

UNIVERSIDAD PERUANA LOS ANDES

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



TESIS

- Título** : **CARACTERIZACIÓN DE LAS RAM'S EN PACIENTES CON TRATAMIENTO EN TUBERCULOSIS DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL CLÍNICO DOCENTE DANIEL ALCIDES CARRIÓN, 2018**
- Para Optar el** : **Título profesional de Químico Farmacéutico**
- Autora** : **Bachiller Yaritza Palomino Laines**
- Asesora** : **Mg. Patricia Palacios Simeón**
- Línea de investigación Institucional** : **Salud y Gestión de la Salud**
- Fecha de inicio y término** : **18 de febrero 2019 al 17 de febrero 2021**

Huancayo – Perú 2020

DEDICATORIA

A Dios, por derramar sus bendiciones sobre mí y llenarme de su fuerza para vencer todos los obstáculos desde el principio de mi vida universitaria.

A mis hijos, por todo el esfuerzo y sacrificio para brindarme amor, comprensión, apoyo incondicional y confianza en cada momento, sobre todo en mis estudios universitarios.

Yaritza Palomino Laines

AGRADECIMIENTO

Tus esfuerzos son impresionantes y tu amor es para mí invaluable; junto con mi padre me has educado y proporcionado todo y cada cosa que necesitado. Tus enseñanzas las aplico cada día, de verdad tengo mucho por agradecerte. Tus ayudas fueron fundamentales para la culminación de mi tesis. Te doy las gracias, Clotilde.

Al Servicio de Infectología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel A. Carrión (Huancayo), por las facilidades brindadas para la recolección de datos.

A la Mg. Patricia Palacios Simeón, por orientaciones y valiosos aportes durante la realización de esta investigación.

INTRODUCCIÓN

En cumplimiento a lo estipulado en el Reglamento general de Investigación de la Universidad Peruana Los Andes, se presenta el Informe final de Tesis titulado: “CARACTERIZACIÓN DE LAS RAM’s EN PACIENTES CON TRATAMIENTO EN TUBERCULOSIS DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL CLÍNICO DOCENTE DANIEL ALCIDES CARRIÓN, 2018”, enmarcado dentro de la Línea de investigación institucional de Salud y Gestión de la Salud, cuyo Capítulo I aborda la problemática del tratamiento frente a la tuberculosis y aparición de reacciones adversas; limitando el estudio a la evaluación de las historias clínicas de pacientes que recibieron tratamiento a base de rifampicina, isoniazida, pirazinamida etambutol; sin considerar aquellos intervenidos quirúrgicamente o con terapia multidrogo resistente (MDR). Frente a ello se formuló como problema general: ¿Cuáles fueron las reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento en tuberculosis del Servicio de Infectología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión, durante el año 2018?.

El Capítulo II contiene el conjunto de investigaciones sobre esta problemática y que han sido desarrolladas a nivel internacional y nacional, además de la revisión general de los aspectos teóricos referidos a los tipos y características de las reacciones adversas frente al tratamiento antituberculoso, finalizando con la definición de terminología técnica en el respectivo Marco conceptual. Así mismo, el Capítulo III se aboca fundamentalmente a la definición conceptual y operacional de la única variable de estudio: RAM’s en pacientes con tratamiento en tuberculosis

En el Capítulo IV se detallan los aspectos de índole metodológico, haciendo mención de que en general se empleó el método científico y de forma específica el método observacional, siendo un estudio de tipo básico, retrospectivo y transversal, ubicado en el nivel descriptivo, para lo cual se trabajó con un diseño no experimental (descriptivo simple).

El mismo capítulo señala que la población estuvo constituida por 201 historias clínicas de pacientes atendidos en el Servicio de Infectología del Hospital Regional

Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión (Huancayo, Junín) entre enero a diciembre del año 2018, cuya muestra fueron 165 historias clínicas de aquellos que cumplieron los criterios de inclusión, escogidas mediante muestreo exhaustivo. Se empleó la técnica observacional basada en la revisión documental de historias clínicas y una Ficha de recolección de datos, validada por juicio de expertos y se tomaron en cuenta los lineamientos establecidos en el Reglamento general de Investigación de la Universidad Peruana Los Andes, específicamente en los Art. 27° y 28°.

Finalizado el estudio se encontró 82,09% de reacciones adversas medicamentosas en 165 pacientes hospitalizados en el Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión, entre enero a diciembre del año 2018, con mayores índices en aquellos entre 41 a 60 años y del sexo masculino (63,03%). El 79,39% de reacciones adversas medicamentosas se manifestó frente a rifampicina, siendo más frecuentes las de tipo leve (97,58%), con mayores manifestaciones clínicas como intolerancia digestiva (44,85%), seguidas de estreñimiento (13,94%) y fiebres (12,72%).

Tomando como base los resultados obtenidos se recomienda su divulgación hacia la comunidad científica y público en general, también el trabajo coordinado de Médicos y Químicos farmacéuticos para el estricto cumplimiento de dosis y seguimiento permanente que permita evaluar y contrarrestar las reacciones adversas e interacciones medicamentosas. Así mismo, tener en cuenta los aspectos de riesgo-beneficio antes de prescribir medicamentos antituberculosos relacionados mayormente con reacciones adversas y la ejecución de investigaciones relacionadas con estos fenómenos e interacciones medicamentosas en enfermedades de curso crónico.

CONTENIDO

	Página
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	Iii
INTRODUCCIÓN	iv
CONTENIDO	Vi
CONTENIDO DE TABLAS	ix
CONTENIDO DE FIGURAS	X
RESUMEN	Xi
ABSTRACT	xii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1 Descripción de la realidad problemática	1
1.2 Delimitación del problema	2
1.3 Formulación del problema	3
1.3.1 Problema general	3
1.3.2 Problemas específicos	3
1.4 Justificación	4
1.4.1 Social	4
1.4.2 Teórica	4
1.4.3 Metodológica	4
1.5 Objetivos	5
1.5.1 Objetivo general	5
1.5.2 Objetivos específicos	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes de estudio	6
2.1.1 Internacionales	6

2.1.2 Nacionales	7
2.2 Bases teóricas	8
2.2.1 Reacción adversa a medicamentos (RAM)	8
2.2.2 Reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA's)	14
2.3 Marco conceptual	20
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS	
3.1 Hipótesis	22
3.2 Variable	22
3.2.1 Variable única	22
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Método de investigación	23
4.2 Tipo de investigación	23
4.3 Nivel de investigación	23
4.4 Diseño de la investigación	24
4.5 Población y muestra	24
4.5.1 Criterios de inclusión	24
4.5.2 Criterios de exclusión	24
4.6 Técnica e instrumento de recolección de datos	24
4.6.1 Técnica	24
4.6.2 Instrumento	25
4.6.3 Procedimientos de la investigación	25
4.7 Técnicas de procesamiento y análisis de datos	25
4.8 Aspectos éticos de la investigación	25
CAPÍTULO V: RESULTADOS	
5.1 Descripción de resultados	27
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	34
CONCLUSIONES	38
RECOMENDACIONES	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	47
2. Matriz de operacionalización de la variable	49

3. Ficha de recolección de datos	50
4. Validación por juicio de expertos	51
5. Solicitud de facilidades para realización de tesis	54
6. Galería fotográfica de la recolección de datos	56
7. Compromiso de autoría	57
8. Declaración de confidencialidad	58

CONTENIDO DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Efectos adversos causados por fármacos antituberculosos de primera línea	14
Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas en pacientes con tratamiento frente a tuberculosis, atendidos en el Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico “Daniel A. Carrión”, durante el año 2018	28
Tabla 3. Frecuencia de reacciones adversas en 165 pacientes con tratamiento frente a tuberculosis, según edad	29
Tabla 4. Frecuencia de reacciones adversas en 165 pacientes con tratamiento frente a tuberculosis, según sexo	30
Tabla 5. Frecuencia de reacciones adversas en 165 pacientes con tratamiento frente a tuberculosis, según tipo de fármaco	31
Tabla 6. Tipos de reacciones adversas en 165 pacientes con tratamiento frente a tuberculosis	32
Tabla 7. Tipos de reacciones adversas en 165 pacientes con tratamiento frente a tuberculosis, según sintomatología más frecuente	33

CONTENIDO DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Porcentaje de reacciones adversas en pacientes con tratamiento frente a tuberculosis, atendidos en el Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico “Daniel A. Carrión”, durante el año 2018	28
Figura 2. Frecuencia de reacciones adversas en 165 pacientes con tratamiento frente a tuberculosis, según edad	29
Figura 3. Porcentaje de reacciones adversas en 165 pacientes con tratamiento frente a tuberculosis, según sexo	30
Figura 4. Frecuencia de reacciones adversas en 165 pacientes con tratamiento frente a tuberculosis, según tipo de fármaco	31
Figura 5. Tipos de reacciones adversas en 165 pacientes con tratamiento frente a tuberculosis	32
Figura 6. Tipos de reacciones adversas en 165 pacientes con tratamiento frente a tuberculosis, según sintomatología más frecuente	33

RESUMEN

La terapia farmacológica frente a tuberculosis trae consigo reacciones adversas a medicamentos (RAM's), específicamente conocidas como reacciones adversas a la terapia antituberculosa (RAFA), ocasionando cambios o suspensiones en los esquemas terapéuticos que afectan negativamente al paciente. Por ello, esta investigación tuvo como objetivo determinar las reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento en tuberculosis del Servicio de Infectología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión, durante el año 2018. Se empleó el método científico observacional, siendo un estudio de tipo básico, retrospectivo y transversal, de nivel descriptivo, con diseño no experimental (descriptivo simple), cuya población estuvo constituida por 201 historias clínicas, de las cuales se trabajó con una muestra de 165 historias clínicas que cumplieron los criterios de inclusión, escogidas mediante muestreo exhaustivo. Se empleó la técnica observacional basada en la revisión documental y una Ficha de recolección de datos, validada por juicio de expertos, cuya información se organizó y procesó con el Software estadístico Microsoft Excel 2013. En todo momento se tomó en cuenta los lineamientos del Reglamento general de Investigación de la Universidad Peruana Los Andes (Art. 27° y 28°). Finalizado el estudio se encontró 82,09% de reacciones adversas medicamentosas, con mayores índices entre 41 a 60 años y de sexo masculino (63,03%). El 79,39% de reacciones adversas medicamentosas se manifestó frente a rifampicina, siendo más frecuentes las de tipo leve (97,58%), con mayores manifestaciones clínicas como intolerancia digestiva (44,85%), seguidas de estreñimiento (13,94%) y fiebres (12,72%).

PALABRAS CLAVE: Reacciones adversas, tuberculosis, infectología, hospital.

ABSTRACT

Pharmacological therapy against tuberculosis brings with it adverse drug reactions (ADRs), specifically known as adverse reactions to antituberculous therapy (RAFA), causing changes or suspensions in the therapeutic regimens that negatively affect the patient. For this reason, this research aimed to determine the adverse drug reactions in patients with tuberculosis treatment of the Infectology Service of the Daniel Alcides Carrión Regional Surgical Clinical Teaching Hospital, during 2018. The observational scientific method was used, being a study of the type basic, retrospective and cross-sectional, descriptive level, with a non-experimental design (simple descriptive), whose population consisted of 201 medical records, of which a sample of 165 medical records that met the inclusion criteria, chosen by sampling comprehensive. The observational technique based on the documentary review and a data collection sheet, validated by expert judgment, was used, the information of which was organized and processed with the statistical software Microsoft Excel 2013. The guidelines of the General Regulation were taken into account at all times of Investigation of the Peruvian University Los Andes (Art. 27 ° and 28 °). At the end of the study, 82.09% of adverse drug reactions were found, with higher rates between 41 to 60 years and in males (63.03%). 79.39% of adverse drug reactions were manifested against rifampicin, the mild type being more frequent (97.58%), with greater clinical manifestations such as digestive intolerance (44.85%), followed by constipation (13.94 %) and fevers (12.72%).

KEY WORDS: Adverse reactions, tuberculosis, infectology, hospital.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa transmitida de persona a persona a través de la inhalación de aire contaminado con el agente causal (*Mycobacterium tuberculosis*), expulsado mediante la tos, estornudo o saliva de un enfermo. A nivel mundial, se ha calculado que aproximadamente un tercio de la población tiene tuberculosis latente; es decir, las personas se encuentran infectadas por el bacilo tuberculoso, sin enfermarse ni poder transmitir la infección hacia el entorno. Ello implica que los infectados con *M. tuberculosis* tienen un 10% de riesgo de enfermarse a lo largo de su vida, lo cual incrementa notablemente cuando el sistema inmunitario se encuentra deprimido, como por ejemplo en infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), practican estilos de vida no saludable (malnutrición, tabaquismo, etc.) o padecen enfermedades crónicas como la diabetes.¹

Al presentarse la forma activa de la enfermedad aparecen síntomas característicos como tos, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, etc. que pueden persistir de forma leve durante varios meses, originando descuido en el tratamiento y causando la transmisión hacia otras personas; quienes –de no recibir terapia adecuada– pueden morir en sus dos terceras partes. Se estima que un enfermo con tuberculosis es capaz de infectar entre diez a quince personas de su entorno cercano a lo largo de un año.²

Según datos epidemiológicos, en los últimos veinte años se ha logrado salvar la vida de aproximadamente 50 millones de personas gracias a los procedimientos de diagnóstico y tratamiento oportunos y efectivos; pues la forma activa de esta enfermedad resulta sensible a cuatro tipos de antimicrobianos administrados con regularidad durante un periodo de seis meses, bajo supervisión de personal sanitario, buena alimentación y estilos de vida saludable.³

Como en otros tipos de enfermedades, la terapia farmacológica frente a la tuberculosis puede traer consigo reacciones adversas a medicamentos (RAM's), las mismas que para este caso son específicamente conocidas como reacciones adversas a la terapia antituberculosa (RAFA), ocasionando cambios o suspensiones en los esquemas terapéuticos y que afectan negativamente al paciente o la comunidad. Frente a ello, resulta necesario evaluar el tipo de las mismas (leves, moderadas o severas) y su clasificación según su mecanismo de producción (tipo A: farmacológico y tipo B: inmunológico).

1.2 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

El tratamiento frente a la tuberculosis se caracteriza por ser polifarmacológico, es decir; se emplean varios tipos de medicamentos que en su mayoría son antibióticos, lo cual puede asociarse con la aparición de reacciones adversas de diferentes características. Por tal razón, el presente trabajo se limitó a la obtención de información registrada en las historias clínicas de aquellos pacientes diagnosticados con tuberculosis y que fueron atendidos en el Servicio de Infectología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión de la ciudad de Huancayo (Departamento de Junín) entre los meses de enero a diciembre del año 2018.

Así mismo, se consideraron aquellos pacientes que recibieron tratamiento farmacológico frente a la tuberculosis, en la fase inicial, con medicamentos como: rifampicina, isoniazida, pirazinamida etambutol; sin tomar en cuenta aquellos que fueron intervenidos quirúrgicamente o que recibían tratamiento multidrogo resistente (MDR).

1.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.3.1 Problema general

¿Cuáles fueron las reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento en tuberculosis del Servicio de Infectología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión, durante el año 2018?

1.3.2 Problemas específicos

- ¿Cuáles fueron las reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento en tuberculosis del Servicio de Infectología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión, durante el año 2018, según edad y sexo?
- ¿Cuáles fueron las reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento en tuberculosis del Servicio de Infectología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión, durante el año 2018, según tipo de fármaco?
- ¿Cuáles fueron los tipos de reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento en tuberculosis del Servicio de Infectología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión, durante el año 2018?

1.4 JUSTIFICACIÓN

1.4.1 Justificación social

La presente investigación presenta pertinencia debido a que la tuberculosis es una de las enfermedades infecto contagiosas que aún tiene mucha persistencia en nuestro medio, específicamente en el servicio de infectología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión se ha visto pacientes que no cumplen su tratamiento durante un considerable tiempo, posiblemente por las reacciones adversas medicamentosas frente a los diversos fármacos que se les prescribe; lo cual debe ser manejado a través de orientaciones y seguimiento por parte del profesional Químico Farmacéutico acerca de la correcta administración de medicamentos.

1.4.2 Justificación científica

Este estudio se justifica científicamente debido al aporte y generación de conocimiento científico actualizado sobre aquellas reacciones adversas medicamentosas, que presentaron los pacientes con tuberculosis frente al tratamiento farmacológico recibido. Todo ello permitirá considerar detalladamente los esquemas terapéuticos según las características de cada paciente, a fin de evitar el abandono del tratamiento debido a la manifestación de este tipo de reacciones. Es por ello que se resalta una vez más el importante rol del profesional Químico Farmacéutico como parte del equipo de salud, en la farmacovigilancia frente a esta enfermedad.

1.4.3 Justificación metodológica

Para el desarrollo de este trabajo y con la finalidad de alcanzar los objetivos propuestos, se diseñó y validó un instrumento de recolección de datos que permitió recoger información procedente de fuentes directas (historias clínicas), sobre aspectos epidemiológicos, diagnóstico, terapia y reacciones adversas medicamentosas (RAM's); además este instrumento podrá ser utilizado para posteriores investigaciones relacionadas con esta temática y servir de base para el diseño de otros tipos de instrumentos de recolección de información sobre diversos casos de RAM's.

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 Objetivo general

Determinar las reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento en tuberculosis del Servicio de Infectología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión, durante el año 2018.

1.5.2 Problemas específicos

- Identificar las reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento en tuberculosis del Servicio de Infectología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión, durante el año 2018, según edad y sexo.
- Cuantificar las reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento en tuberculosis del Servicio de Infectología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión, durante el año 2018, según tipo de fármaco.
- Identificar los tipos de reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento en tuberculosis del Servicio de Infectología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión, durante el año 2018.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES DE ESTUDIO

2.1.1 Internacionales

Vera O. *et al.*,⁴ evaluaron la reacción adversa causada por fármacos antituberculosos (RAFA) en un paciente con tuberculosis pulmonar y meníngea (Argentina), mediante un caso clínico de tipo alérgico en un adulto de sexo femenino con diagnóstico de tuberculosis, concluyendo que la identificación y supresión de fármacos causantes de RAFA permitió reorientar y concluir el tratamiento con una óptima evolución clínica.

Heredia A. y Pincay A.⁵ determinaron los factores de riesgo asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar (Guayaquil), concluyendo que los más relevantes son: género masculino, edad mayor de 40 años, fracaso del esquema terapéutico de primera línea, contacto estrecho con casos confirmados de TB-MDR, hacinamiento, privación de la libertad, abandono del tratamiento, inmunosupresión y contacto con pacientes fallecidos por tuberculosis.

Camargo D. *et al.*,⁶ analizaron los eventos adversos asociados al tratamiento farmacológico antituberculoso en adultos hospitalizados (Bogotá), encontrando que el mayor número de RAM's y/o PRM se relacionan con alteraciones hepáticas, del sistema nervioso central y periférico y sistema gastrointestinal. Así mismo, hubo transaminitis en 21,05% de pacientes, seguida de cefalea y diarrea; por lo que se recomienda optimizar y

mejorar la vigilancia del programa de tuberculosis, tanto a nivel intra y extra institucional, a fin de garantizar mejoras en la seguridad del paciente y salud pública.

Peña C. y Fargas V.⁷ evaluaron las nuevas perspectivas terapéuticas frente a la tuberculosis (Chile), concluyendo que los medicamentos empleados en la actualidad (isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida) permiten lograr curaciones no menores del 95%, pero la regular tolerancia, reacciones adversas y tiempo prolongado de la terapia afectan significativamente sobre su adherencia por parte de los pacientes.

Plata L.⁸ analizó los factores asociados a la falta de adherencia al tratamiento anti tuberculosis, en el municipio de Villavicencio (Colombia), encontrando que 75% de pacientes eran de sexo masculino, con un promedio de edad de 30 años; entre las principales causas del abandono se identificó a los efectos adversos de los fármacos (58%), inadecuada atención del personal sanitario (43%) e inaccesibilidad a servicios de salud (32%).

2.1.2 Nacionales

Catacora L.,⁹ evaluó la reacción adversa a fármacos antituberculosos en 30 pacientes atendidos en un hospital de Tacna, encontrando 53,33% de casos en varones y 46,66% en mujeres, con edades entre 15 a 24 años (30%); se identificó 43,3% de casos de toxicidad+hipersensibilidad; 16,6% de hipersensibilidad; 13,3% de intolerancia+toxicidad, 10% de intolerancia+hipersensibilidad y 3,3% de toxicidad. En el 40% de casos las reacciones se presentaron con mayor frecuencia entre 21 a 30 días de tratamiento, seguidas de 36,6% entre 11 y 20 días de tratamiento, 20% en los primeros 10 días. Hubo 66,6% casos de nivel moderado, 20% de nivel severo y 13,3% de nivel leve.

Vega M.,¹⁰ analizó el estado nutricional como factor de riesgo para el desarrollo de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en 183 pacientes del Hospital Militar Central (Lima), hallando que en su mayoría eran varones (96,2%), con edad promedio de 24 años e índice de masa corporal (IMC) promedio 21,73. Se encontraron como factores de riesgo la malnutrición (OR = 3.901; IC: 1,982–7,677), desnutrición (OR = 3.240; IC

1.452–7,228) y sobrepeso (OR = 2.743; IC: 1,11–6,772), sin existir asociación estadísticamente significativa entre edad y reacción adversa a fármacos antituberculosos.

Monasterio G.,¹¹ investigó las reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA's) en 89 pacientes internados en un hospital de Santa Rosa (Piura), encontrando que 90,2% de varones y 73,7 de mujeres recibió tratamiento basado en el Esquema 1; de ellos, el 62,92% (56 pacientes) presentaron reacciones adversas, siendo más frecuentes las náuseas (26,32%), vómitos (21,8%), anorexia (10,53%), neuropatía periférica (9,77%), entre otras. Los fármacos asociados a la mayoría de reacciones adversas fueron Rifampicina (73,7%) y Pirazinamida (66,2%).

Faustino V.,¹² identificó los factores asociados a reacciones adversas medicamentosas en 37 pacientes con tratamiento antituberculoso en un hospital de Pucallpa, con mayor prevalencia del sexo masculino (59,5%), edades de 46 a más años (88,0%), estado nutricional normal (73%) y sin enfermedades concomitantes (73%); identificándose factores asociados a RAM's como sexo, edad, estado nutricional, hábitos nocivos y enfermedades concomitantes.

Yengle M.,¹³ investigó sobre las reacciones adversas de tipo cutáneo frente a fármacos antituberculosos (RACFA) en Perú, señalando que éstas se ubican en el cuarto lugar en orden de frecuencia, después de las reacciones hepáticas y gastroenterológicas; cuya incidencia se estima en más de 5% de pacientes sometidos a este tipo de terapia. Además, menciona que las RACFA en su gran mayoría no son de gravedad, pueden responder favorablemente al tratamiento sintomatológico sin presentan complicaciones, aunque en ciertos casos pueden tener impacto en la calidad de vida del paciente, originando fracaso, recaída o abandono del tratamiento antituberculoso.

2.2 BASES TEÓRICAS

2.2.1 Reacción adversa a medicamentos (RAM)

A. Definición

Es cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, frente a dosis aplicadas normalmente en el ser humano con fines preventivos, de diagnóstico o terapéutico frente a enfermedades, para restaurar, corregir o modificar algún desorden fisiológico.¹⁴

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las RAM's son "reacciones perjudiciales e inesperadas a medicamentos administrados a las dosis habituales con fines terapéuticos",¹⁵ pudiendo figurar entre las diez causas principales de defunción a nivel mundial. El área de la farmacología dedicada al estudio de este tipo de reacciones es la farmacovigilancia.¹⁶

B. Epidemiología

La importancia de las RAM es superior a la que normalmente se les atribuye, pues se presenta con una incidencia muy amplia que puede ir desde 0,7 hasta 35%, en relación con el tipo y orientación de estudios efectuados; habiéndose establecido que aproximadamente entre 15 a 30% de pacientes hospitalizados puede presentar al menos una reacción adversa frente a algún fármaco administrado.¹⁶ Así mismo, algunos estudios muestran que un 2,5% de consultas externas pueden relacionarse a una RAM, alcanzando tasas de prescripción frente a ellas de 80 a 90%.¹⁷

C. Tipos de reacciones¹⁸

1. Reacciones que representan un exceso en los efectos farmacológicos y terapéuticos conocidos y esperados con determinado fármaco; aunque son predecibles, es a veces son inevitables. Este tipo de reacción ocurre si la dosis de un fármaco ha sido excesiva, el paciente es demasiado sensible al fármaco, o si otro fármaco retardó el metabolismo del primero, aumentando de esta manera concentración sanguínea.

Por ejemplo, pacientes sometidos a tratamiento frente a hipertensión arterial pueden presentar mareos o vértigos si ésta disminuye excesivamente. Los diabéticos pueden manifestar debilidad, sudoración, náuseas o palpitaciones si la insulina o el fármaco hipoglucemiante han reducido significativamente la concentración de azúcar en sangre.

2. Reacciones surgidas como consecuencia de ciertos mecanismos no comprendidos muy bien, son impredecibles hasta contar con información sobre otros pacientes con casos semejantes (erupción cutánea, ictericia, anemia, leucopenia, lesión renal o nerviosa, alteración visual o auditiva). Afectan a grupos reducidos de pacientes, quienes pueden ser alérgicos o hipersensibles a determinado medicamento, debido a diferencias genéticas en el metabolismo del fármaco o respuesta del organismo a su mecanismo de acción.

Algunos efectos secundarios de los fármacos no se ajustan fácilmente a ningún de los dos grupos

D. Intensidad de las reacciones adversas¹⁹

Aunque no existe un tipo de escala universal que describa o determine la gravedad de una reacción adversa frente a un fármaco específico, su valoración se basa mayormente en un aspecto subjetivo.

Considerando que en su gran mayoría los medicamentos se administran por la vía oral, entonces las alteraciones gastrointestinales constituyen un elevado porcentaje en relación al total de reacciones conocidas (ejemplo: inapetencia, náuseas, distensión abdominal, estreñimiento, diarrea, etc.). Ese tipo de molestias son consideradas como leves y de poca importancia, semejantes a aquellas manifestadas como cefalea, fatiga, mialgia, alteración del sueño y malestar general; sin embargo, resultan algo preocupantes para quienes las experimentan. Así mismo, si el paciente percibe que el efecto del fármaco disminuye su calidad de vida, posiblemente no prosiga con la terapia prescrita, lo cual representará un gran problema que impida lograr el restablecimiento de su salud.

Por su parte, las reacciones conocidas como moderadas incluyen aquellas señaladas como leves pero que el paciente las considera o siente como molestas, dolorosas o hasta intolerables. Dentro de este grupo se encuentran las erupciones cutáneas (extensas y persistentes), molestias visuales, temblor muscular, variación perceptible del humor, estado mental o cambios en los componentes sanguíneos (azúcares o lípidos). La manifestación de algún tipo de reacción adversa, leve o moderada, no implica que necesariamente deba suspenderse la administración del medicamento; con especial énfasis si no se cuenta con una mejor alternativa terapéutica. Ante ello, es necesario evaluar la dosificación y frecuencia de administración, horarios o recurrir a otros fármacos que alivien al paciente.

Por otro lado, ocasionalmente algunos medicamentos originan reacciones adversas graves o con riesgo de muerte; aunque son relativamente raras, conducen a la suspensión del tratamiento y posterior reevaluación terapéutica. En algunos casos, es necesario proseguir con la administración de los fármacos a personas de elevado riesgo, implicando la utilización de todos los recursos disponibles para controlar la aparición de tales reacciones graves.

E. Relación riesgo/beneficio²⁰

Cualquier medicamento puede presentar simultáneamente efectos positivos y negativos, por lo cual, antes de su prescripción deben evaluarse los posibles riesgos y beneficios esperados. El empleo de un fármaco no se justifica, a menos que sus beneficios superen los posibles riesgos, aunque mayormente no es posible determinar estos aspectos con precisión matemática, asumiendo las consecuencias de suprimir dicho fármaco ante una eventualidad.

Al evaluar los efectos positivos y negativos de un medicamento debe tenerse en cuenta la gravedad del trastorno que se está tratando, así como el impacto que tendrá el fármaco sobre la calidad de vida del paciente. Por ejemplo, molestias relativamente leves como tos y resfriados, distensión muscular o cefalea ocasional, pueden aliviarse con fármacos de venta libre (sin prescripción médica), cuyos riesgos de posibles efectos secundarios son muy reducidos.

Aunque este tipo de fármacos, para combatir trastornos menores, presenta un amplio margen de seguridad cuando son administrados bajo sus respectivas instrucciones; puede elevarse el riesgo de reacciones al ser aplicados conjuntamente con otros que si requieren prescripción médica. En tal sentido, se deberá tener en consideración los elevados riesgos de reacciones graves cuando se recurre a medicamentos para el tratamiento de enfermedades graves o potencialmente mortales.

F. Factores de riesgo²¹

Existen diversos factores capaces de incrementar las probabilidades de que se presente una reacción adversa al medicamento, entre los cuales destacan:

1. Terapia farmacológica múltiple

El tomar varios fármacos al mismo tiempo, con o sin prescripción médica, incrementa los riesgos de reacciones adversas, cuyo tipo, número y gravedad se eleva de manera desproporcionada en relación con la cantidad de medicamentos administrados o consumo de alcohol, considerado como una sustancia toxica. Por tanto, la atención permanente por el profesional médico o farmacéutico contribuirá a minimizar el riesgo de presentar dichas reacciones adversas.

2. Edad

En general, los niños son particularmente susceptibles a los efectos secundarios de muchos fármacos debido a que no han desarrollado totalmente su capacidad para metabolizarlos. En adultos mayores el riesgo de efectos secundarios se eleva, pues, al padecer de diversos problemas de salud recurren a múltiples fármacos con y sin prescripción médica, sin seguir adecuadamente las instrucciones para su uso correcto.

El funcionamiento renal y la capacidad del organismo para eliminar los fármacos disminuyen con la edad, procesos que se complican frecuentemente por desnutrición y deshidratación. Además, las personas de edad avanzada medicadas con fármacos como antihistamínicos, somníferos, ansiolíticos y antidepresivos, que originan somnolencia, confusión y descoordinación; son muy propensas a sufrir caídas y fracturas óseas, complicando su estado general de salud.

3. Embarazo

Se ha demostrado que muchos fármacos influyen negativamente sobre el desarrollo fetal, razón por la cual las mujeres gestantes no deben tomar cualquier tipo de fármaco, especialmente durante el primer trimestre del embarazo. En caso de necesidad, el médico (gineco-obstetra) deberá supervisar la administración de medicamentos con o sin prescripción médica. Las drogas sociales e ilícitas (alcohol, nicotina, cocaína, narcóticos, etc.) afectan el proceso gestacional y el desarrollo normal del feto.

4. Factores genéticos

Debido a factores de índole hereditario, algunos pacientes son más propensos a sufrir efectos tóxicos de ciertos fármacos, pues ciertas enfermedades congénitas pueden alterar los mecanismos de absorción, metabolismo y eliminación de un fármaco, así como la respuesta del organismo frente al mismo.

G. Manifestaciones clínicas

Se ha descrito la existencia de diversas formas de manifestación clínica de las RAM's en el organismo, a nivel de signos y síntomas; siendo las más frecuentes:²²

- Náusea, diarrea y vómitos de intensidad variable
- Inapetencia
- Erupción cutánea ("rash"), dermatitis exfoliativa, eczema.
- Debilidad y sudoración
- Úlceras, sangrados y anemia
- Confusión y otros síntomas neurológicos
- Disnea
- Cambios en los resultados de pruebas de laboratorio
- Arritmia cardíaca

2.2.2 Reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA's)²³⁻²⁵

El tratamiento convencional para la tuberculosis activa implica el uso de isoniazida, rifampicina y pirazinamida durante los dos primeros meses, seguido de isoniazida y rifampicina durante los siguientes cuatro meses. De existir signos de drogo resistencia se añade etambutol o estreptomina durante los primeros dos meses. El uso de politerapia con buena biodisponibilidad facilita el cumplimiento y previene el desarrollo de posteriores resistencias. Estos esquemas se pueden aplicar de forma diaria o intermitente, logrando curaciones por encima del 97% de casos.

Todos los fármacos antituberculosos frecuentemente pueden producir efectos secundarios potencialmente graves (Tabla 1), por lo que es necesario conocer esas reacciones antes de empezar la terapia y realizar un monitoreo permanente. Debe tenerse en cuenta que los efectos secundarios se relacionan con la morbilidad-mortalidad, hepatitis tóxica por fármacos, incremento de los costos y ser causa importante del abandono terapéutico.

Tabla 1. Efectos adversos causados por fármacos antituberculosos de primera línea

Fármaco	Efecto adverso
Isoniazida	Hepatitis. Neuropatía periférica. Reacción de Hipersensibilidad. Fiebre. Seudolupus. Vértigo. Convulsiones. Psicosis. Ataxia cerebelosa. Neuritis óptica. Anemia. Agranulocitosis, Ginecomastia. Artralgias. Pelagra.
Rifampicina	Hepatitis. Colostasis. Reacción de hipersensibilidad. Intolerancia digestiva. Fiebre. Interacción medicamentosa. Trombopenia. Anemia hemolítica. Necrosis tubular. Nefritis intersticial. Síndrome gripal.
Pirazinamida	Hepatitis. Trastornos gastrointestinales. Artralgia. Hipersensibilidad cutánea. Hiperuricemia. Gota. Fotosensibilidad.
Etambutol	Neuritis retrobulbar. Artralgia. Hiperuricemia. Neuropatía periférica. Reacción de hipersensibilidad. Trombocitopenia
Estreptomina	Toxicidad auditiva, vestibular y renal. Reacción de hipersensibilidad. Bloqueo neuromuscular. Citopenias.

Fuente: García J. (2008)²⁶

A. Efectos adversos predecibles

1. Efectos adversos dependientes de la dosis

Se presentan algunos casos de hepatotoxicidad por isoniazida y pirazinamida; ototoxicidad y nefrotoxicidad por aminoglucósidos, la neuritis óptica por etambutol y polineuropatía por isoniácida. Frente a ello, estos efectos se pueden prevenir con un adecuado de las dosis, evitando el uso de etambutol en casos de pacientes con insuficiencia renal. La polineuropatía causada por la isoniácida se podría evitar con la administración de piridoxina en casos con elevado riesgo de desarrollarla.

2. Interacciones medicamentosas

Son muy frecuentes para rifampicina, cuando se emplean antidiabéticos de uso oral, dicumarínicos, anticonceptivos, anticomiciales, metadona, corticoides, ciclosporina y algunos antirretrovirales. En pacientes con estos tratamientos es imperativo el monitoreo clínico, control de niveles sanguíneos de aquellos fármacos involucrados y reajuste de dosis según tipo y grado de interacción. En ciertos casos, de no lograrse el ajuste en los esquemas de tratamiento, será necesario optar por otras alternativas terapéuticas.

B. Efectos adversos de presencia impredecible

1. Reacciones cutáneas adversas

En general, todos los fármacos antituberculosos inducen rash cutáneo, erupciones cutáneas o prurito de intensidad variable debido a mecanismos poco conocidos. Los fármacos mayormente implicados son pirazinamida y rifampicina en 30% de casos, frecuentemente en mujeres, de raza blanca, origen asiático, pacientes con infección HIV y de edad avanzada. Suelen manifestarse tras las primeras tomas o durante los primeros días, son transitorios y ceden con antihistamínicos sin ser necesario modificar los esquemas terapéuticos.

Raramente se presentan reacciones severas con compromiso de mucosas y fiebre, siendo necesario el uso de corticoides y suspensión del tratamiento, reintroduciendo aquellos medicamentos con menor probabilidad de estar implicados (isoniazida, rifampicina, etambutol o pirazinamida).

Las lesiones de tipo pelagra son bastante raras y se relacionan con alteración del metabolismo de la piridoxina por isoniazida, mejorando con tratamiento vitamínico y/o suspensión de medicamento.

2. Intolerancia digestiva

Trastorno caracterizado por acidez, náuseas, vómitos y dolor abdominal), que se manifiesta entre 12 a 36% de casos, mayormente en mujeres, pacientes con antecedentes de patología gastroduodenal, tratados con pirazinamida o que simultáneamente se administran fármacos gastroerosivos. Suele presentarse tras las primeras semanas del tratamiento y se relaciona con la cantidad o tamaño de las pastillas ingeridas. Por ello, se recomienda la ingestión del medicamento dos horas después de las comidas, por la noche o fraccionando las tomas, además del tratamiento sintomático (antieméticos, ranitidina, omeprazol, etc.). Raramente se suspende el tratamiento.

3. Artralgias

Se manifiestan entre el 1 al 7% de casos, asociadas con tabaquismo o alcoholismo, con hiperuriciemia producida por pirazinamida. Aparecen luego de varias semanas del tratamiento, se controlan bien con analgésicos y raramente se usan antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), salvo casos de bursitis escapulo humeral por isoniazida.

4. Fiebre

Generalmente es de grado elevado y bien tolerada, con mayor frecuencia en mujeres, sin asociación con erupciones cutáneas, eosinofilia o bradicardia relativa. El fármaco implicado frecuentemente es la rifampicina, aunque se puede presentar con cualquiera de los otros. La fiebre mejora con la supresión del fármaco causal, antipiréticos y/o corticoides sin necesidad de modificar el esquema o suspender el tratamiento. En pacientes con politerapia se tolera la reintroducción de medicamentos en otros preparados, por lo que la fiebre puede deberse a ciertos excipientes.

5. **Polineuropatía**

Es un efecto dosis dependiente para la isoniazida por lo que es necesaria una dosificación adecuada, sin sobrepasar los 300 mg día. Es poco frecuente y mejora con suplemento de 50 mg de piridoxina al día, sin necesidad de modificar la pauta. Es recomendable su prevención con la adicción de 10 mg de piridoxina en los pacientes con riesgo elevado de desarrollarla: diabéticos evolucionados, insuficiencia renal crónica, etilismo crónico, cirrosis, embarazadas y sobre todo en situaciones de desnutrición importante.

6. **Insuficiencia renal**

La nefrotoxicidad y toxicidad ótico vestibular debida a aminoglucósidos es rara en la actualidad por su poca utilización. De todos modos, es necesario evaluar la función renal con análisis periódicos de urea y creatinina, así como presencia de tinnitus, cefaleas y vértigos, asociados con toxicidad ótica; pues de presentarse estos efectos secundarios se deberá suspender el uso del fármaco. De no existir alternativa terapéutica o en casos de multidrogoresistencia se justifica continuar el tratamiento, ajustando la dosis según el grado de función renal. Si es indispensable el uso de un aminoglucósido, debe tenerse en cuenta que la estreptomina origina mayor toxicidad vestibular, con menor toxicidad auditiva y renal frente a otros aminoglucósidos.

El uso de aminoglucósidos se debe evitar en gestantes y pacientes con *miastenia gravis*, actuando con mucho cuidado en casos de terapias concomitantes con anestésicos, relajantes musculares y antiparkinsonianos, debido a su potencial efecto como bloqueador neuromuscular. El empleo de diuréticos de asa y fármacos potencialmente nefrotóxicos incrementa la severidad y frecuencia de toxicidad renal, por lo que deben ser evitados. La rifampicina también produce toxicidad renal por mecanismos poco conocidos, sobre todo en esquemas intermitentes, habiéndose descrito necrosis tubular aguda, nefritis intersticial e incluso necrosis cortical e insuficiencia renal irreversible, que hacen necesario suspender el uso de este fármaco.

7. Neuritis óptica

Es un tipo de toxicidad asociada al consumo de etambutol y su dosis, manifestada como alteración en la percepción de colores, disminución de agudeza y/o campo visual. Por tal razón es aconsejable evitar el uso de este medicamento en pacientes con problemas visuales y niños pequeños en quienes resulte difícil distinguir sus posibles efectos secundarios; también en pacientes con insuficiencia renal y dializados. En casos de toxicidad ocular, se deberá suspender este medicamento fármaco, evaluando su persistencia, ya que la isoniazida posiblemente sea otro agente causal. Su prevención radica en ajustar correctamente la dosis y frecuentes controles oftalmológicos.

8. Hepatotoxicidad

Se considera el efecto adverso más preocupante frente al tratamiento antituberculoso con isoniazida, rifampicina y pirazinamida, aunque con menor frecuencia (1,0 a 2,6%); pudiendo deberse a toxicidad directa o hipersensibilidad, alteración de enzimas hepáticas (leve, transitoria y autolimitada) y hepatitis. Se presenta con mayor frecuencia tras los dos primeros meses del tratamiento y entre los factores asociados con su manifestación destacan: dosis, edad, desnutrición, hepatitis B y C crónica, hepatopatía previa, alcoholismo, embarazo en tercer trimestre, tres meses pos-parto y administración simultánea de fármacos potencialmente hepatotóxicos (antirretrovirales), además de predisposición genética. En casos de toxicidad hepática grave debe suspenderse todo el tratamiento durante 7 a 10 días.

9. Hiperuricemia: Gota

Se presenta con frecuencia frente a esquemas con pirazinamida y excepcionalmente con etambutol, sin desencadenar crisis gotosa si no existe una historia previa de gota. La hiperuricemia no requiere tratamiento, pues el alopurinol no resulta beneficioso, siendo incluso perjudicial debido a su interferencia en el metabolismo de la pirazinamida e incrementar su toxicidad. Es recomendable evitar su uso en pacientes con historia de gota.

10. Convulsiones

Se manifiesta de forma excepcional, en relación al uso de isoniazida. Su control se basa en la administración de elevadas dosis de piridoxina y diazepam. En caso de persistencia se debe suspender el fármaco causante.

11. Ginecomastia

Se presenta como un efecto secundario poco frecuente frente a isoniazida. Si no es dolorosa y no deriva en problemas psicológicos no será necesario modificar el esquema terapéutico.

12. Discrasias sanguíneas

Son alteraciones hematológicas que se presentan en 0,5% de casos. La trombocitopenia se relaciona con el uso de rifampicina, etambutol, estreptomycin y pirazinamida; los casos de anemia hemolítica y coagulación intravascular están asociados con rifampicina. Se manifiestan con mayor frecuencia en esquemas intermitentes y reintroducciones de rifampicina. De presentarse estas complicaciones será necesario suspender el medicamento involucrado.

13. Síndrome pseudo-gripal

Se manifiesta como cuadros de fiebre, rinorrea, artomias y tos seca pocas horas después de ingerir rifampicina, mayormente cuando se aplican pautas intermitentes. Este síndrome puede desencadenarse debido a anticuerpos frente a rifampicina y disminuye con tratamiento sintomático o cambiando a esquemas de administración diaria. En casos de persistencia es necesario suspender alguno de los medicamentos del esquema inicial y replantear una nueva pauta terapéutica, con duración variable.

2.3 MARCO CONCEPTUAL

2.3.1 Tuberculosis

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad infecto contagiosa, cuyo agente causante es la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, conocida como bacilo de Koch, debido a su descubridor el médico microbiólogo alemán Roberto Koch. Por lo general la tuberculosis afecta a los pulmones; sin embargo, al propagarse por el organismo puede afectar diversos órganos.²⁷

2.3.2 Tuberculosis ganglionar

Se presenta cuando los bacilos de Koch se propagan a través de la linfa hacia los ganglios linfáticos más distantes del pecho, por lo que los bronquios pulmonares tienen más presión y reciben poco oxígeno.²⁸

2.3.3 Tuberculosis miliar

Este tipo de TBC se manifiesta cuando *M. tuberculosis* se difunde a través de la sangre y se extiende a otros órganos sin causar mayores molestias, pero pueden posteriormente ser punto de partida de una tuberculosis secundaria. Los órganos afectados son el hígado y bazo.²⁹

2.3.4 Alergia

Hipersensibilidad a una partícula o sustancia que, al ser inhalada, ingerida o tocada produce síntomas característicos.³⁰

2.3.5 Etiología

Estudio sobre la causa de alguna enfermedad, particularmente referido al origen de la misma.³¹

2.3.6 Prevalencia

Proporción de individuos de un grupo o población, que presentan una característica o evento específico en un momento o en un período determinado.³²

2.3.7 Acción farmacológica

Efecto de un fármaco cuando es administrado, actuando o modificando una función determinada, mediante interacción con receptores celulares. La acción del fármaco puede ser estimulante, depresora, sustitutiva, antiinfecciosa, etc.³³

2.3.8 Eficacia farmacológica

Capacidad de un medicamento para lograr el efecto deseado o esperado según la dosis y vía de administración indicada.³⁴

2.3.9 Plan terapéutico

Conjunto de fármacos, estilos de vida y recomendaciones que permiten mejorar notablemente el pronóstico de un paciente, evitando el progreso del daño estructural y por ende mejorando su calidad de vida.³⁵

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

3.1 HIPÓTESIS

No se considera por ser una investigación ubicada en el nivel descriptivo.

3.2 VARIABLE

3.2.1 Variable única

RAM's en pacientes con tratamiento en tuberculosis

A. Definición conceptual

Reacciones perjudiciales e inesperadas que se presentan frente a los medicamentos administrados a dosis habitual para el tratamiento de la tuberculosis.³⁶

B. Definición operacional

Se tuvieron en cuenta las siguientes dimensiones: según sexo y edad, según tipo de fármaco y según tipo de reacción.

CAPÍTULO IV

METODOLOGÍA

4.1 MÉTODO DE INVESTIGACIÓN

De manera general, ésta investigación empleó el método científico, basado en la utilización de un proceso sistemático y organizado para evaluar un fenómeno observable y describir sus características. De forma específica se empleó el método observacional mediante análisis documental, que proporcionó información sobre las dimensiones de la variable de estudio.³⁷

4.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio fue de tipo básico, ya que se recopiló información para enriquecer el conocimiento sobre el fenómeno de interés (reacciones adversas medicamentosas frente a terapia antituberculosa), retrospectivo y transversal, pues la recolección de datos correspondió a acontecimientos suscitados en el pasado (año 2018), cuyos datos estuvieron registrados en historias clínicas revisadas una sola vez dentro de un determinado periodo de tiempo.³⁸

4.3 NIVEL DE INVESTIGACIÓN

Esta investigación se ubicó en el nivel descriptivo, debido a que la autora se limitó a la caracterización de las RAM's en pacientes según edad y sexo, tipo de fármaco y tipo de reacción; sin realizar ninguna manipulación de la variable identificada.³⁹

4.4 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Se empleó un diseño no experimental, descriptivo simple.⁴⁰



Donde:

M = Muestra (Historia clínica)

O = Observación (características de las RAM's)

4.5 POBLACIÓN Y MUESTRA

Estuvo constituida por 201 historias clínicas de pacientes atendidos en el Servicio de Infectología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión (Huancayo, Junín) entre enero a diciembre del año 2018, cuya muestra fueron 165 historias clínicas de pacientes que presentaron reacciones adversas medicamentosas (RAM's) escogidas mediante muestreo exhaustivo y que cumplieron los criterios de inclusión.

4.5.1 Criterios de inclusión

Historias clínicas de pacientes diagnosticados con tuberculosis, hospitalizados y que recibieron medicación en la fase inicial de la enfermedad, atendidos en el Servicio de Infectología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel A. Carrión (Huancayo) durante el año 2018.

4.5.2 Criterios de exclusión

Historias clínicas de pacientes intervenidos quirúrgicamente, o que recibían tratamiento multidrogo resistente (MDR).

4.6 TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

4.6.1 Técnica

Se empleó la técnica observacional basada en la revisión documental de historias clínicas.

4.6.2 Instrumento

Se diseñó y empleó una Ficha de recolección de datos (Anexo 3), sometida a validación por juicio de tres expertos (Anexo 4); la misma que sirvió para recoger información general sobre los pacientes en relación a su edad, sexo, tipo de diagnóstico, tratamiento farmacológico y reacciones adversas observadas.

4.6.3 Procedimientos de la investigación

- A.** Se solicitó autorización para revisión de historias clínicas al Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel A. Carrión (Huancayo).
- B.** Se diseñó y sometió a validación, por juicio de tres expertos, la Ficha de recolección de datos.
- C.** Una vez validado, y con la autorización concedida, se fotocopió la ficha de recolección de datos, verificando su nitidez y claridad.
- D.** Se elaboró un cronograma de trabajo considerando el periodo de tiempo otorgado para la revisión de historias clínicas (noviembre y diciembre del año 2019).
- E.** Se recogió la información contenida en las historias clínicas y transferida a la ficha de recolección de datos.

4.7 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Los resultados se organizaron en tablas de distribución de frecuencia, siendo representados mediante sus respectivas figuras. Todos los datos fueron procesados con el Software estadístico Microsoft Excel 2013.

4.8 ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

Se tomó en consideración los lineamientos establecidos en el Reglamento general de Investigación de la Universidad Peruana Los Andes,⁴¹ específicamente en el Art. 27° (Principios de la actividad investigativa) en lo referente a la protección de identidad de los pacientes, trabajo responsable y manejo veraz de la información obtenida y datos presentados.

También se tuvieron en cuenta las normas de comportamiento ético (Art. 28°) referentes a la pertinencia, rigor científico, confidencialidad, anonimato de los pacientes, reporte de datos de forma clara, completa y oportuna hacia la comunidad científica, manejo cauteloso de datos obtenidos, sin emplearlos para fines diferentes a la investigación. Así mismo, la autora de esta investigación manifiesta su compromiso de cumplir con los lineamientos institucionales, nacionales e internacionales que regulan la investigación y protección de seres humanos, declarando que no existen conflictos de interés y ofrece garantía de no incurrir en faltas de índole deontológico.

CAPÍTULO V

RESULTADOS

5.1 DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS

La Tabla 2 muestra que un elevado porcentaje de pacientes (82,09%) presentaron reacciones adversas frente a los fármacos recibidos, de ellos, la gran mayoría correspondió al grupo etario comprendido entre los 41 a 60 años (82,42%) según se observa en la Tabla 3.

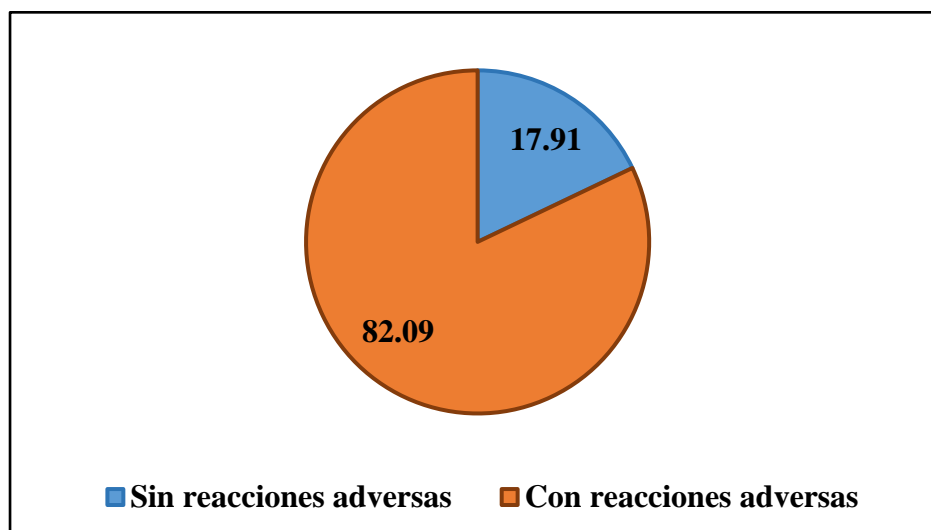
Por su parte, la Tabla 4 permite evidenciar que las reacciones adversas medicamentosas fueron más frecuentes en varones (63,03%). Así mismo, el fármaco relacionado con la mayor frecuencia de reacciones adversas fue la rifampicina (79,39%) tal como puede apreciarse en la Tabla 5.

En la Tabla 6 se observa que las reacciones adversas leves fueron más frecuentes (97,58%), mientras que en la Tabla 7 se nota claramente que las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron intolerancia digestiva (44,85%), seguida de estreñimiento (13,94%) y fiebre (12,72%)

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas en pacientes con tratamiento frente a tuberculosis, atendidos en el Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico “Daniel A. Carrión”, durante el año 2018

Característica	Frecuencia	Porcentaje (%)
Sin reacciones adversas	36	17,91
Con reacciones adversas	165	82,09
Total	201	100

Fuente: Ficha de recolección de datos, diciembre 2019



Fuente: Datos de la Tabla 2.

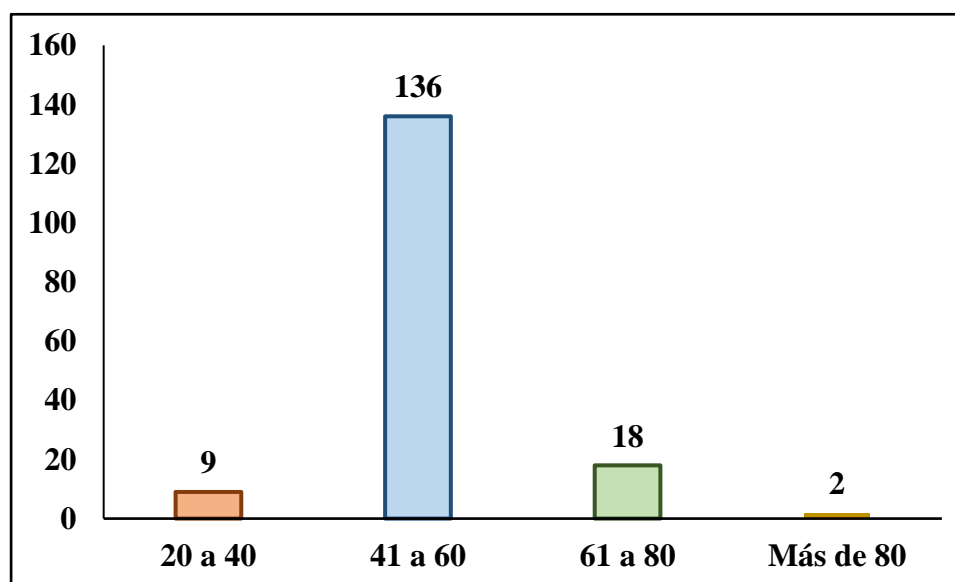
Figura 1. Porcentaje de reacciones adversas en pacientes con tratamiento frente a tuberculosis, atendidos en el Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico “Daniel A. Carrión”, durante el año 2018

5.5.1 Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento frente a tuberculosis según edad y sexo

Tabla 3. Frecuencia de reacciones adversas en 165 pacientes con tratamiento frente a tuberculosis, según edad

Rango de edad (años)	Frecuencia	Porcentaje (%)
20 a 40	9	5,45
41 a 60	136	82,42
61 a 80	18	10,91
Más de 80	2	1,22
Total	165	100

Fuente: Ficha de recolección de datos, diciembre 2019



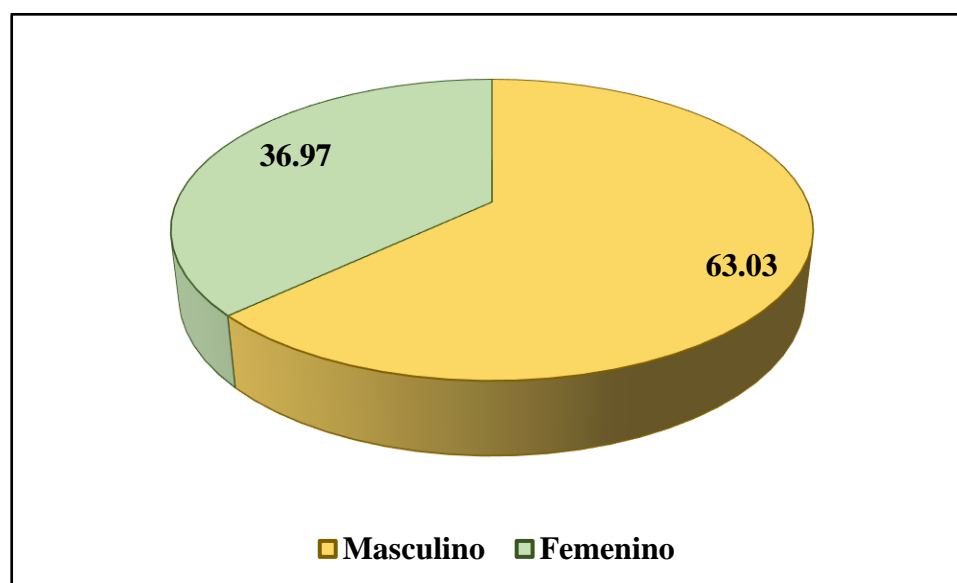
Fuente: Datos de la Tabla 3.

Figura 2. Frecuencia de reacciones adversas en 165 pacientes con tratamiento frente a tuberculosis, según edad

Tabla 4. Frecuencia de reacciones adversas en 165 pacientes con tratamiento frente a tuberculosis, según sexo

Sexo	Frecuencia	Porcentaje (%)
Masculino	104	63,03
Femenino	61	36,97
Total	165	100

Fuente: Ficha de recolección de datos, diciembre 2019



Fuente: Datos de la Tabla 4.

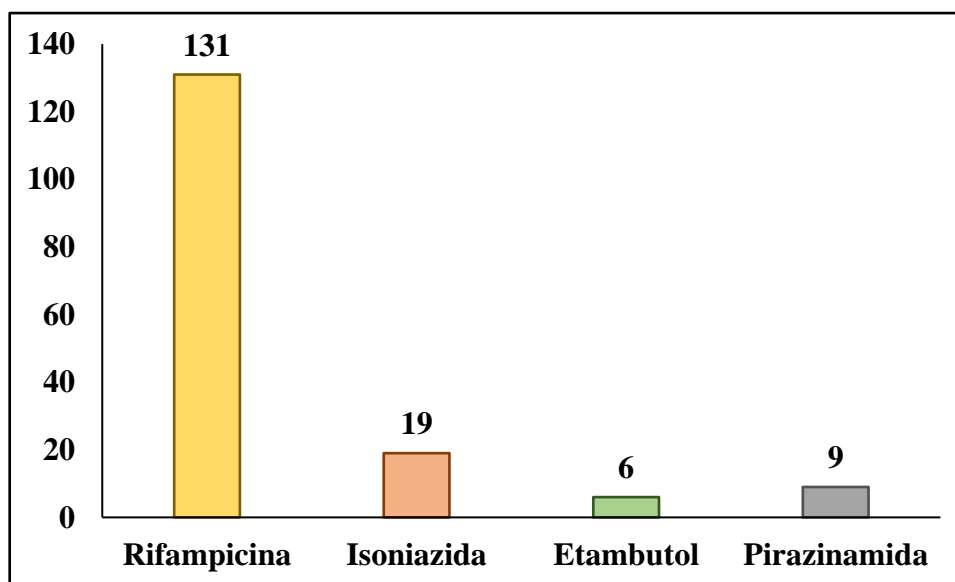
Figura 3. Porcentaje de reacciones adversas en 165 pacientes con tratamiento frente a tuberculosis, según sexo

5.5.2 Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento frente a tuberculosis según tipo de fármaco

Tabla 5. Frecuencia de reacciones adversas en 165 pacientes con tratamiento frente a tuberculosis, según tipo de fármaco

Fármaco	Frecuencia	Porcentaje (%)
Rifampicina	131	79,39
Isoniazida	19	11,52
Etambutol	6	3,64
Pirazinamida	9	5,45
Total	165	100

Fuente: Ficha de recolección de datos, diciembre 2019



Fuente: Datos de la Tabla 5.

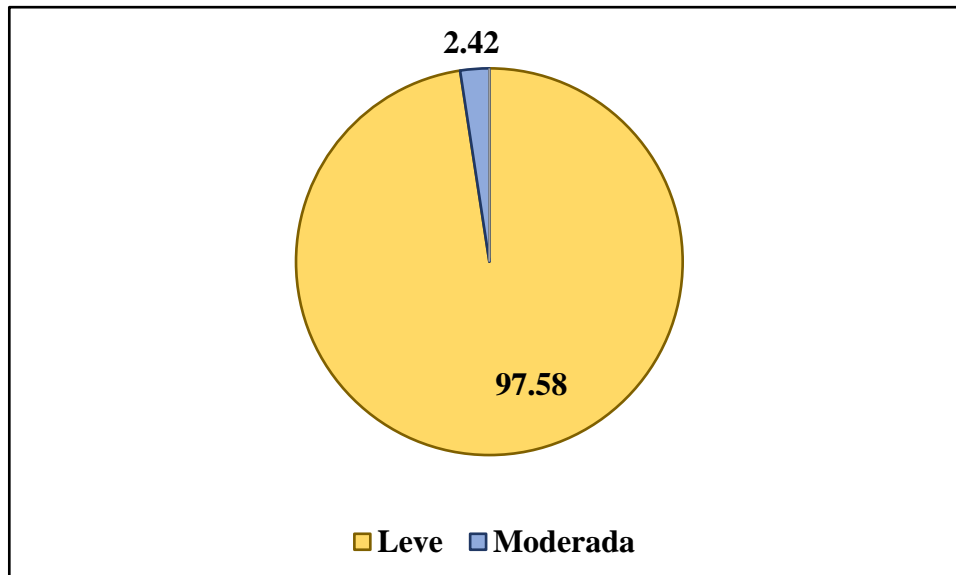
Figura 4. Frecuencia de reacciones adversas en 165 pacientes con tratamiento frente a tuberculosis, según tipo de fármaco

5.5.3 Tipos de reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento frente a tuberculosis

Tabla 6. Tipos de reacciones adversas en 165 pacientes con tratamiento frente a tuberculosis

Tipo de reacción	Frecuencia	Porcentaje (%)
Leve	161	97,58
Moderada	4	2,42
Severa	0	0
Total	165	100

Fuente: Ficha de recolección de datos, diciembre 2019



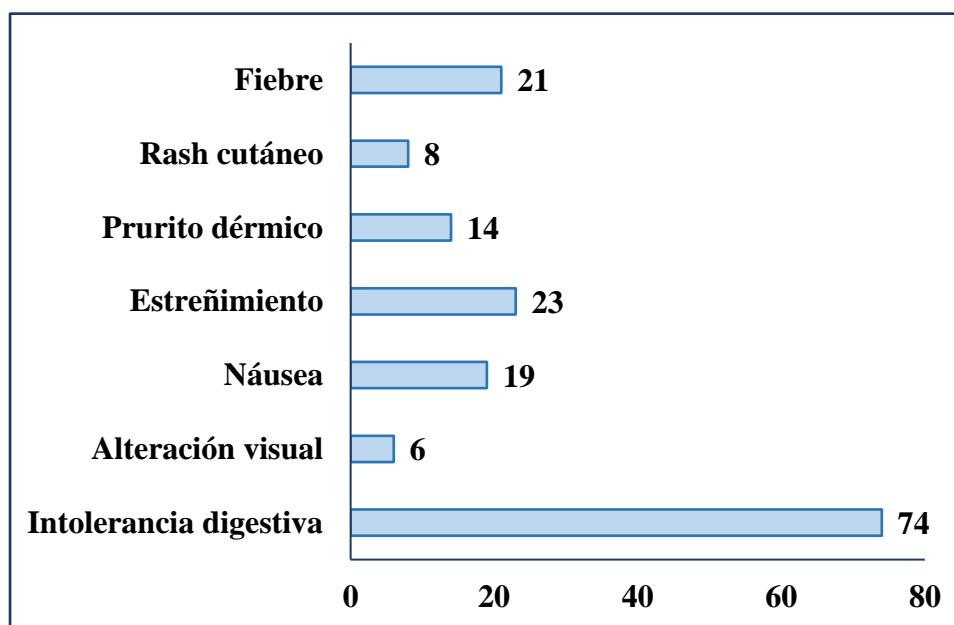
Fuente: Datos de la Tabla 6.

Figura 5. Tipos de reacciones adversas en 165 pacientes con tratamiento frente a tuberculosis

Tabla 7. Tipos de reacciones adversas en 165 pacientes con tratamiento frente a tuberculosis, según sintomatología más frecuente

Tipo de reacción	Frecuencia	Porcentaje (%)
Intolerancia digestiva	74	44,85
Alteración visual	6	3,64
Náusea	19	11,52
Estreñimiento	23	13,94
Prurito dérmico	14	8,48
Rash cutáneo	8	4,85
Fiebre	21	12,72
Total	165	100

Fuente: Ficha de recolección de datos, diciembre 2019



Fuente: Datos de la Tabla 7.

Figura 6. Tipos de reacciones adversas en 165 pacientes con tratamiento frente a tuberculosis, según sintomatología más frecuente

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La tuberculosis es considerada una enfermedad reemergente que puede afectar a un gran número de personas, en su mayoría susceptibles debido a su estilo de vida o factores relacionados con sus mecanismos defensivos; pero indudablemente uno de los principales aspectos a tener en cuenta en aquellos pacientes diagnosticados es la terapia prolongada basada en el empleo de varios tipos de medicamentos. Todo ello puede conllevar a la aparición de reacciones adversas que, de no ser adecuadamente evaluadas y controladas, conduce al abandono del tratamiento por parte del paciente, incrementando los riesgos de diseminación de la infección hacia su entorno y la aparición de multidrogo resistencias por parte de *Mycobacterium tuberculosis*.⁴²

Ante esta situación, la presente investigación estuvo orientada hacia la evaluación de aquellas reacciones adversas presentadas en pacientes hospitalizados, quienes muchas veces se ven afectados por la sintomatología y se rehúsan a ingerir los medicamentos prescritos. Además, en muchos casos, los profesionales médicos optan por suspender temporalmente ciertos fármacos, con el consecuente riesgo de agravarse el estado de salud del paciente.

Como puede observarse en la Tabla 2, durante todo el año 2018 se registró un significativo porcentaje (82,09%) de pacientes que presentaron al menos un tipo de reacción adversa frente al tratamiento antituberculoso; lo cual guarda estrecha coherencia con lo establecido en la literatura revisada, pues este tipo de medicamentos siempre producen efectos secundarios.

También se encuentran similitudes con la investigación de Monasterio, en cuyo estudio se encontró un 62,92% de reacciones adversas frente a la terapia antituberculosa en pacientes de Piura.

Frente a ello, la bibliografía señala como principal recomendación a los especialistas la evaluación de la continuidad del fármaco involucrado, su suspensión temporal o posible sustitución por otro.⁴³ Con respecto a estas situaciones, tras la revisión de las historias clínicas se ha podido determinar que en el 100% de casos en que se presentaron reacciones adversas, los médicos tratantes decidieron suspender la terapia farmacológica durante una semana, para posteriormente proseguir bajos los mismos esquemas planteados inicialmente.

Por su parte, en la Tabla 3 se evidencia que este tipo de reacciones se presentó mayormente en pacientes comprendidos entre 41 a 60 años (82,42%), lo cual concuerda con los reportes de Faustino V., quien determinó 88% de casos en pacientes mayores de 46 años atendidos en Pucallpa. Aunque la tuberculosis puede afectar a apersonas de cualquier edad, se ha encontrado que –desde el punto de vista epidemiológico- suele manifestarse con mayor frecuencia en personas mayores de cuarenta años, posiblemente debido a la existencia de factores de riesgo (diabetes) o inadecuados estilos de vida.⁴⁴ Además, cabe señalar que la investigación desarrollada por Vega M., señala la inexistencia de asociación estadísticamente significativa entre la edad y la aparición de reacciones adversas en pacientes de Lima.

En la Tabla 4 se muestra que la mayor frecuencia de reacciones adversas se presentó en varones (63,03%), hecho que obedece principalmente a que esta enfermedad compromete al sexo masculino, pues están de por medio ciertas conductas que favorecen su diseminación, tales como: tabaquismo, consumo de alcohol e inadecuados hábitos alimenticios relacionados con el trabajo, etc. Estos hallazgos son concordantes con el estudio de Catacora L.,⁹ en cuyo trabajo se encontró 53,33% de reacciones adversas en varones; pero difieren de los resultados presentados por Monasterio G.¹¹ y Vega M.,¹⁰ quienes reportaron 90,2 y 96,2% de reacciones adversas en pacientes del sexo masculino internados en hospitales de Piura y Lima, respectivamente.

Por otro lado, según se aprecia en la Tabla 5, el fármaco relacionado con la mayoría de reacciones adversas fue la rifampicina (79,39%), esto debido fundamentalmente a que se trata de un antibiótico sistémico estrechamente relacionado con efectos colaterales adversos de tipo hepático, renal, cutáneo, intestinal; así como múltiples interacciones medicamentosas, de ahí que su utilización debe ser evaluada en relación al riesgo/beneficio de la terapia.

Con relación a estos resultados, es posible encontrar similitudes con los reportes de Monasterio G., en cuyo estudio se registró 73,7% de reacciones adversas relacionadas con rifampicina; pero también existen discrepancias con dicha investigación, pues se reportó 66,2% de efectos adversos frente a pirazinamida, contrariamente a lo encontrado en este trabajo, ya que el segundo fármaco con mayor porcentaje de reacciones adversas fue isoniazida (11,52%), tal como se observa en la Tabla 2. Ante ello, debe tenerse en cuenta que los esquemas terapéuticos señalan el uso de medicamentos de primera línea, cuyas reacciones adversas no siempre se presentan en todos los pacientes bajo las mismas condiciones.²⁰

La Tabla 6 muestra que las reacciones adversas leves se presentaron en 161 pacientes (97,58%), lo cual es concordante con lo señalado por Yengle M.,¹³ en el sentido de que las reacciones adversas frente a fármacos antituberculosos no son de gravedad; pero difiere de los hallazgos presentados por Catacora L, quien encontró 13,3% de reacciones leves pacientes atendidos en Tacna; siendo las de tipo mucho más frecuentes las de tipo moderado (66,6%).

Al respecto, debe tenerse en cuenta el tiempo de duración del tratamiento, pues según la literatura especializada los efectos colaterales de tipo moderado o severo suelen presentarse al inicio del tratamiento; es decir, cuando el paciente empieza a tener contacto con los diversos tipos de medicamentos para combatir esta enfermedad, disminuyendo en intensidad conforma se prolonga la terapia, volviéndose en ciertos casos hasta tolerables por el paciente.

Con respecto al tipo de sintomatología, la Tabla 8 señala que en 74 pacientes se presentó principalmente intolerancia digestiva (44,85%), seguida de estreñimiento (13,94%) y fiebre (12,72%), lo cual concuerda con lo encontrado por Camargo D. *et al.*,⁶ quienes reportaron alteraciones del sistema gastrointestinal en pacientes de Bogotá y Yengle M. en Perú.

En términos generales, este estudio ha permitido comprobar fehacientemente que los pacientes diagnosticados con tuberculosis y que recibieron terapia de primera línea ha presentado los tipos de reacciones adversas comúnmente señaladas por la literatura e investigaciones revisadas, aunque debe tenerse en cuenta que al revisar las historias clínicas no fue posible coleccionar información relacionada con estudio de índole bioquímico, lo cual podría haber proporcionado información sobre hepatotoxicidad o alteraciones renales.

En tal sentido, la presente investigación pretende contribuir al incremento de información sobre este fenómeno, pues muchas veces se correlaciona con el abandono del tratamiento en aquellos pacientes que no reciben consejería especializada o permanente acompañamiento por parte de profesionales Químico farmacéuticos, lo cual resalta una vez más la importancia de la farmacovigilancia, que garantiza el estricto cumplimiento de las dosis prescritas, así como el monitoreo y control de aquellos efectos secundarios que normalmente suelen presentarse como consecuencia del consumo de diversos tipos de medicamentos.

CONCLUSIONES

1. Se determinó la existencia de 82,09% de reacciones adversas medicamentosas en 165 pacientes con tratamiento en tuberculosis del Servicio de Infectología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión, entre enero a diciembre del año 2018.
2. El mayor índice de reacciones adversas medicamentosas se presentó en pacientes entre 41 a 60 años, con mayor frecuencia en aquellos del sexo masculino (63,03%).
3. El 79,39% de reacciones adversas medicamentosas se manifestó frente a rifampicina.
4. El tipo de reacción adversa medicamentosa más frecuente fue de tipo leve (97,58%), cuyas principales manifestaciones clínicas fueron intolerancia digestiva (44,85%), seguidas de estreñimiento (13,94%) y fiebres (12,72%).

RECOMENDACIONES

1. A las autoridades de la Universidad Peruana Los Andes, divulgar los resultados de esta investigación hacia la comunidad científica y público en general, a fin de consolidar los conocimientos relacionados con el correcto seguimiento terapéutico de pacientes con tuberculosis.
2. A los profesionales Médicos y Químicos farmacéuticos, trabajar coordinadamente para que la farmacología recomendada frente a tuberculosis se administre bajo estricto cumplimiento de sus dosis, conjuntamente con el seguimiento que permita evaluar y contrarrestar las reacciones adversas e interacciones medicamentosas.
3. A los médicos tratantes, considerar todos los aspectos de riesgo-beneficio antes de la prescripción de medicamentos antituberculosos que se relacionan frecuentemente con reacciones adversas.
4. A futuros investigadores, desarrollar estudios de tipo retrospectivo relacionados con la manifestación de reacciones adversas e interacciones medicamentosas frente a diversos tipos de enfermedades crónicas, lo cual permitirá replantear los esquemas de tratamiento a fin de evitar abandonos del tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saturno D, Eblen A. TUBERCULOSIS ENFERMEDAD REEMERGENTE. MULTIRRESISTENTE. REPORTE DE UN CASO. *Comunidad y Salud*. 2019; 17(1):49-52 [Internet]. [Consultado noviembre 2020]. Disponible en: <http://servicio.bc.uc.edu.ve/fcs/cysv17n1/art06.pdf>
2. Peña C, Farga V. Avances en el tratamiento de la Tuberculosis multirresistente. *Rev. Chil. enferm. respir.* 2017; 33(2):137-141.
3. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas. Reporte Regional 2012. Washington D.C.: Editorial Organización Panamericana de la Salud – Organización Mundial de la Salud; 2012.
4. Vera O, Calderón T, Granado M, Moreno N, Romañuk C. Reacción adversa causada por fármacos antituberculosos en un paciente con tuberculosis pulmonar y meníngea. *Rev. OFIL·ILAPHAR*. 2020; 30(2):147-149.
5. Heredia A, Pincay A. Factores de riesgo asociados a multidrogorresistencia en pacientes con tuberculosis pulmonar [Tesis]. Ecuador: Universidad de Guayaquil; 2019.

6. Camargo D, Gutiérrez M, Henao N, Ramírez J, Zamudio V. Eventos adversos asociados al uso del tratamiento farmacológico antituberculoso en adultos de un hospital de Bogotá DC. Bogotá: Universidad de Ciencias aplicadas y ambientales U.D.C.A.; 2018.
7. Peña C, Farga V. Nuevas perspectivas terapéuticas en tuberculosis. Rev Chil Enferm Respir. 2015; 31: 170-176 [Internet]. [Consultado noviembre 2020]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcher/v31n3/art05.pdf>
8. Plata L. Factores asociados a la no adherencia al tratamiento anti tuberculosis Rev. Cienc. cuidad. 2015; 12(2): 26-38.
9. Catacora L. Reacción adversa a fármacos antituberculosos en pacientes diagnosticados de tuberculosis pulmonar en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna 2015-2017 [Tesis]. Tacna: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann; 2019.
10. Vega M. Malnutrición como factor de riesgo para reacción adversa a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis en el Hospital Militar Central durante el período julio 2012 a julio 2017 [Tesis]. Lima: Universidad Ricardo Palma; 2018.
11. Monasterio G. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes hospitalizados en el Hospital Santa Rosa-Piura en el periodo 2007- 2014 [Tesis]. Piura: Universidad Nacional de Piura; 2015.
12. Faustino V. Factores asociados a reacción adversa medicamentosa en pacientes sometidos a tratamiento antituberculoso [Tesis]. Trujillo: Universidad Privada Antenor Orrego; 2015.
13. Yengle M. Reacciones adversas cutáneas a fármacos antituberculosos. DERMATOL PERÚ. 2015; 25(2):72-78.

14. Machado J. Reacciones adversas medicamentosas en pacientes que consultan a dos Servicios de Urgencias en Colombia [Tesis]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2007.
15. World Health Organization. The Uppsala Monitoring Centre. The Importance of Pharmacovigilance; Washington DC; 2002.
16. Orozco J, Holguín E. Reacciones adversas a medicamento: Una experiencia. Memorias encuentro de experiencias nacionales e internacionales de farmacovigilancia y tecnovigilancia. INVIMA; 2004.
17. Jiménez O, Navarro C, González F, Lanuza F, Montesa C. Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. Rev Esp Salud Pública. 2017; 1-18.
18. Orta I, Jiménez J, et al. Reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos. Sistema cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012. Rev Cubana Med Gen Integr. 2013; 29(3):312-327.
19. Padmavathi S, Manimekhalai K, Ambujam S. Causality, severity and preventability assessment of adverse cutaneous drug reaction: A prospective observational study in a tertiary care hospital. J Clin Diagn Res. 2013; 7(12):2765-2767.
20. Álvarez M, Ferrando P, Mendoza A, et al. Polifarmacia y riesgo de interacciones farmacológicas en Pacientes adultos con infección de VIH. OFIL. 2017; 1:11-17.
21. Segura O, Maldonado C. Las reacciones adversas a medicamentos: una aproximación desde el punto de vista económico. Biomédica. 2003; 23:401-7.
22. Puche Cañas E, Luna del Castillo JD. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: un meta-análisis de resultados. An Med Internat. 2007; 24(12):574-8.

23. Arbex M, Varella M, Siqueira H, Mello F. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: Second-line drugs. *J Bras Pneumol* 2010; 36(5):641-656.
24. Laniado R. Adverse effects and toxicity of antituberculosis drugs. In: Drug resistant tuberculosis. Practical guide for clinical management. ISBN 978-1- 68108-067-3. Bentham e-books: 2015.
25. Laniado R. Efectos adversos y toxicidad de los fármacos antituberculosis. En: El ABC de la tuberculosis resistente a los fármacos: Manual práctico de diagnóstico y tratamiento. ISBN-10: 3848459884. Editorial Académica Española; 2012.
26. García R, Lado F, Tanez V, Pérez M, Cabarcos A. Tratamiento actual de la tuberculosis. *An. Med. Interna* [Internet]. 2003 [Consultado octubre 2020]; 20(2):43-52. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992003000200011&lng=es
27. World Health Organization. Who report 2009. Global Tuberculosis control: epidemiología, strategy, financing. Geneva: World Health Organization; 2009.
28. González J, García J, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol clin.* 2010; 28(5): 297-320.
29. García J, Monteagudo B, Mariño A. Tuberculosis cutánea: estudio descriptivo de 15 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26(4): 205-11.
30. López J, Terrada M. Introducción a la terminología médica. Barcelona: Editorial Salvat; 1990.

31. Lilienfeld A, Lilienfeld D. Fundamentos de epidemiología. México: Fondo Educativo Interamericano; 1983.
32. Rothman K. Epidemiología moderna. Madrid: Editorial Díaz de Santos; 1987.
33. Laurence L, Brunton J, Lazo K, Parker L. Goodman y Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. En Laurence L. Brunton, editor. México: McGraw Hill Interamericana; 2010.
34. Ordóñez A. Lenguaje médico. Estudio sincrónico de una jerga. Madrid. Universidad Autónoma de Madrid; 1992.
35. Ronda J, Burgos A, Ruiz L, Provencio R. Terminología farmacéutica en castellano: Un tema de actualidad. XXXIII Congreso SEFH Córdoba, 1988.
36. Alfonso I, Jiménez G, Ávila J, Chao A, Ruiz K. Vigilancia de efectos indeseables a los antimicrobianos en Cuba, 2008. Bol Fármacos. 2009;12(5). [Consultado noviembre 2020]. Disponible en:
http://www.boletinfarmacos.org/112009/advertencias_sobre_medicamentos_Investigaciones.asp
37. Sánchez H, Reyes C. Metodología y Diseños en la Investigación científica. Lima: Editorial Visión Universitaria; 2009.
38. Hernández R, Fernández-Collado C, Baptista P. Metodología de la Investigación. 4^{ta} ed. México: Editorial Mc Graw-Hill; 2006.
39. Hernández R. Metodología de la Investigación. Colombia: Editorial Mac. Graw Hill; 1991
40. Pineda E, Alvarado E, Canales F. Metodología de la investigación. Washington: Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud; 1994.

41. UPLA. Reglamento general de Investigación. Huancayo: Universidad Peruana Los Andes – Vicerrectorado de Investigación; 2019.
42. Luque M, González E. Enfermedad tuberculosa. En León A, Madueño A, Maldonado J, Martín P, editores. Madrid: Momento Médico; 2004.
43. Grange J, Zumba A. Advances in the management of tuberculosis: Clinical trials and beyond. *Curr Opin Pulm Med*. 2000; 6(3):193-7.
44. Farga V, Caminero J. Tuberculosis. 3^{ra} ed. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo Ltda., 2011.

Anexos

ANEXO 1

MATRIZ DE CONSISTENCIA

CARACTERIZACIÓN DE LAS RAM'S EN PACIENTES CON TRATAMIENTO EN TUBERCULOSIS DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL CLÍNICO DOCENTE DANIEL ALCIDES CARRIÓN, 2018

Formulación del problema	Formulación de objetivos	Hipótesis	Variable de investigación		Método
			Variable	Dimensión	
<p>Problema general ¿Cuáles fueron las reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento en tuberculosis del Servicio de Infectología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión, durante el año 2018?</p> <p>Problemas específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuáles fueron las reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento en tuberculosis del Servicio de Infectología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión, durante el año 2018, según edad y sexo? • ¿Cuáles fueron las reacciones adversas medicamentosas en 	<p>Objetivo general Determinar las reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento en tuberculosis del Servicio de Infectología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión, durante el año 2018.</p> <p>Problemas específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificar las reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento en tuberculosis del Servicio de Infectología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión, durante el año 2018, según edad y sexo. • Cuantificar las reacciones adversas medicamentosas en pacientes con 	<p>No se considera por ser una investigación ubicada en el nivel descriptivo.</p>	<p>RAM's en pacientes con tratamiento en tuberculosis</p>	<p>Según sexo</p> <p>Según edad</p> <p>Según tipo de fármaco</p>	<p>1. Método de investigación.- Científico observacional.</p> <p>2. Tipo de investigación.- Básico, retrospectivo y transversal.</p> <p>3. Nivel de investigación.- Descriptivo.</p> <p>4. Diseño de la investigación.- No experimental, descriptivo simple.</p> <p>5. Población y muestra.- Población constituida por 201 historias clínicas de pacientes atendidos en el Servicio de Infectología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión (Huancayo, Junín) entre enero a diciembre del año 2018, cuya muestra fue de 165 historias clínicas escogidas mediante muestreo exhaustivo y que cumplieron los criterios de inclusión.</p> <p>6. Técnica e instrumento de recolección de datos.-</p> <p>6.1 Técnica.- Técnica observacional basada en la revisión documental de historias clínicas.</p> <p>6.2 Instrumento de recolección de datos.- Ficha de recolección de datos sometida a validación por juicio de tres expertos</p> <p>6.3 Procedimientos de la investigación</p> <p>A. Solicitud de autorización para revisión de historias clínicas al Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel A. Carrión (Huancayo).</p>

<p>pacientes con tratamiento en tuberculosis del Servicio de Infectología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión, durante el año 2018, según tipo de fármaco?</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuáles fueron los tipos de reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento en tuberculosis del Servicio de Infectología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión, durante el año 2018? 	<p>tratamiento en tuberculosis del Servicio de Infectología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión, durante el año 2018, según tipo de fármaco.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificar los tipos de reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento en tuberculosis del Servicio de Infectología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión, durante el año 2018. 			<p>Según tipo de reacción</p>	<ul style="list-style-type: none"> B. Diseño y validación de Ficha de recolección de datos por juicio de tres expertos, C. Elaboración de cronograma de trabajo para la revisión de historias clínicas. D. Acopio de de información contenida en historias clínicas y transferencia a la ficha de recolección de datos. <p>7. Técnicas de procesamiento y análisis de datos.- Resultados serán organizados en tablas de distribución de frecuencia, representados mediante figuras. Todos los datos serán procesados con el Software estadístico Microsoft Excel 2013.</p> <p>8. Aspectos éticos de la investigación.- Se tomará en consideración los lineamientos establecidos en el Reglamento general de Investigación de la Universidad Peruana Los Andes, específicamente en los Art. 27° (Principios de la actividad investigativa) y Art. 28° (Normas de comportamiento ético).</p>
---	--	--	--	-------------------------------	--

ANEXO 2

MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE LA VARIABLE

Variable	Dimensión	Indicador	Tipo y escala de medición
RAM's en pacientes con tratamiento en tuberculosis	Según sexo	Masculino	Categorica nominal
		Femenino	
	Según edad	20 a 40 años	Numérica discreta
		41 a 60 años	
		61 a 80 años	
		más de 80 años	
	Según tipo de fármaco	Isoniacida	Categorica nominal
		Rifampicina	
		Etambutol	
		Pirazinamida	
	Según tipo de reacción	Leve	Categorica ordinal
		Moderada	
Severa			

Fuente: Elaboración propia, febrero 2019

ANEXO 3
FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DATOS GENERALES			
Edad			
Sexo	Masculino		Femenino
DATOS CLÍNICOS			
Diagnóstico			
Tratamiento administrado			
Observaciones sobre el tratamiento	Si		Especificar:
	No		
Reacciones adversas que presentaron los pacientes frente al tratamiento	No presenta:		
	Si presenta:		
	Cefalea		
	Alteración visual		
	Náusea		
	Prurito dérmico		
	Estreñimiento		
	Rash cutáneo		
	Intolerancia digestiva		
Otras:			

Fuente: Elaboración propia, febrero 2019

ANEXO 4

VALIDACIÓN POR JUICIO DE EXPERTOS

FICHA DE VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO

Señor Experto, por favor marque en la Tabla de valoración los puntos que crea conveniente en base a su experiencia. En el caso de que el ítem sea inadecuado anote en el casillero sus observaciones y las razones del caso.

I. REFERENCIA

Nombre y apellidos del experto	JAIME MARTÍN WESTER CAMPOS
Profesión	BIOLOGO - MICROBIÓLOGO
Grado académico	MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD
Institución donde labora	UNIVERSIDAD PERUANA LOS ANDES
Teléfono y e-mail	964910038 jaimewesterce@hotmail.com

NOTA: Para cada criterio considere la escala de 1 a 5 donde:

1. Muy malo	2. Malo	3. Regular	4. Bueno	5. Muy bueno
-------------	---------	------------	----------	--------------

II. TABLA DE VALORACIÓN

Criterio de validez	PUNTUACIÓN					Observaciones y/o sugerencias
	1	2	3	4	5	
Validez de contenido					X	
Validez de criterio metodológico				X		
Validez de intención y objetividad de medición y observación				X		
Presentación y formalidad del instrumento					X	
Total parcial				8	10	
TOTAL			18			

Puntuación:

- De 4 a 11: No válido, reformular:
- De 12 a 14: No válido, modificar:
- De 15 a 17: Válido, mejorar:
- De 18 a 20: Válido aplicar:

III. COMENTARIOS FINALES:

EL INSTRUMENTO ES VÁLIDO Y PUEDE SER APLICADO

Fecha: Huancayo... 2... de 10... 2019


 FIRMA DE EXPERTO
 NOMBRES Y APELLIDOS
 DNI N°: 18069286

 Mg. Jaime M. Wester Campos
 BIÓLOGO - MICROBIÓLOGO
 CBF 3789

FICHA DE VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO

Señor Experto, por favor marque en la Tabla de valoración los puntos que crea conveniente en base a su experiencia. En el caso de que el ítem sea inadecuado anote en el casillero sus observaciones y las razones del caso.

I. REFERENCIA

Nombre y apellidos del experto	Araceli Cordova Tapia
Profesión	Químico FARMACEUTICO
Grado académico	MAESTRA EN CIENCIAS DE LOS MEDICAMENTOS
Institución donde labora	UNIVERSIDAD PERUANA LOS ANDES
Teléfono y e-mail	979667925 d.acordova@dupla.edu.pe

NOTA: Para cada criterio considere la escala de 1 a 5 donde:

1. Muy malo	2. Malo	3. Regular	4. Bueno	5. Muy bueno
-------------	---------	------------	----------	--------------

II. TABLA DE VALORACIÓN

Criterio de validez	PUNTUACIÓN					Observaciones y/o sugerencias
	1	2	3	4	5	
Validez de contenido						
Validez de criterio metodológico						
Validez de intención y objetividad de medición y observación						
Presentación y formalidad del instrumento						
Total parcial						
TOTAL						18

Puntuación:

De 4 a 11: No válido, reformular:

De 12 a 14: No válido, modificar:

De 15 a 17: Válido, mejorar:

De 18 a 20: Válido aplicar:

III. COMENTARIOS FINALES:

INSTRUMENTO VALIDO APLICABLE

Fecha: Huancayo, 20 de 10 de 2019



M^g. Q^q. ARACELI CORDOVA TAPIA
C.Q.F.P. 20866

FIRMA DE EXPERTO
NOMBRES Y APELLIDOS
DNI N°: 4 371 5643

FICHA DE VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO

Señor Experto, por favor marque en la Tabla de valoración los puntos que crea conveniente en base a su experiencia. En el caso de que el ítem sea inadecuado anote en el casillero sus observaciones y las razones del caso.

I. REFERENCIA

Nombre y apellidos del experto	IVD FLOROVICH ARCOS
Profesión	QUÍMICO FARMACÉUTICO
Grado académico	MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD
Institución donde labora	UNIVERSIDAD PERUANA LOS ANDES
Teléfono y e-mail	920626600

NOTA: Para cada criterio considere la escala de 1 a 5 donde:

1. Muy malo	2. Malo	3. Regular	4. Bueno	5. Muy bueno
-------------	---------	------------	----------	--------------

II. TABLA DE VALORACIÓN

Criterio de validez	PUNTUACIÓN					Observaciones y/o sugerencias
	1	2	3	4	5	
Validez de contenido					X	
Validez de criterio metodológico				X		
Validez de intención y objetividad de medición y observación				X		
Presentación y formalidad del instrumento					X	
Total parcial				8	10	
TOTAL			18			

Puntuación:

De 4 a 11: No válido, reformular:

De 12 a 14: No válido, modificar:

De 15 a 17: Válido, mejorar:

De 18 a 20: Válido aplicar:

III. COMENTARIOS FINALES:

VÁLIDO y APLICABLE

Fecha: Huancayo... 20 de 10... 2019


 M. Q. F. I. V. A. FLOROVICH ARCOS
 A. N. D. P. 1984

FIRMA DE EXPERTO

NOMBRES Y APELLIDOS

DNI N°: 20023445

ANEXO 5

SOLICITUD DE FACILIDADES PARA REALIZACIÓN DE TESIS

 HOSPITAL REGIONAL DOCENTE CLÍNICO QUIRÚRGICO "DAC" HUANCAYO-PERÚ

 JUNAEP

FORMULARIO UNICO DE TRAMITE

1. SUMILLA.....
ejecutor Tesis

2. DESTINATARIO
SEÑOR DIRECTOR DEL HOSPITAL "DANIEL A. CARRION" - HUANCAYO

3. DATOS DEL USUARIO (APELLIDOS Y NOMBRES)
Yariga Galomino Laureles

4. OCUPACION Y/O CENTRO DE TRABAJO

5. DOCUMENTO NACIONAL DE IDENTIDAD (DNI) - OTRO DOCUMENTO *40616242*

6. DOMICILIO DEL USUARIO (AVENIDA, CALLE, DISTRITO, PROVINCIA, DEPARTAMENTO)
Paseo Capuán la Gta 41 enate HYO

7. FUNDAMENTOS
Ejecutor Tesis y caracterización de la Loma en pacientes con tratamiento en tuberculosis del servicio de infatología del Hospital Regional Clínico Docente Daniel A. Carrion

8. ANEXOS
a) *Ficha Tesis a ejecutar*
b) *C.d.*
c) *Copia DNI*
d)
e)
f)

9. FECHA: HUANCAYO *15* DE *05* DEL 201*9*.

10. FIRMA
[Firma]

DIRECCION DE PERSONAL, LOGISTICA, PLANIFICACION, ESTADISTICA(...) OTROS

N° DE EXPEDIENTE.....
FECHA *15-05-19*
FOLIOS

HRDCQ "DAC" - HYO.
REG. N° 3331648
EXP. N° 2267806

HOSPITAL DANIEL A. CARRION - HYO.
Mesa de Partes o Trámite Documentario
Recepción Hora: *9:11*
15 MAY 2019
CONTROL DE REGISTRO
Exp. N° Por
Folios *029*

[Sello]



GOBIERNO REGIONAL JUNIN
HOSPITAL R.D.C.Q. "DANIEL A. CARRION" - HYO
OFICINA DE APOYO A LA CAPACITACION DOCENCIA E INVESTIGACION



"Año de la lucha contra la Corrupción y la Impunidad"

Huancayo, 06 de noviembre del 2019.

CARTA N° 340 -2019-HRDCQ-DAC-HYO-OACDI.

Señora:
CPC. B. Doris, MEZA MALPICA.
JEFE DE LA OFICINA DE ESTADISTICA E INFORMATICA.

PRESENTE.-

ASUNTO: TRABAJO DE INVESTIGACION.

REFERENTE: SOLICITUD S/N CON EXPEDIENTE N° 2267806.

Por medio de la presente es grato dirigirme a Ud., para saludarla cordialmente, a nombre del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel A., Carrión y la Oficina de Apoyo a la Capacitación Docencia e Investigación, en atención al documento de la referencia; con el Informe de la Evaluación y Aprobación del proyecto de tesis, del Comité de Investigación del Hospital y el visto bueno de la jefatura de Oficina de Apoyo a la Capacitación Docencia e Investigación, esta Dirección **AUTORIZA** la revisión de Historias Clínicas, los meses de noviembre y diciembre del 2019, solo para fines de investigación, de acuerdo a la NTS N°139-MINSA/2018/DGAIN, para el desarrollo del Proyecto de Investigación Científica titulado **"Caracterización de las RAMs en pacientes con tratamiento en tuberculosis del servicio de Infectología del HRDCQ-DAC, 2018"** presentado por la bachiller doña: **Yaritza, PALOMINO LAIMES**, para optar el título profesional de **Químico Farmacéutico**, estudiante de la Universidad Peruana los Andes.

En espera de la atención a la presente, solicito brindarle las facilidades del caso, reciba Ud., las muestras de mi especial consideración y estima personal.

Atentamente



GOBIERNO REGIONAL - JUNIN
HOSPITAL REGIONAL DOCENTE CLINICO
QUIRURGICO "DANIEL A. CARRION" - HUANCAYO
DIRECCION GENERAL
Dra. María Gabriela Vines Lázaro
DIRECTORA GENERAL
C.M.P. 14222-C.M.E.

Cc
Archivar LA CRUZ S.
MGVLJCVO
MDS/mmmr
Interesado(a).

HRDCQ "DAC" - HYO	
REG N°	3817253
EXP. N°	2267806

AV. DANIEL A. CARRIÓN N° 1550-1552-TELEFAX 064-222157

ANEXO 6
GALERÍA FOTOGRÁFICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



Fuente: Elaboración propia, diciembre 2019

ANEXO 7
COMPROMISO DE AUTORÍA

COMPROMISO DE AUTORÍA

En la fecha, yo **Yaritza Palomino Laines**, identificada con DNI N°40616242, domiciliada en Psje. Capulíes Mza G L41 ENACE - Huancayo; egresada de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Peruana Los Andes (Código A81127J), me **COMPROMETO** a asumir las consecuencias administrativas y/o penales que hubiera lugar si en la elaboración de mi investigación titulada **“CARACTERIZACIÓN DE LAS RAM’s EN PACIENTES CON TRATAMIENTO EN TUBERCULOSIS DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL CLÍNICO DOCENTE DANIEL ALCIDES CARRIÓN, 2018”**, se haya considerado datos falsos, falsificación, plagio, auto plagio, etc. y declaro bajo juramento que este trabajo de investigación es de mi autoría, los datos presentados son reales y se han respetado las normas internacionales de citas y referencias de las fuentes consultadas.

Huancayo, 25 de noviembre del 2020


Bach. Yaritza Palomino Laines
DNI N°40616242
Código A81127J



ANEXO 8

DECLARACIÓN JURADA DE CONFIDENCIALIDAD



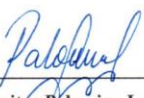
UNIVERSIDAD PERUANA LOS ANDES
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

DECLARACIÓN DE CONFIDENCIALIDAD

Yo, **YARITZA PALOMINO LAIMES**, identificada con DNI N°**40616242**, egresada la Escuela profesional de **FARMACIA Y BIOQUÍMICA**, habiendo implementado el proyecto de investigación titulado “**CARACTERIZACIÓN DE LAS RAM’s EN PACIENTES CON TRATAMIENTO EN TUBERCULOSIS DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL CLÍNICO DOCENTE DANIEL ALCIDES CARRIÓN, 2018**”; en ese contexto, declaro bajo juramento que los datos generados como producto de la investigación, así como la identidad de los participantes, serán preservados y usados únicamente con fines de investigación de acuerdo a lo especificado en los artículos 27° y 28° del Reglamento General de Investigación y en los artículos 4° y 5° del Código de Ética para la investigación Científica de la Universidad Peruana Los Andes; salvo con autorización expresa y documentada de alguno de ellos.

Huancayo, 25 de noviembre de 2020




Yaritza Palomino Laimes
Responsable de investigación