada de la TB es limitada, dada la prohibición de la venta libre de medicamentos anti-TB en el Perú. Los pacientes diagnosticados en el sector privado son atendidos en coordinación con EsSalud y el MINSA, tanto las formas sensibles como las resistentes de TB (6).

La TB en el Perú ocupa el décimo quinto lugar de las causas de muerte (8), y el vigésimo séptimo puesto de carga de enfermedad medida por años de vida saludable perdidos (AVISA) (9). Afecta, predominantemente, a los estratos sociales más pobres de las grandes ciudades del país (10). Las tasas notificadas de incidencia (casos nunca tratados por cada 100 mil habitantes) y de morbilidad total (nuevos y antes tratados por cada 100 mil habitantes) han disminuido entre 2 a 3% por año entre los años 2011 a 2015, de 97,4 a 87,6 en incidencia y de 109,7 a 99,5 en morbilidad (10). En el año 2015 se notificaron 30 988 casos nuevos de TB, y la tasa de incidencia ha sido la menor reportada en los últimos 25 años, con 87,6 casos nuevos de TB por cada 100 mil habitantes (11).

La tuberculosis es la causa de tres millones de muerte por año a nivel mundial, la mayoría de muertes ocurren en América Latina y el Caribe, y más de la mitad de los casos se registran en Brasil, Perú y México (13). Se calcula que, entre el 2 000 y 2 020, 35 millones de personas fallecerán a causa de la tuberculosis, muerte producida por una enfermedad tratable con un esquema de tratamiento de seis meses y en la que se pueden aplicar medidas preventivas efectivas, tales como la quimioprofilaxis. En el año 2013 se actualizó la norma técnica para el control de la tuberculosis, manteniéndose el esquema uno inalterado la cual consta de dos fases. La primera fase, de inducción o bactericida (Isoniacida, Rifampicina,

Pirazinamida, Etambutol) la cual se administra diariamente en teoría logra disminuir el 90% de la población bacteriana en los primeros 10 días y con ellos prevenir la resistencia y fracaso al tratamiento. La segunda fase de mantenimiento o esterilizante (Isoniacina, Rifampicina) es de administración intermitente ya que la población bacteriana se multiplica una vez por semana, incluye un menor número de medicamentos suficientes para conseguir la eliminación y prevenir recaídas. En teoría al seguir un adecuado tratamiento y cumplimiento del esquema uno, existe menos del 1% del fracaso, el cual se define como cultivo positivo final de tratamiento o cultivo positivo al cuarto mes de tratamiento (12).

El tratamiento estándar para la enfermedad tuberculosa activa es la pauta con Isoniacida, Rifampicina y Pirazinamida durante los dos meses iniciales, seguido de Isoniacida y Rifampicina durante 4 meses. Si existe la posibilidad de resistencia a los fármacos se debe añadir Etambutol o Estreptomina durante los dos primeros meses. Todos estos fármacos antituberculosos pueden producir con frecuencia efectos secundarios en ocasiones potencialmente graves, que se deben conocer antes de instaurar un tratamiento, y monitorizar durante el mismo. La presencia de efectos secundarios conlleva morbilidad, incluso riesgo de mortalidad en la hepatitis tóxica por fármacos, incremento de los costes del tratamiento, y puede ser la causa más importante de abandono terapéutico (14).

Una reacción adversa a medicamentos (RAM), se define como cualquier respuesta nociva y no deseada de un fármaco, a dosis utilizadas, en seres humanos, para profilaxis, diagnóstico o tratamiento. Generalmente son de mínima repercusión, pero a veces pueden revestir gravedad e incluso poner en riesgo la vida del paciente. Las reacciones adversas pueden ser de tipo I o dosis dependiente y de tipo II o idiosincráticas. En TBC, la mayor cantidad de RAM se produce dentro del primer mes de iniciado el tratamiento, lo que hace necesario una mayor vigilancia del paciente durante ese periodo (15).

La OMS define como RAM cualquier efecto perjudicial o indeseado, que ocurre tras la administración de un fármaco normalmente utilizado para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento. Los términos efecto indeseado, reacción adversa y efecto adverso son sinónimos (16). Las reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFAs) pueden constituir un serio obstáculo para el tratamiento, comprometiendo la eficacia del mismo (17). Además de influir negativamente en la evolución de los pacientes, las reacciones adversas a medicamentos generan un aumento significativo en los costos de los servicios de salud, principalmente en términos de estancia hospitalaria, exámenes paraclínicos, medicamentos y costos indirectos, por lo que la prevención de la morbimortalidad por reacciones adversas a medicamentos constituye actualmente un aspecto de importancia creciente tanto en la formación y acción de los profesionales de la salud, como en la reducción de los gastos sanitarios, la calidad de vida de los pacientes y la relación médico-paciente (18).

En el Hospital Nacional Luis N. Sáenz de la Policía Nacional del Perú, se ha observado que existen pacientes que vienen recibiendo el tratamiento para la tuberculosis, sin embargo, no se han realizado estudios orientados al estudio de la frecuencia de reacciones adversas medicamentosas, lo cual, consideramos necesario debido a que la ocurrencia de estas incrementa la morbilidad y la mortalidad por la enfermedad, asimismo, la ocurrencia de RAMs se asocia a la falta de cumplimiento y/o abandono del tratamiento, mala adherencia terapéutica, necesidad de cambio de esquema, mayores gastos para el estado y sobre todo incremento de los casos de tuberculosis multidrogorresistentes. En razón de lo cual, se considera necesaria la realización del presente estudio, porque va permitir que se conozca la frecuencia de RAMs en los pacientes atendidos en el Hospital Luis N. Sáenz de la Policía Nacional del Perú y de esta forma se podrán hacer mejoras en los protocolos de atención, seguimiento y farmacovigilancia a los pacientes que reciben el tratamiento antituberculoso.

1.2. Formulación del Problema

1.2.1. Problema Principal

¿Cuáles son las reacciones adversas medicamentosas producidas por los antituberculostáticos en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz julio – setiembre 2016?

1.2.2. Problemas Secundarios

¿Cuál es la frecuencia de reacciones adversas medicamentosas a los antituberculostáticos en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz julio – setiembre 2016?

¿Cuáles son las causas de las reacciones adversas medicamentosas a los antituberculostáticos evaluadas utilizando el algoritmo Karch y Lasagna modificado por Naranjo y cols en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz julio – setiembre 2016?

¿Cuál es el grado de severidad de las reacciones adversas medicamentosas a los antituberculostáticos en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz julio – setiembre 2016?

1.3. Objetivos de la Investigación

1.3.1. Objetivo General

Identificar las reacciones adversas medicamentosas de los antituberculostáticos en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz julio – setiembre 2016.

1.3.2. Objetivos Específicos

O.E.1 Establecer la frecuencia de reacciones adversas medicamentosas a los antituberculostáticos en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz julio – setiembre 2016.

O.E.2 Determinar las causas de las reacciones adversas medicamentosas a los antituberculostáticos evaluadas utilizando el algoritmo Karch y Lasagna modificado por Naranjo y cols en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz julio – setiembre 2016.

O.E.3 Establecer el grado de severidad de las reacciones adversas medicamentosas a los antituberculostáticos en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz julio – setiembre 2016.

1.4. Hipótesis de la Investigación

1.4.1. Hipótesis General

Es probable que debido al tratamiento, los pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz presenten reacciones adversas medicamentosas a los antituberculostáticos.

1.4.2. Hipótesis Secundarias

H.S.1 Las reacciones adversas medicamentosas a los antituberculostáticos serán frecuentes en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz julio – setiembre 2016

H.S.1 Las reacciones adversas serán en mayor porcentaje probable en la valoración de causalidad de las RAM determinada por el algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y cols.

H.S.2 Las reacciones adversas medicamentosas a los antituberculostáticos en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz según su severidad serán graves.

1.5. Justificación e Importancia de la Investigación

El estudio es de actualidad porque la tuberculosis continua siendo un importante problema de salud pública que afecta a muchas personas en nuestro país, y en razón de ello, es necesario evaluar aquellos aspectos que podrían afectar la eficacia del tratamiento con los medicamentos

antituberculostáticos, como son las reacciones adversas medicamentosas, lo cual será de utilidad para poder monitorizar adecuadamente a estos pacientes, ya que esto junto con el tiempo prolongado del régimen del tratamiento y algunos factores asociados podrían elevar las tasas de incumplimiento terapéutico y propiciar el aumento de la incidencia de casos de tuberculosis sensibles y resistentes.

El estudio es pertinente para la profesión de Farmacia y Bioquímica, porque es parte del trabajo del Químico Farmacéutico, realizar la farmacovigilancia y evaluación de las reacciones adversas y en base a ello, se podrá mejorar los esquemas terapéuticos con el objetivo de disminuir la incidencia de RAMs y así lograr que los pacientes concluyan el tratamiento de forma exitosa.

Es un tema trascendente, porque permitirá que se mejoren los conocimientos sobre el tema, asimismo, a partir de los resultados se podrán realizar nuevos trabajos de investigación.

La importancia del estudio radica en que, muchos pacientes con tuberculosis abandonan el tratamiento debido a la presencia de reacciones adversas, y esto ocasiona que se incrementen los casos de tuberculosis multidrogorresistentes, el cual se asocia a alta mortalidad y genera cuantiosos gastos para el sistema de salud.

Es un estudio original, porque en el ámbito de estudio no se han realizado estudios similares, por tanto, su realización permitirá que se mejoren los protocolos de atención a estos pacientes y se contribuya al control de la enfermedad.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la Investigación

2.1.1. Antecedentes Internacionales

DÍAZ, T. y cols. (México, 2016), realizaron un estudio titulado: “Reacciones adversas a los fármacos antituberculosos en pacientes con esquemas mixtos”, el estudio tuvo como objetivo determinar la frecuencia de los EA en pacientes con tuberculosis sometidos a esquemas de tratamiento mixtos con fármacos de primera y segunda línea. Resultados: Las reacciones adversas a los fármacos antituberculosos (RAFA) más frecuentes fueron la alteración de la función renal (75.9%), hepática (82.8%), hematológica (79.3%), digestiva (40%), auditiva (26.7%), vestibular (15%) y musculotendinosa (30%) y concluyen que los EA de los fármacos antituberculosos son muy frecuentes y constituyen un factor muy importante en la pérdida de adherencia al régimen. Deben ser monitoreados activamente y mitigados con tratamiento sintomático, cambios en los horarios de administración y, si el caso lo amerita, la suspensión del fármaco en cuestión (19).

GOLEMBA, A. y cols (Argentina, 2015), en su estudio titulado: “Hepatotoxicidad medicamentosa y tuberculosis en un hospital del noreste argentino: estudio transversal”. Tuvo como objetivo estimar la prevalencia, las formas de presentación y evolución de los pacientes con hepatotoxicidad por antifímicos. El diseño del estudio fue observacional y descriptivo, en el cual se evaluaron 118 historias clínicas de pacientes mayores de 16

años. Resultados: se encontró que el 7,6% de los pacientes desarrolló hepatotoxicidad, de carácter hepatocelular, la media de edad fue 34,6 años \pm 14,3. Las principales características de los pacientes con hepatotoxicidad fueron: 8 de ellos presentaban falla renal (aclaramiento de creatinina \leq 60), siete de ellos tenían IMC \leq 20, cuatro presentaban edad $>$ 35 años, todos ellos recibieron triple asociación (rifampicina, isoniacida y pirazinamida) y etambutol diariamente. El intervalo entre el inicio del tratamiento y la manifestación clínica fue en promedio de 9,6 días (rango 2 a 23). El intervalo entre el inicio y la suspensión del tratamiento fue en promedio 15,2 días (rango 3 a 48) y concluyeron que la hepatotoxicidad por antifímicos se asocia a factores como edad mayor de 35 años, sexo femenino, embarazo, desnutrición, alcoholismo, presencia de virus de la inmunodeficiencia humana, hepatopatía previa, tratamiento diario, diabetes, insuficiencia renal y tratamiento combinado (20).

VILARIÇA A. y cols. (Brasil, 2014), realizaron un estudio titulado: reacciones adversas a los fármacos antituberculosos en pacientes hospitalizados: severidad y factores de riesgo, este estudio tuvo como objetivo determinar la incidencia y factores de riesgo asociados a severidad de las reacciones adversas a los medicamentos antituberculosos en pacientes con tratamiento antituberculoso activo intrahospitalario. Se realizó un análisis retrospectivo de 1 400 historias clínicas de pacientes tratados por TB activa, de los cuales el 12,5% tenían al menos una reacción adversa inducida por agentes antituberculosos. Resultados: La hepatotoxicidad fue la RAFA más prevalente (47,4%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en la estancia media hospitalaria (58,4 días para los pacientes con RAFA y 26 días para los pacientes sin RAFA). La isoniacida (62,2%) y

rifampicina (51,9%) fueron los fármacos más frecuentemente implicados. RAFA se asoció al alcoholismo (RR: 3,0) y niveles de CD4 <350 células/mm³. En el modelo predictivo, las reacciones hepáticas se asociaron con hepatitis viral B y/o C (RR 2,5) y niveles de CD4 <350 células / mm³. Se concluye que el alcoholismo, hepatitis y los niveles de CD4 < 350 células/mm³ se asociaron significativamente con un alto riesgo de hepatotoxicidad por medicamentos antituberculosos (21).

2.1.2. Nacionales

HERNÁNDEZ, M. (Lima, 2017), realizó un estudio titulado: “Factores asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos, centro Médico Naval 2012 – 2015”, en este estudio presentado a la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma para optar el título Profesional de Médico Cirujano, tuvo como objetivo determinar los factores asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara, 2012 – 2015. Fue una investigación de diseño observacional, analítico correlacional, retrospectivo y transversal. Participaron 30 pacientes con RAFA. Resultados: se presentó en el estudio 24 casos de RAFA hepática leve (80%) y 6 de severidad moderada (20%). Solo se encontró asociación significativa entre la Hipoalbuminemia y la severidad de RAFA hepática. Además, se observaron como principales características clínicas: la edad media en el grupo de severidad moderada fue mayor (44,3 años), que en los pacientes que presentaron severidad leve (28,5 años), en ambos grupo predominó el sexo masculino y ningún paciente presentó antecedente de consumo de alcohol, tuberculosis sistémica, trasplante hepático,

infección por hepatitis B o C, VIH o malnutrición. Además, la mayoría de los pacientes con severidad leve presentaron hipoalbuminemia (62.5%) mientras que todos los que presentaron RAFA hepática moderada tuvieron hipoalbuminemia. Finalmente, se observó que el medicamento sospechoso de RAFA de tipo hepático fue mayormente la Pirazinamida, tanto para los de reacción leve (70,8%) como para los de reacción moderada (83,3%) y concluyen que se encontró a la hipoalbuminemia como posible factor asociado a la severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara, 2012 – 2015 (22).

FAUSTINO, V. (Trujillo, 2015), en su estudio titulado: “Factores asociados a reacción adversa medicamentosa en pacientes sometidos a tratamiento antituberculoso”, presentada a la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, tuvo como objetivo determinar la asociación entre la edad, sexo, estado nutricional, enfermedades concomitantes o hábitos nocivos con las reacciones adversas medicamentosas que se presentan en pacientes sometidos a tratamiento antituberculoso. Resultados: 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 sobrepeso 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%) (23).

2.2. Bases Teóricas

2.2.1. Tuberculosis

a. Concepto

La Tuberculosis (abreviada TBC o TB), llamada antiguamente tisis (del latín *phthisis*), es una enfermedad infecciosa, causada por diversas especies del género *Mycobacterium*, todas ellas pertenecen al complejo *Mycobacterium*. La especie más importante y representativa, causante de Tuberculosis es el *Mycobacterium Tuberculosis* o bacilo de Koch (24).

b. Epidemiología

La TB en el Perú ocupa el décimo quinto lugar de las causas de muerte (8), y el vigésimo séptimo puesto de carga de enfermedad medida por años de vida saludable perdidos (AVISA) (9). Afecta, predominantemente, a los estratos sociales más pobres de las grandes ciudades del país (10). Las tasas notificadas de incidencia (casos nunca tratados por cada 100 mil habitantes) y de morbilidad total (nuevos y antes tratados por cada 100 mil habitantes) han disminuido entre 2 a 3% por año entre los años 2011 a 2015, de 97,4 a 87,6 en incidencia y de 109,7 a 99,5 en morbilidad. En la Figura 1, se muestra la tendencia de los principales indicadores epidemiológicos que son evaluados cada año por la Estrategia Sanitaria Nacional Prevención y Control de la Tuberculosis

(ESNPCT) entre los años 2008 y 2015: tasa de incidencia, tasa de morbilidad, tasa de incidencia de TB pulmonar frotis positivo y tasa de defunciones durante el tratamiento. En el año 2015 se notificaron 30 988 casos de TB, y la tasa de incidencia ha sido la menor reportada en los últimos 25 años, con 87,6 casos nuevos de TB por cada 100 mil habitantes. La ESNPCT notifica las defunciones durante el tratamiento (por cualquier causa), y se calcula como un sustituto de la tasa de mortalidad por cada 100 mil habitantes, la cual se mantiene alrededor de 3,7 en los últimos 3 años. Es importante destacar que la identificación de sintomáticos respiratorios (SR), en números absolutos, se ha incrementado sostenidamente en los últimos 5 años, alcanzando su máximo valor en el 2015 con 1 774 000 SR identificados.

Sin embargo, la OMS estima que en el Perú se produce un mayor número de casos de TB de los que son notificados. Para el año 2015, la OMS estimó que se produjeron 37 mil casos de TB, con una tasa de incidencia de 119 casos por 100 mil habitantes y 2500 defunciones por TB. La diferencia entre las estimaciones y lo notificado es constante y frecuente para los países en desarrollo. La OMS basa sus estimaciones en proyecciones de estudios poblacionales como medición de prevalencia de TB, por lo que una mejor estimación podría lograrse haciendo estudios de prevalencia de TB en Perú con inferencia nacional, pero estos estudios son costosos y complejos.

El 80% de los casos en el año 2015 fueron reportados por diez regiones de salud (en orden decreciente): Lima Metropolitana (Lima Este, Lima Ciudad y Lima Sur), Callao, La Libertad, Loreto, Ica, Lima Provincias, Junín, Lambayeque, Arequipa y Ucayali. Lima Metropolitana y la Región Callao notificaron el 59,3% de todos los casos de TB a nivel nacional en el año 2015 (11).

La coinfección TB/VIH, es un importante factor en el impacto de la epidemia de TB. Las personas coinfectadas con TB y VIH tienen 30 veces mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad de TB activa y de morir,

que las personas sin VIH (11). Para el año 2014 la coinfección tuberculosis y VIH a nivel mundial fue de 12% y, esta proporción fue mayor en los países de África. Además la TB fue la principal causa de muerte entre las personas que viven con el VIH (27% de la mortalidad estimada a nivel mundial en el año 2014). El progreso en la implementación de las intervenciones para el abordaje de la coinfección TB/VIH, se han consolidado aún más en 2014. A nivel mundial, el 46% de los pacientes con TB conocía su estado serológico (frente al 40% en 2011). La cobertura de la terapia antirretroviral en pacientes con TB que se sabía que vivían con VIH, alcanzó 70 % (frente al 49 % en el año 2011) (11).

La tasa de mortalidad por tuberculosis a nivel mundial se ha reducido en 47% desde el año 1990 (con excepción de las muertes entre las personas con VIH), en 4 regiones mundiales y en 11 países con alta carga de TB la reducción fue mayor al 50%; en la región de las Américas, este objetivo se alcanzó desde el año 2004 (11).

Se ha demostrado que sin tratamiento, las tasas de mortalidad de la TB son altas; por lo tanto el éxito del tratamiento antituberculosis es un objetivo importante en el control de la TB. En 20 años (desde 1995 que se estableció el reporte sistémico), casi 66 millones de personas con TB fueron tratadas con éxito en los países que adoptaron las estrategias mundiales de control de la Tuberculosis de la OMS. Para la cohorte del año 2013, a nivel mundial, la tasa de éxito del tratamiento para pacientes nuevos fue del 86% (nivel que viene siendo sostenido desde 2005), resaltando que las tasas de éxito de tratamiento requieren mejora en la Región de las Américas y Europa (Donde llegó al 75% en ambas regiones). Para los casos con TB-MDR que iniciaron el tratamiento antituberculosis (cohorte de 2012), sólo el 50% fueron tratados con éxito, pero la meta (éxito de tratamiento >75%) fue alcanzada por 43 países (10).

c. Fisiopatología

Una vez que se inhala el MTB, una serie de eventos inmunológicos lleva a tres posibles resultados: erradicación, infección primaria, infección latente (25). La TB aguda puede surgir como una enfermedad primaria o de la reactivación de una infección latente. La infección primaria en la mayoría de los individuos es asintomática o leve; la enfermedad sintomática aguda requiere atención médica en 3% a 10%. Los principales factores determinantes del tipo y la extensión de la enfermedad de la TB son la edad del paciente, el estado inmunológico, la virulencia del organismo y la carga de micobacterias (11). El estado inmunológico del paciente puede desempeñar un papel importante en la patogénesis de la enfermedad. Los mecanismos exactos que rigen las interacciones huésped-patógeno en la práctica clínica son complejos y su comprensión es incompleta (12). Por ejemplo, los adultos jóvenes tienen un mayor número de placas de Peyer, ricas en tejido linfóide, lo que puede explicar la mayor incidencia de la tuberculosis intestinal entre las edades de 15 y 25 años.

La rápida evolución clínica que se observa en algunos pacientes infectados por el VIH, puede ser explicado por una respuesta deficiente a nivel celular, lo que resulta en menos inflamación, con menos formación de granulomas, más necrosis, y un mayor número de organismos resistentes a los ácidos en la histología. La severidad de la enfermedad y la susceptibilidad podría estar mediada por mutaciones y polimorfismos en la vía de respuesta del interferón gamma. Se debe prestar especial atención a los pacientes inmunocomprometidos debido a que una respuesta inmune alterada puede dar lugar a manifestaciones atípicas. La contribución a la gravedad y la aparición de la enfermedad clínica de estos y otros componentes de la respuesta inmunológica a la TB sigue siendo investigada (26).

c.1. Organización y secuencia del genoma

La secuenciación del genoma completo del *M. tuberculosis* H37Rv fue publicada en 1998 identificando 3974 genes (actualmente 4011). El genoma comprende 4 411 529 pares de bases (pb) con un contenido de Guanina+Citosina (G/C) de 65,6%, esto representa la segunda secuencia bacteriana más grande disponible después de la *Escherichia coli*. El hecho de que la proporción G/C sea elevada a lo largo de todo el genoma, de una forma homogénea, no concentrada en regiones puntuales, denota que se trata de un genoma que no ha recibido el impacto de la transferencia horizontal de islas de patogenia. No obstante, se observan regiones con una proporción en G/C superior a la media y que son secuencias pertenecientes a una gran familia de genes que incluyen PGRSs (polymorphic G+C-rich secuencias) (25, 26).

c.2. Metabolismo general, regulación y resistencia medicamentosa

Metabolismo en estado de latencia y estado de anaerobiosis

M. tuberculosis, es un aerobio facultativo, del que se conocen varias rutas metabólicas de anaerobiosis, disponibles para que al estar en fase de latencia, pueda habitar en un microambiente con escasa o nula concentración de oxígeno. Cuando se somete in vitro a bajas concentraciones de oxígeno, según el modelo de estudio de Wayne y Hayes, citado por Braunwald y cols (25), el *M. tuberculosis* presentaba una adaptación a estas condiciones de hipoxia, en dos fases que han sido denominadas, Persistencia No Replicativa 1 y 2 (NRP1 Y NRP2). La primera comienza cuando la concentración de oxígeno en el medio y en el ambiente es de 1% y 72% respectivamente y se caracteriza por la detección súbita de ADN pero no de ARN. Las bacterias en esta fase se hacen resistentes a izonizaida, rifampicina y ciprofloxacina. En el estadio NRP2, la concentración de oxígeno en el medio y en el aire es de 0,06% y 15% respectivamente, se caracteriza por la disminución inicial en la concentración global de ATP y se detiene el aumento del volumen celular

(21, 22). En el estudio de la expresión genética del *M. tuberculosis* H37Rv, en estado de hipoxia y latencia, se ha encontrado que el sistema de transcripción de dos componentes dormancy survival regulator (dos/RS), es el principal mediador de la respuesta a la hipoxia y controla la sobreexpresión de 52 genes y la represión de 19 genes.

El *M. tuberculosis* adapta su metabolismo al ambiente anaeróbico activando las vías de respiración del nitrato, así como la vía del glioxilato a través de la estimulación de las enzimas isocitrato liasa y glioxilato deshidrogenasa (25). Esta vía, permite al *M. tuberculosis* sintetizar carbohidratos a partir de ácidos grasos.

Genes implicados en la resistencia a Rifampicina

La rifampicina actúa como bactericida interfiriendo con la síntesis de ARN mensajero al unirse a la ARN polimerasa, que está compuesta por cuatro subunidades diferentes codificadas por los genes *rpoA*, *rpoB*, *rpoC* y *rpoD1*. Las micobacterias desarrollan resistencia a rifampicina mediante mutaciones en una región definida de la subunidad β de la ARN polimerasa, que es codificada por el gen *rpoB*. Estudios comparativos de secuencias de *rpoB*, mostraron seis regiones altamente conservadas (regiones I a VI) y en las cuales se han encontrado la mayoría de las mutaciones en el gen relacionadas con la resistencia a la rifampicina (24, 25). Está determinada por mutaciones que incluyen deleciones, inserciones y sustituciones que están concentradas en una pequeña zona de un gen *rpoB* de *M. tuberculosis*, las cuales generalmente se localizan en un corto segmento que incluye los codones 507 a 533. Las más frecuentes son las mutaciones en codones para asparagina 516, histidina 526 y serina 531.

Genes implicados en la resistencia Isoniazida

La isoniazida, forma hidrácida del ácido nicotínico, es una prodroga de gran actividad sobre *M. tuberculosis* con una Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) de 0,05 µg/ml, que al ser captada por la bacteria, es activada por el sistema catalasa-peroxidasa a la forma activa, el ácido nicotínico, de manera que la ausencia de actividad catalasa, debido a mutaciones en el gen *katG*, codificante de esta enzima, es uno de los mecanismos de resistencia a la isoniazida. El mecanismo de acción es la inhibición específica de la síntesis de ácidos micólicos, sin afectar la de otros ácidos grasos (24, 25).

Genes implicados en la resistencia a Estreptomicina

La S es un aminoglucósido bactericida que actúa sobre los ribosomas inhibiendo la síntesis de proteínas, al unirse a la fracción 16s rRNA. Cerca de 65-75% de las cepas resistentes a la S son explicadas por las mutaciones identificadas en los genes *rrs* y *rpsL*, que codifica la proteína ribosomal S12. Las mutaciones puntuales del gen *rrs*, se encuentran en dos regiones, en torno a los nucleótidos 520 y 915. La región 530 del 16S del rRNA es altamente conservada y esta adyacente a la región 915 en los modelos de estructura secundaria. La mayoría de las mutaciones puntuales que producen resistencia a la S ocurren en el gen *rpsL*. La más común es el codón 43 donde se da el cambio de AAG por AGG, como resultado de una sustitución de Lisina (Lys) por Arginina (Arg), menos frecuentemente un AAG por ACG, por una sustitución de Lys por Treonina (Tre). Las mutaciones también pueden ocurrir en el codón 88 y resulta en la sustitución de Lys por Arg (AAG por AGG) o Lys por Glic (AAG por CAG) (24. 25).

Genes implicados en la resistencia a Pirazinamida

La pirazinamida es un análogo estructural de la nicotinamida. La acción bactericida intracelular de la pirazinamida es debida a la acumulación de su derivado activo, ácido pirazinoico, al degradarse por el efecto de la

pirazinamidasa de las cepas sensibles. Actúa en un pH ácido sobre poblaciones de micobacterias que están en estado latente en el interior de los fagosomas. En los bacilos resistentes se han identificado interrupciones en el gen *pncA*, codificante de la enzima pirazinamidasa, por lo cual no se podría activar el antibiótico. Se han identificado entre otras sustituciones en las posiciones Cys63Prol, Gln138Prol y Asp63His y deleción de un nucleótido de guanina en las posiciones 162 y 288 (24, 25).

Genes implicados en la resistencia a Etambutol

Es un compuesto sintético que actúa como bacteriostático, cuyo mecanismo de acción es inhibir la transferencia de ácidos micólicos presentes en la pared micobacteriana y la inhibición de la síntesis de arabinogalactano y lipoarabinomano, al actuar sobre la arabinosil transferasa que media la polimerización de la arabinosa en el arabinogalactano. Las alteraciones génicas identificadas hasta ahora se concentran en un operon designado como *embCAB*, que incluye tres genes codificantes para arabinosiltransferasas. Las mutaciones en la región *emb* se asocian a altos niveles de resistencia y se han identificado en aproximadamente el 65% de los aislamientos clínicos resistentes a etambutol. Los estudios realizados sobre las mutaciones en el gen *embCAB* han encontrado alteraciones en su mayoría en el codón 306 con sustituciones de metionina por valina (Met306Leu), otros hallados son sustituciones de Fenilalanina por Valina (Fen330Val) y la de Treonina por Isoleucina (Treo630Iso). Para obtener la genética molecular de síntesis de arabinano, Belanger y cols (29), identificaron dos loci en el gen *embAB* en *M. avium* que codifica la arabinosiltransferasa. Trabajando en paralelo, Telenti y cols, secuencian genes codificantes para el *emb* en *M. smegmatis*. Tres genes organizados como un operon fueron identificados y designados como *embCAB*. La gran mayoría (89%) de las cadenas tienen una mutación en el codón 306, sin embargo también se han identificado en otros tres: Fen285Leu, Fen330Val y Tre630Ile73 (25).

d. Manifestaciones Clínicas

La tuberculosis se caracteriza por la presencia de síntomas crónicos (> 2-3 semanas) que incluyen: hemoptisis, tos productiva, pérdida de peso, sudoración nocturna, fiebre, malestar general, disnea progresiva, anorexia, mala respuesta al tratamiento tradicional de NAC, recaída posterior a la administración de corticosteroides, tinción débil de los bacilos grampositivos o tinción neutral (fantasmas), recaída posterior a la administración de fluoroquinolonas (FQNs) debido a que el MTB responde transitoriamente a esta terapia; en una revisión retrospectiva, el 48% de los pacientes recibieron FQNs antes del diagnóstico de TB, esto demuestra que el uso de esta terapia enmascara y retrasa el diagnóstico, así como aumenta la resistencia del MTB a las FQNs cuando se utiliza como monoterapia. Las patologías con compromiso inmunológico tienen riesgo aumentado de reactivación de la TB, tal es el caso de los pacientes con VIH que tienen un riesgo de un 10 % por año (26).

e. Diagnóstico

El diagnóstico de tuberculosis pulmonar en el adulto, se realiza fundamentalmente por el examen bacilosκόpico de dos muestras de esputo en el sintomático respiratorio. Sin embargo, existen sintomáticos respiratorios (SR) frotis negativo sospechosos de tuberculosis, definiéndolo como aquel S.R. con dos baciloscopías negativas, que tienen síntomas, signos clínicos y/o imágenes radiológicas sugestivas de tuberculosis (Rayos X anormal). Durante el tiempo de espera del resultado del cultivo; si el paciente continúa con tos y expectoración, se deberán solicitar dos baciloscopías de diagnóstico cada dos semanas. Además se debe considerar que en este período se puede presentar infecciones sobre agregadas y otros síntomas, para lo cual debe indicarse tratamiento antibiótico para gérmenes comunes y tratar los síntomas (tos, fiebre, entre otros). De resultar positiva alguna de ellas, el diagnóstico será tuberculosis pulmonar frotis positivo. Simultáneamente, en este periodo se deberá realizar el diagnóstico diferencial con otras

enfermedades (bronquiectasias, fibrosis pulmonar, asma, micosis pulmonar, neoplasia, hidatidosis pulmonar, neumoconiosis y otras) de acuerdo a los recursos tecnológicos disponibles. Para esto, cuando sea necesario, se realizará la interconsulta al médico consultor de la ESN-PCT. Se considera como médico consultor al médico capacitado y acreditado en DOTS y DOTS plus: a los médicos especialistas en neumología o medicina interna o infectología o medicina integral u otra especialidad a fin. A los médicos cirujanos con experiencia de cinco años en la atención de pacientes con tuberculosis (26, 11).

Obtenido el resultado del cultivo: Si es positivo, el diagnóstico será tuberculosis pulmonar cultivo positivo. Si es negativo, pero el criterio clínico radiológico persiste indicativo de tuberculosis pulmonar y el diagnóstico diferencial ha resultado negativo para otras enfermedades, el médico tratante determinará el diagnóstico del paciente. Si se considera Tuberculosis, se calificará el caso como tuberculosis pulmonar BK (-) y cultivo (-); si no se demuestra TB, deberá determinar la conducta a seguir con el paciente. Salvo que el caso lo amerite, realizará interconsulta con el médico consultor de la jurisdicción, quien colaborará en determinar el diagnóstico final del caso (11).

El seguimiento diagnóstico consiste en la realización de procedimientos o evaluaciones en aquel Sintomático Respiratorio sospechoso de Tuberculosis con dos baciloscopías negativas. Al sintomático respiratorio BK negativo sospechoso de tuberculosis, se le solicitará dos baciloscopías más en forma inmediata a la consulta del médico tratante. De persistir la baciloscopía negativa en las muestras de esputo registradas como: Rayos X Anormal; el laboratorista procederá a enviar inmediatamente la 2^a. Muestra negativa al laboratorio intermedio de su ámbito jurisdiccional, para determinar el diagnóstico final del caso (11).

e.1. Detección y Diagnóstico de Tuberculosis Multidrogorresistente

En la Tuberculosis Multidrogorresistente se realizan los mismos procedimientos que en la Tuberculosis sensible a fármacos: Detección del sintomático respiratorio, diagnóstico de casos y seguimiento diagnóstico. Con la consideración que los casos en quién se sospecha de TB MDR lleva implícita la indicación de cultivo y prueba de sensibilidad. Por lo tanto debe asegurarse el llenado correcto de la Solicitud de Investigación Bacteriológica. Colocando en observaciones la condición por la cual amerita que la muestra del paciente sea derivada a cultivo y prueba de sensibilidad (26, 11).

e.2. Conducta ante la sospecha de fracaso o fracaso a Esquema Uno y/o Dos

En estos casos el médico tratante deberá enviar a la persona con tuberculosis acompañado de un personal de salud a interconsulta con el médico consultor de su jurisdicción. En todos estos casos se deberá asegurar el envío oportuno de muestras para cultivo de BK y prueba de sensibilidad. En aquellos casos en los que el consultor considere estar frente a un fracaso al tratamiento, inmediatamente indicará al médico tratante la elaboración del expediente para ser presentado a la reunión más próxima del Comité de Evaluación de Retratamiento Intermedio (CERI) próximo inmediato de su jurisdicción y al Comité de Evaluación de Retratamiento Nacional (CERN), si la situación lo ameritara. En los casos de sospecha de fracaso a tratamiento antituberculosis se seguirán las sugerencias del médico consultor (26, 11).

Es responsabilidad del médico tratante la evaluación, seguimiento y monitoreo de dichos casos, debiendo referirlos a interconsulta con el médico consultor cuando la situación clínica, radiológica y/o bacteriológica así lo ameriten.

e.3. Conducta ante la sospecha de fracaso a Esquema de Retratamiento para TB MDR

En estos casos el médico tratante deberá enviar a la persona con tuberculosis acompañado de un personal de salud a interconsulta con el médico consultor de su jurisdicción. En los casos de sospecha de fracaso a tratamiento antituberculosis para TB MDR, de inmediato, el caso, debe ser evaluado por el médico consultor, quien una vez confirmada esta situación, solicitará opinión del Comité de Evaluación de Retratamiento Intermedio (CERI) de su jurisdicción. Es responsabilidad del médico tratante la evaluación, seguimiento y monitoreo de los casos en tratamiento para TB MDR, debiendo referirlos a interconsulta con el médico consultor cuando la situación clínica, radiológica y/o bacteriológica así lo ameriten. El seguimiento y evaluación mensual de estos casos estarán a cargo de los médicos tratantes, así como la elaboración del informe de evaluación trimestral de retratamiento para TB MDR, dichos informes deberán ser refrendados por el médico consultor al momento de la consulta trimestral. Las personas con TB MDR con drogas de segunda línea tienen riesgo de reacciones adversas a fármacos antituberculosis, por ello la importancia del seguimiento y monitoreo continuo de parte de los médicos tratantes y consultores. El médico tratante y el coordinador de DISA o DIRESA serán responsables de garantizar el envío oportuno de muestra para prueba de sensibilidad antes del inicio de tratamiento estandarizado y realizar el seguimiento respectivo a fin de obtener oportunamente los resultados (26, 11).

f. Tratamiento

El tratamiento se basa en diversos regímenes de terapia combinada (varios medicamentos) de corta duración formulados en los decenios de 1970 y 1980, y que han ido mejorando en el transcurso de los años, teniendo en cuenta tres propiedades fundamentales de los medicamentos

antituberculosis: capacidad bactericida, capacidad esterilizante y capacidad de prevenir la resistencia. La Isoniazida y la Rifampicina son consideradas como el Núcleo Básico del tratamiento antituberculoso a la que se agregó posteriormente la Pirazinamida; todas ellas pueden eliminar el bacilo de la TB (*Mycobacterium tuberculosis*) en cualquier localización, a nivel intracelular y extracelular. El tratamiento farmacológico considera dos fases (26, 11):

- 1) Primera Fase de inducción o bactericida: de administración diaria, sirve para reducir rápidamente la población bacilar de crecimiento y multiplicación rápida y para prevenir la resistencia y con ello el fracaso.
- 2) Segunda fase de mantenimiento o esterilizante: de administración intermitente. Incluye menor número de medicamentos, suficientes para conseguir la eliminación de los bacilos persistentes y evitar así las recaídas.

En todas las personas con tuberculosis es obligatorio observar la toma de medicamentos, con la finalidad de asegurar la posibilidad de curación y menos riesgo de resistencia y fracaso al tratamiento. En investigaciones médicas de años anteriores demostraron que cuando se brinda tratamiento autoadministrado (no observado por el personal de salud) las personas con tuberculosis no cumplen estrictamente la toma de todos los medicamentos y por tanto se incrementa el riesgo de fracaso y muerte, con transmisión de TB resistente (27).

f.1. Medicamentos Antituberculosis de Primera Línea

Los medicamentos de primera línea se utilizan en personas con tuberculosis en condición de: nuevos, recaídas y abandonos, son altamente eficaces y de buena tolerancia.

Tabla N° 1. Características clínico farmacológicas de los medicamentos de primera línea (27).

FARMACO	ACTIVIDAD CONTRA TB	ABSORCION	METABOLISMO	EXCRECIÓN
Rifampicina (R)*	Bactericida	Absorción Retardada por alimentos	Hepático	Mayor parte en heces. 20-30% por riñón.
Isoniazida (H)*	Altamente bactericida	Mejor absorción en ayunas	Hepático	Renal
Pirazinamida (Z)*	Bactericida	Efecto de alimentos en biodisponibilidad es mínimo.	Hepático	70% por riñón.
Etambutol (E)*	Bacteriostático (bactericida a altas dosis)	Efecto de alimentos en biodisponibilidad es mínimo.	Renal y hepático	80% por riñón
Estreptomina	(S)* Bactericida	Parenteral	Distribución amplia en tejidos y líquidos corporales	50-60% por riñón y pequeña cantidad por Bilis

f.2. Medicamentos Antituberculosis de Segunda Línea

Los medicamentos de segunda línea se utilizan generalmente en personas con tuberculosis resistente a antibióticos. Son menos eficaces y de menor tolerancia, excepto las quinolonas (27).

Tabla N° 2. Características clínico farmacológicas de los medicamentos de segunda línea (27).

FARMACO	ACTIVIDAD CONTRA TB	ABSORCION	METABOLISMO	EXCRECION
Kanamicina (Kn)*	Bactericida	Parenteral	Distribución amplia en tejidos y líquidos corporales	Renal
Capreomicina (Cm)*	Bactericida	Parenteral	Distribución amplia en tejidos y líquidos corporales	Renal
Ethionamida (Eth)*	Débilmente bactericida	Absorción enteral	Hepático	Renal
Ciprofloxacino (Cx)*	Bactericida	Efecto de alimentos en biodisponibilidad es mínimo. Sin embargo su absorción se reduce en presencia de alimentos con alto contenido de calcio (lácteos) y otros iones	Hepático 80%	Renal
Moxifloxacino (Mx)* Altamente	Bactericida	Su absorción es casi total tras la administración oral y no se ve afectada por la ingesta de alimentos incluidos lácteos.	Hepático	Bilis y Renal
Cicloserina (Cs)*	Bacteriostática	Oral.	Muy buena penetración en el Sistema Nervioso Central	Renal
Minosalicílico (Pas)*	Bacteriostática	60-65% absorción oral	Hepático	Renal

f.3. Modalidad de la administración de medicamentos

- El tratamiento deberá ser ambulatorio, diario, excepto domingos e integrado a los servicios generales de salud (puestos de salud, centros de salud y hospitales).
- Para las situaciones excepcionales del establecimiento (días feriados y otras), los niveles locales establecerán las estrategias más apropiadas para GARANTIZAR el cumplimiento del tratamiento supervisado.
- Se administrará el tratamiento directamente observado en boca.
- La administración será supervisada en el 100% de los casos por el personal de salud, y en casos estrictamente necesarios, por los Promotores de Salud.
- Los medicamentos de primera línea deberán administrarse todos juntos en una sola toma, excepto las drogas de segunda línea que pueden ser fraccionadas. En caso de presencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosis (RAFA) de primera línea se podrá fraccionar las dosis por periodos muy cortos.
- En caso de hospitalización, se debe garantizar que el tratamiento sea estrictamente supervisado.
- Al alta de la hospitalización continuará ambulatoriamente el tratamiento en el establecimiento de salud de su jurisdicción (11, 26, 27).

f.4. Esquemas de tratamiento antituberculosis

Para todo caso de tuberculosis, antes de iniciar el tratamiento se deberá tener en cuenta lo siguiente (11):

- Condición bacteriológica inicial por baciloscopía o cultivo.
- Antecedente del tratamiento antituberculosis previo.
- Localización de la enfermedad: pulmonar o extra-pulmonar.

- Presencia de factores de riesgo para TB MDR: antecedente de contacto con TB MDR, fallecidos por TB, otros.
- Gravedad y pronóstico de la enfermedad.
- Presencia de comorbilidad o inmunosupresión. (VIH, Diabetes, otros).
- Antecedente personal y/o familiar de reacción medicamentosa.
- Resultados de Laboratorio y/o Anatomía Patológica (en TB extrapulmonar).

Esquema UNO: 2RHEZ/4R2H2

Es el esquema de terapia combinada diseñado con medicamentos de primera línea para aquellas personas con tuberculosis sin antecedentes de haber recibido tratamiento antituberculosis previo o, si lo recibieron, éste fue por menos de treinta días consecutivos (sinónimos: nunca tratados (NT), virgen al tratamiento). Composición: El tratamiento primario ESQUEMA UNO estrictamente supervisado incluye los siguientes fármacos (11):

Isoniacida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Etambutol (E)

El esquema de tratamiento primario acortado se debe administrar durante 6 meses, hasta completar 82 dosis, dividido en dos etapas:

- Primera Fase: 50 dosis (diario de lunes a sábado con RHEZ).
- Segunda Fase: 32 dosis (intermitente, 2 veces por semana, con RH).

Indicaciones:

- Todo paciente nuevo con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y/o extrapulmonar con BK positivo o BK negativo (incluyendo a aquellos con cultivo BK positivo o negativo).
- Todo paciente nuevo con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y/o extrapulmonar con BK positivo o BK negativo (incluyendo a aquellos con cultivo BK positivo o negativo) asociado a infección VIH /SIDA.

Esquema DOS: 2RHEZS - 1RHEZ / 5R2 H2 E2

Es el esquema de terapia combinada diseñado con medicamentos de primera línea para aquellas personas con tuberculosis Antes Tratados (AT) quienes tienen el antecedente de haber recibido tratamiento anti TB por más de 30 días, incluye recaídas y abandonos recuperados (11).

Las personas con antecedente de tratamiento tienen mayor riesgo de ser portadores de TB resistente a antibióticos, razón por la cual es necesario potenciar el esquema terapéutico con una droga adicional (Estreptomina) y extender la segunda fase. Las personas con tuberculosis en condición de AT que no cumplan los criterios de recaída o abandono deben ser evaluados por el consultor local.

Composición:

El Esquema DOS incluye los siguientes fármacos: Rifampicina (R), Isoniacida (H), Pirazinamida (Z), Etambutol (E) y Estreptomina (S). Se debe administrar durante 8 meses (aproximadamente 32 semanas), hasta completar 125 dosis, dividido en dos etapas:

- Primera fase: 75 dosis (2 meses, diario, de lunes a sábado con RHEZS, seguido de un mes diario de lunes a sábado con RHEZ).
- Segunda fase: 40 dosis (intermitente, 2 veces a la semana, con RHE).

Indicaciones (11):

- Todo paciente antes tratado con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y/o extrapulmonar con BK positivo o BK negativo (incluyendo a aquellos con cultivo BK positivo o negativo).
- Todo paciente antes tratado con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y/o extrapulmonar con BK positivo o BK negativo (incluyendo a aquellos con cultivo BK positivo o negativo) asociado a infección VIH /SIDA.

Tratamiento de la Tuberculosis Multidrogorresistente (TB MDR)

La mejor opción de manejo para la TB MDR es el retratamiento individualizado, pero las personas con tuberculosis no siempre cuentan con resultados de prueba de sensibilidad en el momento de la decisión terapéutica, lo cual condiciona la necesidad de esquemas de tratamientos intermedios empíricos, en el país denominado esquema estandarizado de retratamiento o esquema empírico de retratamiento (11).

Retratamiento Individualizado para TB MDR

Esquema aprobado por el CERI en base a los resultados de la prueba de sensibilidad. Dicho esquema deberá ser propuesto por el médico consultor y puesto a consideración del CERI y/o CERN para su decisión final.

Indicado en:

- Personas con tuberculosis que cuenten con resultados de pruebas de sensibilidad para fármacos antituberculosis de primera y/o segunda línea del INS o de laboratorios acreditados por el INS para este fin.

En la elaboración de los esquemas individualizados debe considerarse la elección de los fármacos en el siguiente orden (11):

Grupo 1: Fármacos orales de primera línea (H, R, E, Z), de ser posible se deben utilizar los fármacos de este primer grupo, ya que son más eficaces y son mejor tolerados que los medicamentos de segunda línea.

Grupo 2: Inyectables (Aminoglicósidos, capreomicina), si el paciente es sensible se recomienda estreptomina como primera opción. Si es resistente a estreptomina, la segunda opción es kanamicina. Si la cepa

es resistente tanto a estreptomicina como a kanamicina, entonces la elección es capreomicina.

Grupo 3: Quinolonas (ciprofloxacino, moxifloxacino) son fármacos de segunda línea orales y bactericidas contra el *Mycobacterium tuberculosis*, se debe incluir una quinolona en cada régimen.

Grupo 4: Este grupo incluye a Etionamida, Cicloserina, PAS. son menos tolerados que los medicamentos de los otros grupos. Todos ellos pueden ser incluidos en el esquema de retratamiento.

Grupo 5: Otros: Amoxicilina/Acido Clavulánico, Claritromicina.

En algunos casos que no se puedan utilizar los inyectables del grupo 2 por resistencia a esos medicamentos, se podría considerar la utilización de Amikacina. Cada seis meses deberá ser presentado nuevamente el caso al CERN a través del CERI, según corresponda.

Duración: Aproximadamente 24 meses.

Todo expediente de paciente en tratamiento individualizado debe ser reevaluado al menos cada 6 meses en el CERI.

Todo paciente en el que se decida prolongar el tratamiento individualizado por más de 24 meses debe ser evaluado por el CERI y CER nacional. Los expedientes de los pacientes declarados de alta de retratamiento deberán ser presentados posteriormente al CERI y CERN.

Toda persona con tuberculosis en el que se sospecha fracaso de tratamiento individualizado debe ser presentada al CERI y CERN.

Retratamiento Empírico para TB MDR

Es un esquema de tratamiento transitorio, que la persona con tuberculosis recibirá hasta que cuente con una Prueba de Sensibilidad. Dicho esquema deberá ser propuesto por el médico consultor y puesto a consideración del CERI y/o CERN para su decisión final. Todo paciente

con indicación de retratamiento empírico para TBMDR debe ser evaluado directamente por el médico Consultor Intermedio quien remitirá el caso al CERI del ámbito de la jurisdicción correspondiente. Asimismo, se debe asegurar el envío de dos muestras para CULTIVO y Prueba de Sensibilidad, previo al inicio del retratamiento. Se indica e inicia sin disponer de los resultados de la prueba de sensibilidad del paciente. Para la elaboración de dicho esquema se tendrá en consideración lo siguiente (11):

- El antecedente de fármacos previamente recibidos.
- La prueba de sensibilidad del caso índice (TBMDR documentado).
- El esquema de retratamiento recibido por el caso índice.
- El patrón de resistencia local (áreas de alto riesgo) o regional.

Indicado en:

- Paciente NT o AT contacto de TB MDR documentado.
- Fracaso a Retratamiento estandarizado, que no cuenta con resultados de prueba de sensibilidad. Esta es una situación excepcional, recordar que el esquema estandarizado es un esquema transitorio y debe agotarse todos los medios para contar con una prueba de sensibilidad y diseñar un esquema individualizado.
- Abandono recuperado de retratamiento estandarizado que no cuenta con resultados de prueba de sensibilidad.
- Persona con tuberculosis con antecedente de haber recibido drogas de segunda línea por enfermedad TB y que no cuenta con resultados de Prueba de Sensibilidad.
- Persona con enfermedad activa TB y contacto de un caso índice que recibió o recibe retratamiento para TB MDR (el caso índice no cuenta con Prueba de Sensibilidad). El esquema de retratamiento empírico debe ser reajustado de acuerdo al resultado de la Prueba de Sensibilidad (PS) con lo que se diseñará un esquema

individualizado, previa presentación al CERI y CERN. Todo expediente de persona con tuberculosis con resultado de prueba de sensibilidad (PS) que indica ser pansensible debe ser re-evaluado por el CERI y CER nacional.

Duración: Este es un esquema de tratamiento transitorio, hasta tener la Prueba de Sensibilidad, de no contar con ella la duración del tratamiento será determinado por el CERI y CERN, debiendo ser entre 18 y 24 meses (11).

2.2.2. Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos (RAFAS)

La Reacción Adversa a Drogas: Es aquella respuesta nociva, no deseada ni intencionada, de un paciente a un fármaco administrado en forma adecuada (31). Mientras que las RAFA, son reacciones adversas a los fármacos antituberculosos. En una pequeña proporción de casos pueden ser graves e incluso mortales, obligando según sea el caso, a una suspensión temporal o definitiva de uno o más fármacos (31).

Las reacciones adversas a fármacos describen el daño asociado con el uso de una medicación en dosis normales (28). Las reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA) pueden constituir un serio obstáculo para el tratamiento, comprometiendo la eficacia del mismo. En una pequeña proporción de casos pueden ser graves e incluso mortales obligando sea el caso, a una suspensión temporal o definitiva de uno o más fármacos (29).

Según la severidad de las reacciones adversas, se clasifican en (11, 28):

Leves: manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad que requieren manejo sintomático y que no ameritan la suspensión del tratamiento.

Moderadas: manifestaciones clínicas importantes que no amenazan en forma inmediata la vida del paciente pero requieren medidas terapéuticas y/o suspensión del tratamiento temporal u ocasionalmente definitivo.

Severas o graves: manifestaciones clínicas que amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos o incluso pueden producir la muerte. Requieren de suspensión del tratamiento y evaluación multidisciplinaria (30).

a. RAFA de tipo hepático: Injuria hepática inducida por drogas (IHID). El hígado es el órgano principal en el metabolismo y detoxificación y en consecuencia es vulnerable a la injuria. Los conocimientos del metabolismo de las drogas antituberculosas y de los mecanismos por los cuales generan injuria hepática inducida por drogas (IHID) son aún incompletos. El espectro de lesión hepática varía de mínimas lesiones, con alteraciones no específicas en las pruebas bioquímicas sin consecuencias clínicas hasta la hepatitis aguda, la hepatitis crónica, el fallo hepático agudo, la enfermedad colestásica prolongada, y en algunos casos hasta la cirrosis y generación de tumores hepáticos. Además, algunas drogas han mostrado potencial para generar hígado graso y granulomas así como también, la posibilidad de producir fosfolipidosis o predisponer al desarrollo del síndrome de BuddChiari. La frecuencia de hepatotoxicidad varía del 5 al 33%. Esta amplia variación se debe a diferentes poblaciones estudiadas, múltiples esquemas de tratamiento realizados, variaciones en la definición de hepatotoxicidad y su monitoreo. Diversos investigadores han identificado a la Pirazinamida como la droga antituberculosa que presenta mayor riesgo de hepatotoxicidad (31, 32).

La injuria hepática inducida por drogas se define como la aparición de síntomas y la alteración en las pruebas de función hepática basales y que tiene una evidente relación de causa-efecto. Es generalmente un diagnóstico de exclusión ya que la toma de muestras histológicas para confirmar el diagnóstico no se realiza de rutina. Otras causas de hepatitis o injuria hepática deben ser metódicamente excluidas. Usualmente el tiempo de presentación puede variar de semanas a meses de iniciada la droga. La reexposición al agente ofensor y el aumento de más de 2 veces

la Alanina-Aminotransferasa (ALT ó TGP), así como la disminución de esta enzima luego de su retiro son fuertes elementos diagnósticos (28, 29). Ante una RAFA de tipo hepática es necesario evaluar los niveles de enzimas hepáticas y la presencia de síntomas a fin de establecer la severidad de la misma. Una vez que se establece que la RAFA de tipo hepática es severa (niveles de ALT 10 veces mayor al valor normal), debe procederse a la suspensión de la droga (s) involucrada (s) y estratificar el grado de severidad para decidir la conducta a seguir (32).

En la mayoría de pacientes, una elevación no significativa de las transaminasas séricas puede ocurrir sin relevancia clínica en cerca del 20% de los pacientes y suele resolverse a través de mecanismos adaptativos no muy bien entendidos y que no amerita suspensión del tratamiento pero se debe aumentar la frecuencia de monitorización de los valores de ALT, a esto se denomina periodo de adaptación hepática (33, 34, 35). Los síntomas tempranos asociados con la IHID son usualmente no específicos e incluyen pérdida de apetito, laxitud, y ocasionalmente disconfort en el cuadrante superior derecho del abdomen. Pueden presentarse además coluria, fiebre e ictericia, y en fases avanzadas, encefalopatía y trastornos de la coagulación. Con algunas drogas puede presentarse la triada de las reacciones inmunoalérgicas (fiebre, rash o eosinofilia). Estas reacciones pueden ser importantes en la patogénesis de la IHID (36, 37).

a.1. Mecanismos de toxicidad hepática

En general la toxicidad hepática inducida por medicamentos se puede clasificar en dos grandes tipos de reacciones: intrínsecas e idiosincrásicas (38). **Reacciones intrínsecas:** son predecibles y dependientes de la dosis. **Reacciones idiosincrásicas:** pueden ocurrir con cualquier dosis, tienen un período de latencia variable desde días hasta meses, se producen por un mecanismo inmune o de manera indirecta por un metabolito. La toxicidad hepática producida por la terapia antituberculosa se debe fundamentalmente a este segundo tipo de reacción.

a.2. Fisiopatología de la rafa de tipo hepática

La fisiopatología de la RAFA de tipo Hepática comprende las siguientes manifestaciones: Los signos y síntomas son inespecíficos y reflejan la extensión de la lesión más que la causa. Pueden cursar por una elevación de los componentes bioquímicos hepáticos sin presentar sintomatología o por el contrario pueden manifestarse de forma abrupta y devastadora llegando a la insuficiencia hepática con muerte posterior. El mecanismo exacto de la toxicidad hepática muchas veces no se conoce o es poco entendido, sin embargo se conoce que en la IHID los radicales libres causan necrosis en zonas lejanas a las arteriolas hepáticas, donde hay un mayor metabolismo y menor detoxificación, ello estaría relacionado con la dosis que recibe el paciente. Las reacciones idiosincrásicas son las responsables de la mayoría de las IHID, y son responsables del 20% de los casos de hospitalización, generan injuria hepatocelular y/o colestasis, su razón es 1 por cada 1000 a 100 000 pacientes y pueden ser fatales si el fármaco continúa administrándose luego que la reacción se ha iniciado. Las reacciones adversas son causadas por el componente alergénico de las drogas (31).

Una de las principales recomendaciones que se debe tener en cuenta en los pacientes que reciben fármaco antituberculoso, es que el reconocimiento rápido de los efectos tóxicos y su suspensión inmediata son la clave para evitar un mayor daño hepático (31). Existen ciertas características del paciente que puede aumentar su riesgo de desarrollar un RAFA de tipo hepática; el manual de manejo de reacciones adversas a fármacos antituberculosos realizado en el Perú por médicos de diferentes hospitales refieren que la evaluación clínica completa, el examen físico y la educación del paciente son herramientas útiles para la prevención de la hepatotoxicidad, además que permite identificar a los posibles factores involucrados, entre ellos tenemos (31):

Edad: refieren que existe una mayor frecuencia de hepatotoxicidad en pacientes mayores a 35 años y que este riesgo se incrementa en mayores de 50 años.

Sexo: se reporta un incremento de riesgo en mujeres, pero sin significancia clínica.

Además reportan la presencia de algunos cofactores como: el consumo de alcohol por lo que está proscrito durante el tiempo de la terapia, presentar niveles de albúmina por debajo de 3,5 g/dL, la malnutrición, presencia del alelo HLA – DQB1*0201, polimorfismo en el gen que codifica el citocromo P450 y la glutatión S-Transferasa, la tuberculosis multisistémica, el trasplante de hígado, la presencia de infecciones como la Hepatitis B y C, el estado acetilador y ser portador de VIH, aunque hay controversia por este último factor, se refiere que la coinfección con VIH aumenta en 4 veces el riesgo de desarrollar IHID, pudiendo aumentar el riesgo hasta 14 veces si a ello se suma la coinfección por Hepatitis C (31).

Para identificar oportunamente los casos de RAFA de tipo Hepática se debe de monitorizar de manera periódica a los pacientes que reciben fármacos antituberculosos, teniendo mayor énfasis en los pacientes con factores de riesgo mencionados en párrafos anteriores, además todos los pacientes deben tener un perfil hepático antes de iniciar el tratamiento antituberculoso.

b. Principales RAFAs de los fármacos antituberculostáticos

b.1. Etambutol: Medicamento antituberculoso de primera línea. Actúa inhibiendo la síntesis y estabilización del ARN bacteriano. También parece inhibir la incorporación de ácidos micólicos a la pared bacteriana. El Etambutol es bacteriostático actuando incluso frente a cepas resistentes a isoniacida y rifampicina. Entre sus principales reacciones adversas se tiene neuritis retrobulbar, neuritis periférica y reacciones cutáneas (39).

b.2. Isoniacida: Medicamento antituberculoso de primera línea. Actúa inhibiendo la síntesis oxígeno-dependiente de los ácidos micólicos, componente lipídico fundamental en la estructura de la membrana de las micobacterias. Las reacciones adversas más frecuente producto de este fármaco son: incremento de las transaminasas, hepatitis, neuropatía periférica y reacciones cutáneas (39).

b.3. Pirazinamida: Es un medicamento antituberculoso de primera línea. No se conoce con exactitud el mecanismo de acción de la Pirazinamida. Las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* excretan una enzima, la pirazinamidasa que convierte la pirazinamida en ácido pirazinoico. Al interferir en el metabolismo de esta enzima se impide el crecimiento del bacilo. Es activa en medio ácido y en las poblaciones intracelulares. Entre las reacciones adversas más frecuentes que puede producir es la hepatitis, síntomas gastrointestinales, poliartralgias, mialgias, hiperuricemia y reacciones cutáneas (39).

b.4. Rifampicina: Es un agente antimicobacteriano de primera línea. Se fija de manera específica a la subunidad b de la ARN-polimerasa, dependiente del ADN, de las bacterias, inhibe su actividad y bloquea la formación de las cadenas del ARN. Entre sus principales reacciones adversas se pueden presentar incremento de las transaminasas, elevación de las bilirrubinas, hepatitis colestásica, anorexia, síntomas gastrointestinales como náuseas y vómitos y reacciones cutáneas (39).

c. Farmacovigilancia

Se define farmacovigilancia como “las ciencias y actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de efectos adversos o cualquier otro posible problema relacionado con fármacos” (40). Esta disciplina ha tenido un gran desarrollo en la última década, con lo cual los problemas de la seguridad de los medicamentos actualmente está siendo muy impulsada por su importancia en el ámbito clínico. La farmacovigilancia estudia las reacciones adversas a medicamentos,

especialmente las que pueden aparecer tras su comercialización. Tiene como objetivo identificar y valorar las reacciones adversas derivadas del uso agudo o crónico de los medicamentos en el conjunto de la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos, establecer la relación causal, estimar el riesgo de la población expuesta al medicamento e identificar los factores que pueden aumentar ese riesgo (41).

La frecuencia de una reacción adversa puede expresarse, según Florez, como: muy frecuente ($> 10\%$), frecuente ($1 - 10\%$), poco frecuente ($0,1 - 1\%$), rara ($0,01 - 0,1\%$), muy rara ($< 0,01\%$). La gravedad puede expresarse como: grave (pone en peligro la vida o requiere medidas especiales), moderada (requiere algún cambio en el tratamiento) o leve (no requiere cambio de tratamiento) (41). La relación causal, imputabilidad, puede expresarse como: probable, posible, improbable y dudosa. Es importante destacar la existencia de la hoja amarilla para el reporte de RAM. En esta hoja se registra a grandes rasgos datos del paciente, medicamentos relacionados con la RAM, la RAM observada, otros fármacos que recibe el paciente, otra información que se considere relevante y datos de la persona que reporta. Cabe señalar que no es necesario que el individuo que haga el reporte esté seguro de que la RAM fue debida al fármaco sospechado, ya que la imputabilidad es determinada por la Unidad de Farmacovigilancia del MSP.

El reporte puede ser realizado por cualquier persona perteneciente o no al personal de salud, incluso el paciente o sus familiares. Además, se puede notificar, sin necesidad de llenar la hoja amarilla, por vía telefónica a la unidad de farmacovigilancia o a cualquier nodo periférico. En la Unidad de Farmacovigilancia se realiza una evaluación sobre la relación causa - efecto y luego se envía a la Unidad de Farmacovigilancia de la OMS.

El algoritmo de causalidad utilizado, por los centros del Sistema de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano que utilizan el sistema de tarjeta amarilla, es el de Karch y Lasagna modificado de 1977.

La relación causa -efecto entre la administración del medicamento y la reacción adversa (imputabilidad) se cataloga, desde probable hasta dudosa, sobre la base de los criterios recogidos del algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo et al. El hecho de que se conozca que un medicamento pueda producir una reacción adversa, uno o varios síntomas, no implica que en todos los pacientes que tengan ese/os síntoma/s la causa sea el medicamento. Para valorar la relación causa-efecto entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa en cada caso, es decir, en cada notificación de sospecha de reacción adversa, generalmente se utiliza el algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna modificado, que incluye la valoración de 5 criterios que mencionamos a continuación.

1) Secuencia temporal: se evalúa la relación temporal entre la administración del medicamento, la vacuna, y la aparición de la reacción adversa.

2) Conocimiento previo: las reacciones adversas son efectos conocidos que pueden aparecer tras la administración del medicamento o vacuna, como ya se mencionó previamente.

3) Efecto de la retirada: este criterio hace referencia a los efectos observados tras la retirada de la medicación o vacuna. Tiene un apartado específico para las reacciones “mortales” e irreversibles.

4) Efecto de la re-exposición.

5) Causas alternativas: en este criterio se recoge la existencia, si la hubiera, de causas diferentes de la medicación, que puedan justificar el cuadro clínico.

Con la puntuación obtenida se calcula la categoría de probabilidad en el algoritmo de Karch y Lasagna: Improbable (≤ 0), Condicional (1-3), Posible (4-5), Probable (6-7), Definida (≥ 8). En definitiva, el algoritmo de Karch y

Lasagna está representado por un algoritmo diagnóstico no cuantitativo basado en tablas de decisión (Tabla 3) (45).

Tabla N° 3. Algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo et al (42)

	Sí	No	Puntaje	Evaluación
1. Hay informes previos concluyentes sobre la RAM.	+1	0		
2. El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso.	+2	-1		
3. La RAM mejoró al suspender o administrar un antagonista específico.	+1	0		
4. La RAM reapareció al readministrar el medicamento.	+2	-1		
5. Existen causas alternativas que puedan causar esta reacción.	-1	+2		
6. La RAM ocurrió tras la administración de placebo.	-1	+1		
7. Se detectó el fármaco en la sangre u otros líquidos en concentraciones tóxicas.	+1	0		
8. La severidad de la RAM fue mayor con dosis más altas o menor con dosis más bajas.	+1	0		
9. El paciente ha tenido reacciones similares con el medicamento en el pasado.	+1	0		
10. La RAM se confirmó con alguna evidencia objetiva.	+1	0		
*Cuando la información no está disponible se adjudica un puntaje igual a 0.	TOTAL		≥ 9	RAM probada
			5-8	RAM probable
			1-4	RAM posible
			0	RAM dudosa

Dentro de los tipos de estudio para la farmacovigilancia se encuentra la monitorización intensiva de pacientes hospitalizados. En estos, se incluyen todos los pacientes que se encuentran hospitalizados, sin importar el motivo de ingreso. Se tiene en cuenta los fármacos que recibió el paciente antes y durante la hospitalización, y los efectos adversos que haya presentado, según lo registrado en la historia clínica. Es especialmente útil para el estudio de efectos adversos que aparecen a corto y mediano plazo (41).

2.3 Definición de Términos Básicos

2.3.1. Reacciones adversas: Son aquellas respuestas nocivas, no deseadas ni intencionadas, de un paciente a un fármaco administrado en forma adecuada (39).

2.3.2. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA): Reacción adversa a los fármacos antituberculosos. En una pequeña proporción de casos pueden ser graves e incluso mortales, obligando según sea el caso, a una suspensión temporal o definitiva de uno o más fármacos (39).

2.3.3. Antituberculostáticos: Fármacos que se utilizan en el tratamiento de la tuberculosis, los principales son el Etambutol, Isoniacida, Pirazinamida y la Rifampicina (39).

2.3.4. RAFA leves: Manifestaciones clínicas pocas significativas o de baja intensidad, que no requiere ninguna medida terapéutica importante y/o que no amerita suspensión de tratamiento (39).

2.3.5. RAFA moderadas: Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento (39).

2.3.6. RAFA severas: Las que producen la muerte, amenaza la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos. Requiere evaluación multidisciplinaria y de especialidades según el caso lo amerite (39).

2.3.7. Evento Adverso: Cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho tratamiento (39).

2.3.8. Algoritmo de Causalidad: Instrumento para la evaluación de sospechas de reacciones adversas a productos farmacéuticos a través de una serie de preguntas cerradas que pueden ser cuantitativas o cualitativas (45).

2.3.9. Causalidad: Resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individual de la relación entre la administración de un producto farmacéutico y la aparición de una reacción adversas (45).

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. Tipo de Investigación

La presente investigación es básica porque gracias a la revisión bibliográfica que la sustenta, se puede generar conocimiento que va a permitir contrastar un problema o fenómeno en la realidad o en el campo donde se efectúa la investigación, permite mejorar el conocimiento previo sobre el tema por medio de la recolección de datos (46).

3.1.1. Método

El desarrollo del estudio se efectuó siguiendo el método Inductivo, porque los datos necesarios para la evaluación de la variable de estudio fue obtenida de las historias clínicas de los pacientes que se encontraban hospitalizados, con dicha información se establecieron los resultados con los cuales se elaboraron las conclusiones.

3.1.2. Técnica

Es descriptiva observacional y transversal, porque se realizó la descripción de la variable en el grupo de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión por un periodo de tiempo (habitualmente corto) (46).

3.1.3. Diseño

No experimental porque se trabajó con información registrada en la historia clínica de cada paciente y no se realizó manipulación de la variable de estudio.

3.2. Población y Muestreo de la Investigación

3.2.1. Población

La población estuvo conformada por los pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz, julio – setiembre 2016.

3.2.2. Muestra

La muestra estuvo conformada por 19 pacientes hospitalizados con tuberculosis en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz durante el periodo señalado.

3.3. Variables e Indicadores

3.3.1. Variable Única: Frecuencia de Reacciones Adversas medicamentosas de los antituberculosstáticos.

VARIABLE	INDICADORES
Frecuencia de Reacciones Adversas Medicamentosas de los antituberculosstáticos.	Causalidad según algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y cols: RAM probada RAM probable RAM posible RAM dudosa Severidad: RAM Leve RAM Moderado RAM Severo

3.4. Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos

3.4.1. Técnicas

Para el presente estudio se empleó como técnica la observación documental.

3.4.2 Instrumentos

El instrumento empleado fue la Ficha de recolección de datos, en la cual se consignó la información referida a la evaluación de la variable de estudio.

CAPÍTULO IV
PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

4.1. Resultados

Tabla N° 4

**Reacciones Adversas presentadas en pacientes tratados con
Antituberculostáticos**

Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM)	F	Porcentaje
No presenta RAM	16	84,21%
Sí presenta RAM	3	15,79%
Total	19	100,00%

Fuente: elaboración propia

Se observa en la tabla, que el 15.79% de pacientes sí presentaron RAM y el 84.21% no presentó RAM.

Tabla N° 5

**Tipo de Reacciones Adversas a los Fármacos Antituberculostáticos
(RAFAs) presentadas por los pacientes**

Tipo de Reacciones Adversas Medicamentosas	F	Porcentaje
Hepatitis Tóxica	1	33,33%
Trastorno hepático (elevación transitoria de enzimas hepáticas)	1	33,33%
Náuseas	1	33,33%
Total	3	100,00%

Fuente: elaboración propia

Se observa en la tabla, que en los tres pacientes que presentaron RAFAs, se presentaron hepatitis tóxica, trastorno hepático determinado por la elevación transitoria de las enzimas hepáticas, y náuseas en 33,33% cada una de ellas.

Tabla N° 6

Distribución de pacientes con Reacciones Adversas a los Fármacos Antituberculostáticos (RAFAs) según órganos y sistemas afectados

Órganos y Sistemas afectados	F	Porcentaje
Trastornos del Sistema Gastrointestinal	1	33,33%
Trastornos hepáticos y biliares	2	66,67%
Total	3	100,00%

Fuente: elaboración propia

Se observa en la tabla, que la mayoría de RAFAs presentadas por los pacientes hospitalizados, afectan sobre todo a nivel hepático y biliar (66,67%), sólo un paciente (33,33%) presentó trastornos del sistema gastrointestinal.

Tabla N° 7

Distribución de pacientes con Reacciones Adversas a los Fármacos Antituberculostáticos (RAFAs) según su causalidad

Antituberculostáticos	RAFAs	Criterio de Causalidad
Rifampicina	Hepatitis Tóxica	Probable
Isoniazida	Hepatitis Tóxica	Posible
Pirazinamida	Hepatitis Tóxica	Posible
Etambutol	Hepatitis Tóxica	Condicional
Rifampicina	Náuseas	Probable
Isoniazida	Náuseas	Posible
Pirazinamida	Náuseas	Posible
Rifampicina	Trastorno Hepático (elevación transitoria de enzimas hepáticas)	Probable
Isoniazida	Trastorno Hepático (elevación transitoria de enzimas hepáticas)	Probable
Pirazinamida	Trastorno Hepático (elevación transitoria de enzimas hepáticas)	Probable
Etambutol	Trastorno Hepático (elevación transitoria)	Posible

Fuente: elaboración propia

Se observa en la tabla, que en la mayoría de casos, las Reacciones Adversas a los Fármacos Antituberculostáticos (RAFAs), son consideradas probables en el caso de la Rifampicina, posibles y probables en la Isoniacida, posibles y probables en la Pirazinamida y probables y condicionales en el Etambutol.

Tabla N° 8

**Causalidad de las Reacciones Adversas a los Fármacos
Antituberculosstáticos (RAFAs) en los pacientes**

Criterio de causalidad	F	Porcentaje
Definida	0	0,00%
Probable	5	45,45%
Posible	5	45,45%
Condicional	1	9,10%
Improbable	0	0,00%
Total (RAFAs)	11	100,00%

Fuente: elaboración propia

Se observa en la tabla, que en relación a la causalidad, porcentajes similares de 45,45% de RAFAs son probables o posibles y el 9,10% son condicionales.

Tabla N° 9

**Severidad de las Reacciones Adversas a los Fármacos
Antituberculostáticos (RAFAs) en los pacientes**

Severidad	F	Porcentaje
Leve	1	33,33%
Moderado	2	66,67%
Severo	0	0,00%
Total (RAFAs)	3	100,00%

Fuente: elaboración propia

Se observa en la tabla, que de acuerdo a la clasificación de la severidad, el 66,67% de RAFAs son moderadas y el 33,33% leves.

Tabla N° 10

**Tipo de Reacciones Adversas a los Fármacos Antituberculosstáticos
(RAFAs) en los pacientes**

Tipo	F	Porcentaje
Tipo A	3	100,00%
Tipo B	0	0,00%
Tipo C	0	0,00%
Tipo D	0	0,00%
Tipo E	0	0,00%
Total (RAFAs)	3	100,00%

Fuente: elaboración propia

Se observa en la tabla, que el 100% de RAFAs presentadas en los pacientes hospitalizados corresponden al Tipo A.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluaron a 19 pacientes con tuberculosis que se encontraban hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital, de los cuales, sólo tres presentaron reacciones adversas a los fármacos antituberculosos (RAFAs), en tal sentido en la tabla 4 se observó que el 15,79% de pacientes sí presentó tales reacciones adversas y el 84,21% no las presentó. En el estudio de Vilarica y cols (21), encontraron que la frecuencia de RAFAs era del 12,5%, cifra ligeramente menor a la encontrada en nuestro estudio.

En la tabla 5, se mostró que en los tres pacientes que presentaron reacciones adversas, porcentajes similares de 33,33% correspondieron a la hepatitis tóxica, trastorno hepático evidenciado por la elevación transitoria de las enzimas hepáticas y náuseas.

De acuerdo a la tabla 6, los órganos y sistemas más afectados fueron el hepático en 66,67% y el gastrointestinal en 33,33%; estos resultados son diferentes a los del estudio de Díaz y cols (19), quienes encuentran mayor frecuencia (29,12%) de reacciones adversas a los fármacos antituberculosos siendo las más frecuentes la alteración de la función renal (75.9%), hepática (82.8%), hematológica (79.3%), digestiva (40%), auditiva (26.7%), vestibular (15%) y musculotendinosa (30%), mientras que en nuestro estudio, sólo se observaron RAFAs a nivel hepático y gastrointestinal. En el estudio de Golemba (20), se reportó que el 7,6% de los pacientes desarrolló hepatotoxicidad, de carácter hepatocelular. En el estudio de Vilarica y cols (21), también encontraron que la hepatotoxicidad fue la RAFA más prevalente (47,4%); mientras que en el estudio de Hernández (22), en Lima encontraron que las RAFAs hepáticas son las más frecuentes representando al 80% del total.

La tabla 7 y 8 mostraron la causalidad de las reacciones y se encontró que porcentajes similares de 45,45% fueron probables o posibles.

La tabla 9 mostró que de acuerdo a la clasificación de la severidad, el 66,67% de reacciones adversas fueron serias y el 33,33% fueron no serias. Estos resultados son diferentes a los publicados por Hernández (22), quien refiere que el 80% de RAFAs son leves y 20% moderadas, mientras que en el estudio de Díaz y Cols (819), se encontró mayor prevalencia de RAFAs moderadas a severas.

En la tabla 10, se observó que el 100% de reacciones adversas fueron de tipo A. Otros estudios no han reportado datos al respecto. Finalmente se puede comentar, que siendo la tuberculosis una enfermedad que a lo largo de los siglos no ha logrado ser erradicada a nivel mundial, los esfuerzos deben centrarse en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad, mediante la difusión de la enfermedad a la población para que se refuercen los programas de inmunizaciones, y se controlen los factores de riesgo en las personas, así mismo, se debe promover el diagnóstico precoz mediante la realización de baciloscopías a los sintomáticos respiratorios y sus contactos para brindar el tratamiento de forma oportuna y en el caso de la rehabilitación terciaria, es necesario que los pacientes sean monitorizados durante el periodo de duración del tratamiento, para que se tenga una adherencia al 100% y se controlen aquellas situaciones que influyen en el incumplimiento o morbilidad, entre las cuales, se encuentran las reacciones adversas a los fármacos antituberculosos, siendo por ello necesario reforzar los sistemas de farmacovigilancia y monitorización farmacológica.

CONCLUSIONES

PRIMERA

La frecuencia de reacciones adversas medicamentosas a los antituberculostáticos en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz julio – setiembre 2016 es de 15,79%, dado que en un total de 19 pacientes evaluados, tres de ellos presentaron reacciones adversas medicamentosas.

SEGUNDA

Las causas de las reacciones adversas medicamentosas a los antituberculostáticos evaluadas utilizando el algoritmo Karch y Lasagna modificado por Naranjo y cols en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz julio – setiembre 2016 son probables en 45,45% y posibles en 45,45%.

TERCERA

El grado de severidad de las reacciones adversas medicamentosas a los antituberculostáticos en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz julio – setiembre 2016 es moderado en 66,67%.

RECOMENDACIONES

PRIMERA

Al Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz, se sugiere que tenga en cuenta los resultados de la presente investigación, para que mejore la farmacovigilancia y seguimiento del tratamiento a los pacientes que reciben el tratamiento con antituberculostáticos a efectos de identificar precozmente las RAFAs y así evitar el abandono del tratamiento, baja adherencia o complicaciones que incrementan la morbilidad.

SEGUNDA

Al Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz, se sugiere que se realicen actividades educativas dirigidas a los pacientes con tuberculosis respecto a la enfermedad, importancia del cumplimiento estricto del tratamiento y también para que sepan identificar las RAFAs y reportarlas oportunamente, además, es necesario evaluar el grado de adherencia terapéutica que presentan los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wingfield T., Tovar A., Huff D., Boccia D., Saunders J., Datta S. et al. Beyond pills and tests: addressing the social determinants of tuberculosis. Clin Med (Lond). 2016;16(Suppl 6):s79-s91.16-6-s79.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016 [Internet]. Geneva: WHO; 2016. Disponible en: <http://apps.who.int>. (Fecha de acceso: 25- 11 – 2017).
3. Aplicación de la estrategia fin de la TB: aspectos esenciales. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016. Disponible en: <http://www.who.int>. (Fecha de acceso: 25 – 11 – 2017).
4. World Health Organization. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva: WHO; 2015.
5. Uplekar M., Weil D., Lonroth K., Jaramillo E., Lienhardt C., Dias M. et al. WHO's new End TB Strategy. The Lancet. 2015; (2): 385(9979):1799-801.
6. Congreso de la República. Ley N° 30287 Ley de Prevención y Control de la Tuberculosis en el Perú 2015. Lima.
7. Reglamento de la Ley N°30287. Ley de Prevención y Control de la Tuberculosis en el Perú. El Peruano. 15 de mayo del 2016. Lima.
8. Principales causas de mortalidad por sexo Perú, año 2014. Ministerio de Salud, Oficina General de Tecnologías de la Información; 2015. Lima.
9. Ministerio de Salud -Dirección general de Epidemiología. Carga de enfermedad en el Perú, estimación de los años de vida saludables perdidos 2012. Lima: USAID; 2012.

10. Ministerio de Salud. Impacto socioeconómico de la Tuberculosis en el Perú 2010: documento técnico. Lima: Ministerio de Salud; 2012.
11. Alarcón V., Alarcón E., Figueroa C., Mendoza A. Tuberculosis en el Perú: situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2017; 34 (2).
12. Rivera L., Varujan G., Oviedo E., Acosta M., Najo M., Granados M. et al. Características epidemiológicas de pacientes con tuberculosis en el Hospital Tránsito Cáceres de Allende. *Revista Americana de Medicina Respiratoria* 2014, 14 (4):404-411.
13. Anderson L., Dias H., Falzon D., Floyd K., Garcia I., Gilpin C., et al. *Global Tuberculosis Report 2016*. World Health Organization. Ginebra. 2015. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (4 de noviembre del 2018).
14. Bernabe A. “Factores asociados a supervivencia en pacientes con tuberculosis en Lima, Perú”. *Revista Chilena de Epidemiologia* 2008, 25(2):104-107.
15. Pina M., Domínguez A., Alcaide J., Álvarez J., Camps N., Diez M. et al. Exceso de mortalidad por tuberculosis y factores asociados a la defunción en una cohorte anual de enfermos diagnosticados de tuberculosis. *Revista Clínica Española* 2006, 206(11):560-5.
16. Sánchez J. Tendencias de mortalidad y riesgo de muerte por tuberculosis pulmonar en las 7 regiones socioeconómicas y los 32 estados de México, 2000-2009. *Revista Mexicana Archivos De Bronconeumologia* 2015, 51(1):16-23.
17. Datiko G., Lindtjorn B. “La mortalidad en los pacientes con tuberculosis tratados con éxito en el sur de Etiopía: estudio retrospectivo de seguimiento”, Ethiopia. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2010, 14(7):866–871.

18. Wang W., Zhao Q., Yuan Z., Yihui Y., Zhang Y., Luet L., et al. "La Mortalidad por tuberculosis en Shanghai, China: Estudio longitudinal de la ONU". Bull World Health Organ 2015, 93:826–833.
19. Díaz, T. y cols. "Reacciones adversas a los fármacos antituberculosos en pacientes con esquemas mixtos". Neumol Cir Torax.2016. Vol. 75, No. 2.
20. Golemba A., y cols. "Hepatotoxicidad medicamentosa y tuberculosis en un hospital del noreste argentino: estudio transversal". Medwave 2015; 15 (4): 1-6.
21. Vilarica A, et al. Adverse reactions to antituberculosis drugs in inhospital patients: Severity and risk factors. Rev Port Pneumol. 2014; 16 (3): 431-451.
22. Hernández, M. "Factores asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos, centro Médico Naval 2012 – 2015". Tesis presentada a la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma para optar el título Profesional de Médico Cirujano. Lima, 2017.
23. Faustino V. "Factores asociados a reacción adversa medicamentosa en pacientes sometidos a tratamiento antituberculoso" Tesis presentada a la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano. Trujillo, 2015.
24. De Habich M. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis Perú. Ministerio de Salud. Lima. 2013. Disponible en: ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2013/RM715_2013 (fecha de acceso: 28 – 10 - 2017).
25. Dan, D., Kasper, D., Jameson, L., Fauci, A., Hauser, S., Loscalzo, J. Eds. Harrison Principios de Medicina Interna. 19ava edición. México: Mac Graw Hill Interamericana Editores. 2015.

26. Valdez W, Omar E, Saldaña N, Oyola A, Mariños JC, Vílchez A, Medina J, et al. Análisis de Situación de Salud. Ministerio de Salud del Perú. Lima. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/intsan/asis2012.pdf>. (24 – 10- 2017).
27. Yucra L. Factores asociados a la mortalidad en pacientes con tuberculosis pulmonar en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza. Arequipa, 2011-2013. Tesis presentada a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de San Agustín para optar el Título Profesional de Médico Cirujano. Arequipa 2017.
28. Gómez U, Agudelo Y, Berrouet M, Escobar I. Toxicidad hepática por medicamentos antituberculosos. Rev. IATREIA. 2008; 21 (1): 41-47.
29. Dirección general de medicamentos insumos y drogas. Farmacovigilancia a medicamentos antituberculosos. Lima, 2013.
30. Singla R, Sharma S, Mohan A, Makharia G, Sreenivas V, Jha B, et al. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. Indian J Med Res. 2010; 132:81-86.
31. Mejía B, Escobar I, Gómez U, Agudelo Y, Valencia N, Ospina S. Hepatotoxicidad por antituberculosos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, 2005-2007. Rev. Iatreia 2008; 2184: S-35.
32. Tratamiento de personas con TB. Manuales de capacitación para el manejo de la tuberculosis. Módulo 3. MINSA, 2006.
33. Llerena E, De Sosa Y, Cabrera J, Pecho S, Lizarbe V, Cornejo J. Manual de manejo de reacciones adversas a fármacos antituberculosis. Lima: Sociedad Peruana de Neumología. 2016.
34. Castagnino J. Reacciones adversas de los medicamentos antituberculosos. Asociación Latinoamericana de Tórax-ULASTER. 2007.

35. Chang K, Leung C, Yew W, Tam C. Standard anti-tuberculosis treatment and hepatotoxicity: Do dosing schedules matter? *Eur Respir J* 2007, 29: 347-351.
36. Aguayo M, Rodríguez J. Hígado y terapia antituberculosa. *Rev Chil Enf Respir*. 2011; 27: 53-57.
40. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. WHO/EDM/2004.8. Disponible en: <www.who.int/medicinedocs/> (Fecha de acceso: 3 - 11- 17).
41. Florez J. Farmacología Humana. 6ta ed. Sección I, Principios Generales de Acción de los Fármacos. Capítulo 11, Farmacología Clínica: Objetivos y Metodología. Barcelona: Masson; 2012.
42. Naranjo A, Busto U, Sellers M, Sandor P, Ruiz I, Roberts A, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30:239 -45.
43. Lucas E. Reacciones adversas a los medicamentos en el adulto mayor. *Revista Biomedicina* 2011; 6(1):6 -16.
44. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm* 2007; 48(1):5 -17.
45. Karch E., Lasagna L. Adverse drug reactions. *Journal of the American Medical Association*. 1975; 234: 1236-1239.

ANEXOS

ANEXO N°1 Matriz de consistencia

PROBLEMAS GENERAL	OBJETIVOS GENERAL	HIPÓTESIS GENERAL	TIPO Y NIVEL DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	VARIABLE	POBLACIÓN Y MUESTRA
<p>¿Cuáles son las reacciones adversas medicamentosas producidas por los antituberculosstáticos en los pacientes Hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz julio – setiembre 2016?</p> <p>Problemas Secundarios</p> <p>P.S.1 ¿Cuál es la frecuencia de las reacciones adversas medicamentos a los antituberculosstáticos en los pacientes hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz julio – setiembre 2016?</p> <p>P.S.2 ¿Cuáles son las causas de las reacciones adversas medicamentosas a los antituberculosstáticos evaluadas utilizando el algoritmo Karch y Lasagna modificado por Naranjo y cols en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz julio – setiembre 2016.</p>	<p>Identificar las Reacciones adversas medicamentosas de los antituberculosstáticos en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz julio – setiembre 20016.</p> <p>Objetivos específicos:</p> <p>O.E.1 Establecer la frecuencia de reacciones adversas medicamentosas a los antituberculosstáticos en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz julio – setiembre 2016.</p> <p>O.E.2 Determinar las causas de las reacciones adversas medicamentosas a los antituberculosstáticos evaluadas utilizando el algoritmo Karch y Lasagna modificado por Naranjo y Cols en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz julio –setiembre 218..</p>	<p>Es probable que debido al tratamiento, los pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis Sáenz presenten reacciones adversas medicamentosas a los antituberculosstáticos.</p> <p>Hipótesis Secundaria</p> <p>H.S.1 Las reacciones adversas medicamentosas a los antituberculosstáticos serán frecuentes en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz julio – setiembre 2016</p> <p>H.S.2 Las reacciones adversas serán en mayor porcentaje probable en la valoración de causalidad de las RAM determinada por el algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y Col.</p>	<p>Tipo de Investigación</p> <p>Básica</p> <p>Nivel de Investigación</p> <p>Descriptivo</p>	<p>Método de Investigación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descriptivo • Inductivo <p>Diseño de Investigación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No experimental • Transversal • Descriptivo 	<p>Frecuencia de Reacciones Adversas Medicamentosas de los antituberculosstáticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Causalidad según algoritmo Karch y lasagna modificado por Naranjo y Cols. • severidad 	<p>Población.</p> <p>Pacientes atendidos en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz, julio setiembre 2016.</p> <p>Muestra:</p> <p>La muestra estuvo conformada por 19 pacientes hospitalizados con tuberculosis.</p>

ANEXO 3

Algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo et al (42)

	Sí	No	Puntaje	Evaluación
1. Hay informes previos concluyentes sobre la RAM.	+1	0		
2. El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso.	+2	-1		
3. La RAM mejoró al suspender o administrar un antagonista específico.	+1	0		
4. La RAM reapareció al readministrar el medicamento.	+2	-1		
5. Existen causas alternativas que puedan causar esta reacción.	-1	+2		
6. La RAM ocurrió tras la administración de placebo.	-1	+1		
7. Se detectó el fármaco en la sangre u otros líquidos en concentraciones tóxicas.	+1	0		
8. La severidad de la RAM fue mayor con dosis más altas o menor con dosis más bajas.	+1	0		
9. El paciente ha tenido reacciones similares con el medicamento en el pasado.	+1	0		
10. La RAM se confirmó con alguna evidencia objetiva.	+1	0		
*Cuando la información no está disponible se adjudica un puntaje igual a 0.	TOTAL		≥ 9	RAM probada
			5-8	RAM probable
			1-4	RAM posible
			0	RAM dudosa



HOSPITAL NACIONAL DE LA POLICIA NACIONAL DEL PERU
" Gral.Méd. Luis N. Sáenz "
OFICINA DE DOCENCIA, CAPACITACION E INVESTIGACIÓN

Lima, 25 de Octubre del 2016.

Señor:
Director de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica.
Universidad Alás Peruanas.
Presente.-

De Mi Mayor Consideración:

Es grato dirigirme a Usted, con la finalidad de saludarla cordialmente y a su vez comunicarle que mediante Decreto No. 011-2016/DIREJESAN PNP/OFIGECON-UI, del 13 de Octubre del 2016, ha sido **AUTORIZADA** la solicitud de la Bachiller Helem Yamilet **VILCA PUMA**, procedente de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Alas Peruanas, a realizar sin costo para el estado, en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional PNP Luis N Saenz, el Proyecto de Investigación titulado **REACCION ADVERSA DE ANTIBUBERCULOSTATICOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL PNP LUIS N. SAENZ**, el mismo que se llevara a cabo con la supervisión de la Oficina de Docencia, Capacitación e Investigación del HNP NPLNS.

Hago propicia la oportunidad para reiterarle los sentimientos de mi especial estima personal.

Atentamente.

HAR/rfq



2016
HERNAN ALIARZEN RODRIGOS
C.M.C.T.E.S.PNP
JEFE DE OFIDCI - HNP PNP "LNS"

OFIDCI - HN.LNS.PNP.: Av. Brasil s/n Cdra. 26 3er. Piso Jesús María
Telf. 463-0011 / 463-0708 SISTEMA NEC: 826 - 2306