



Universidad Nacional
SAN LUIS GONZAGA



[Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Esta licencia permite a otras combinar, retocar, y crear a partir de su obra de forma no comercial, siempre y cuando den crédito y licencia a nuevas creaciones bajo los mismos términos.

http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0



CONSTANCIA DE EVALUACION DE ORIGINALIDAD

UNIVERSIDAD NACIONAL SAN LUIS GONZAGA

EVALUACION DE ORIGINALIDAD

CONSTANCIA

El que suscribe, deja constancia que se ha realizado el análisis con el software de verificación de similitud al documento cuyo título es:

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTI-TUBERCULOSOS EN PACIENTES CON TRATAMIENTO CONTRA TUBERCULOSIS SENSIBLE DE LA REGIÓN DE ICA, PERIODO 2018-2022.

Presentado por:

MÁRQUEZ GUZMÁN EDWIN JESUS

ESTUDIANTE del nivel de **PRE GRADO** de la Facultad de **MEDICINA HUMANA DAC**. El resultado obtenido es **2%** por el cual se otorga el calificativo de:

APROBADO, según Reglamento de Evaluación de la Originalidad.

Se adjunta al presente el reporte de evaluación con el software de verificación de originalidad.

Observaciones: Se aprueba la **TESIS**, por tener un porcentaje de coincidencias aceptable; acorde al Reglamento.

Ica, 07 de febrero del 2024

Universidad Nacional "San Luis Gonzaga"
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA


Dr. JOSÉ ALFREDO FERNÁNDEZ ANCHANTE
DIRECTOR DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

UNIVERSIDAD NACIONAL “SAN LUIS GONZAGA”

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN

Facultad de Medicina humana “Daniel Alcides Carrión”



TESIS

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTI-TUBERCULOSOS EN PACIENTES CON TRATAMIENTO CONTRA TUBERCULOSIS SENSIBLE DE LA REGIÓN DE ICA, PERIODO 2018-2022.

Línea De Investigación

Salud pública y conservación del medio ambiente

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO**

AUTOR

EDWIN JESUS MÁRQUEZ GUZMÁN

ASESOR

DR. JULIO HÉCTOR TORRES CHANG

Ica, Perú

2024

DEDICATORIA

La presente tesis está dedicada a mi madre y mi tía, que con su ejemplo y sus enseñanzas cultivaron en mí la vocación y dedicación para desempeñarme como profesional de la salud humano y capacitado.

AGRADECIMIENTO

Estoy eternamente agradecido con Dios, por sostenerme siempre y haberme mostrado lo maravilloso de mi vocación como médico.

A mis padres y hermanos que con su apoyo y ejemplo han sido pilar fundamental para mi formación en mis años de estudios en la universidad.

A mi Asesor Julio Torres Chang, por la guía y asesoría para la elaboración de esta Tesis.

A mi casa de estudios, la gloriosa Facultad de Medicina “Daniel Alcides Carrión” en donde en sus salones y con la cátedra de los docentes pude adquirir los conocimientos para ser un profesional capacitado y humanitario, presto al servicio de la comunidad.

ÍNDICE

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
ÍNDICE	iv
ÍNDICE DE TABLAS	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	vii
RESUMENviii
ABSTRACT.....	ix
I. INTRODUCCIÓN.....	10
1.1. Objetivos.....	14
II. ESTRATEGIA METODOLÓGICA.....	15
2.1. Tipo, nivel y diseño de investigación.....	16
2.1.1 Tipo de investigación.....	16
2.1.2 Nivel de investigación.....	16
2.1.3 Diseño de investigación	16
2.2. Planteamiento del Problema, hipótesis y variables de la investigación.....	16
2.2.1 Planteamiento del Problema.....	16
2.2.2 Hipótesis de la investigación.....	17
2.2.3 Variables de la investigación.....	17
2.3 Población y muestra.....	17

Población de estudio.....	17
Criterios de inclusión.....	18
Criterios de exclusión.....	18
2.4 Técnicas de recolección de datos.....	18
III. RESULTADOS.....	20
IV. DISCUSIÓN.....	27
V. CONCLUSIONES	32
VI. RECOMENDACIONES.....	33
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34

ANEXOS

Anexo 1: Ficha de recolección de datos.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N°1.	Presencia de reacciones adversas en pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región Ica durante el periodo 2018 a 2022.....	20
Tabla N°2.	Reacciones adversas según sexo en pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región de Ica durante el periodo 2018 a 2022.	21
Tabla N°3.	Reacciones adversas según grupo etario en pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región de Ica durante el periodo 2018 a 2022.....	22
Tabla N°4.	Reacciones adversas según tipo de RAFA en pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región de Ica durante el periodo 2018 a 2022.....	23
Tabla N°5.	Reacciones adversas según gravedad de RAFA en pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región Ica durante el periodo 2018 a 2022.....	24
Tabla N°6.	Medicamentos causantes de RAFA en pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región de Ica durante el periodo 2018 a 2022.....	25
Tabla N°7.	Intervalos de días desde el inicio de tratamiento hasta que se presentó la RAFA en los pacientes que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región de Ica durante el periodo 2018 a 2022.....	26

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N°1.	Presencia de reacciones adversas en pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región Ica durante el periodo 2018 a 2022.....	20
Figura N°2.	Reacciones adversas según sexo en pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región Ica durante el periodo 2018 a 2022.....	21
Figura N°3.	Reacciones adversas según grupo etario en pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región Ica durante el periodo 2018 a 2022.....	22
Figura N°4..	Reacciones adversas según tipo de RAFA en pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región Ica durante el periodo 2018 a 2022.....	23
Figura N°5.	Reacciones adversas según gravedad de RAFA en pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región Ica durante el periodo 2018 a 2022.....	24
Figura N°6.	Medicamentos causantes de RAFA en pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región Ica durante el periodo 2018 a 2022.....	25
Figura N°7.	Intervalos de días desde el inicio de tratamiento hasta que se presentó la RAFA en los pacientes que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región Ica durante el periodo 2018 a 2022.....	26

RESUMEN

El presente trabajo tuvo el objetivo de determinar las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes con tratamiento contra tuberculosis sensible de la región de Ica, durante el periodo comprendido entre los años 2018-2022. La muestra estuvo conformada por las 57 RAFAs reportadas durante el periodo de estudio, se empleó el programa estadístico SPSS V.20 para el análisis estadístico. El resultado que se obtuvo fue el siguiente: se reportó un 1.7% reacciones adversas a medicamentos antituberculosos. Los pacientes masculinos (61.4%) presentaron mayor frecuencia en los cuadros de RAFAs evaluados, en cuanto al grupo etario los pacientes en edades dentro de los 25 a 36 años (24.6%) presentaron la mayor frecuencia de reacciones adversas. El Tipo de reacción adversa a medicamentos antituberculosos más frecuente fue de tipo cutánea (49.12%), seguida de la tipo digestiva con 35.09%. Según la gravedad las reacciones adversas leves (52.63%) fueron las más frecuentes. El medicamento que presentó mayor frecuencia en la producción de RAFAS es isoniacida (43.9%), seguido de rifampicina y pirazinamida ambos con 22.8%. Con respecto a cuantos días de iniciado el tratamiento se presentaron las reacciones adversas el 45.6% de pacientes presentaron la sintomatología antes del día 20 de iniciado el tratamiento. Los datos recolectados pueden contribuir al escenario local en el conocimiento de esta enfermedad y el desarrollo de medidas que puedan combatirlas.

Palabras clave: Tuberculosis, medicamentos antituberculosos, RAFAs, reacciones adversas.

ABSTRACT

The objective of this work was to determine the adverse reactions to anti-tuberculosis drugs in patients receiving treatment for sensitive tuberculosis in the Ica region, during the period between 2018-2022. The sample was made up of the 57 RAFAs reported during the study period; the SPSS V.20 statistical program was used for statistical analysis. The result obtained was the following: 1.7% of adverse reactions to anti-tuberculosis medications were reported. Male patients (61.4%) presented a higher frequency in the RAFAs evaluated, in relation to the age group, patients between 25 and 36 years of age (24.6%) presented the highest frequency of adverse reactions. The most frequent type of adverse reaction to anti-tuberculosis drugs was cutaneous (49.12%), followed by digestive type with 35.09%. According to severity, mild adverse reactions (52.63%) were the most frequent. The drug that presented the highest frequency in the production of RAFAS is isoniazid (43.9%), followed by rifampicin and pyrazinamide, both with 22.8%. Regarding how many days after starting treatment, adverse reactions occurred, 45.6% of patients presented symptoms before day 20 after starting treatment. The data collected can contribute to the local scenario in the knowledge of this disease and the development of measures that can combat it.

Keywords: Tuberculosis, antituberculous drugs, RAFAs, adverse reactions.

I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa cuyo agente etiológico es *Mycobacterium tuberculosis*, conocido como bacilo de Koch, bacteria altamente contagiosa que se trasmite por propagación aérea, tiene la característica de permanecer inactiva durante periodos prolongados, sin embargo una vez activa, se genera patología principalmente en los pulmones y en menor frecuencia en otros órganos, el riesgo a generar la enfermedad presenta muchos factores tales como el tiempo transcurrido desde la infección, edad y la capacidad de respuesta inmunitaria del huésped.¹

La tuberculosis ha estado presente a lo largo del desarrollo de la humanidad, es catalogada dentro de las 10 principales causas que conllevan a la mortalidad, a pesar de esto, no presenta avances significativos, constituyendo un importante desafío para la búsqueda de medidas de prevención y una cura definitiva que pueda ser aplicada a nivel global.² Presenta una tasa elevada de mortalidad a nivel mundial, con un estimado de 1 674 000 muertes al año, es por ello que, estudios buscan el desarrollo de nuevos esquemas farmacológicos en un periodo más reducido y a la vez efectivos con una mayor tolerancia por parte de los pacientes, de tal forma prevenir posibles complicaciones mejorando la adhesión al tratamiento.³

Esta enfermedad tiene cura y la mortalidad es evitable, afecta a todos los estratos sociales por igual, no reconoce sexo, raza ni edad, sin embargo, estudios de prevalencia concluyen que las personas con una condición socioeconómica baja presentan mayor riesgo a desarrollar la enfermedad y que las manifestaciones graves pueden estar asociadas a la presencia de enfermedades concomitantes como el VIH, diabetes o hipertensión, así como también a factores conductuales como el alcoholismo o la drogadicción.^{4,5}

El tratamiento consiste en la administración farmacológica en un periodo amplio en función a las características de la infección tales como tuberculosis sensible, reinfección, recaídas, fracasos, tuberculosis multidrogo resistente (TBC MDR) y tuberculosis extremadamente resistente (TBC XDR). Según la Norma Técnica de Salud para la Atención integral de Personas con Tuberculosis del Ministerio de Salud (MINSA), el esquema para pacientes diagnosticados con tuberculosis sensible que no presentan factores de riesgo consiste en la administración de cuatro drogas desarrollada en dos fases: la primera fase o también conocida como fase intensiva tiene un desarrollo de dos meses que incluye isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol con

administración diaria hasta completar 56 dosis y la segunda fase o fase de continuación tiene un desarrollo de cuatro meses que incluye solo la administración de isoniazida y rifampicina durante 4 meses, salvo excepciones en pacientes con tuberculosis meníngea u osteoarticular donde la segunda fase se desarrolla en 10 meses, y en pacientes con VIH se alarga hasta un plazo de 7 meses de administración de la segunda fase.⁶

Existen condiciones que originan el fracaso de un tratamiento tales como el diagnóstico tardío, carencias en la aplicación de los esquemas antituberculosos, abandono del esquema antituberculoso y sobre todo la escasa disposición de medicamentos con menor toxicidad. Sin embargo, los esquemas antituberculosos no han presentado variaciones en los últimos 35 años, aunque, en la actualidad están empezando a cambiar, nuevos ensayos clínicos buscan obtener resultados positivos para mejorar el tratamiento de la tuberculosis sensible, resistente y la infección latente, siendo necesarios para disminuir las elevadas tasas de incidencia a nivel mundial.⁷

Las reacciones adversas representan una de las principales causas de la no adherencia al tratamiento, catalogada como RAFA (reacción adversa a medicamento antituberculoso) y puede manifestarse en cuadros que van desde los leves hasta los severos, produciéndose usualmente en tratamientos frente a TBC MDR, por ser esquemas donde el tiempo y el empleo de drogas aumenta, sin embargo los casos de RAFA no están excluidos en los esquemas de tuberculosis sensible, manifestándose generalmente en cuadros leves que en ocasiones evolucionan a cuadros graves siendo los de mayor impacto en los pacientes. Las manifestaciones clínicas de las RAFAs asociadas a medicamentos de primera línea son de tipo hepática, gástrica, dérmica además de daño sobre el nervio óptico y nervios periféricos.⁸

Diversos estudios evalúan los factores asociados a las reacciones adversas producidas por medicamentos antituberculosos es así que, en Alemania, Suarez I. et. al⁹ en un metaanálisis sobre el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis, nos reporta que en el 2018 se registraron 5429 casos de tuberculosis con índices de 6.5 por cada 100 000 habitantes, donde el 9% de los pacientes que presentaron efectos adversos graves fueron sometidos a un cambio de tratamiento, además mencionan que la hepatotoxicidad grave ocurrió en el 2.4% de los casos, seguida de interrupción temporal el tratamiento, los trastornos neurológicos como la neuropatía periférica y cuadros de psicosis se reportaron con un porcentaje menor al 1%, en tratamientos con etambutol recomienda realizar chequeos preventivos oftalmológicos a manera de prevenir casos de neuritis óptica reportados en porcentajes menores a 1% , también mencionan que, gran parte de efectos adversos constituían efectos gastrointestinales como nauseas o vómitos además de exantema, concluyendo que aunque la tuberculosis sea una patología rara en Alemania, se deben tomar medidas sanitarias con una oportuna intervención para prevenir una propagación de esta enfermedad. En Argentina

Vera O. et. al¹⁰ estudiaron las reacciones adversas asociadas a medicamentos antituberculosos administrados a un paciente con TBC pulmonar y meníngea, quien al iniciar el tratamiento presentaba exámenes de laboratorio dentro de los parámetros normales, transcurridos meses del inicio del tratamiento la paciente presentó síntomas asociados a parestesia en miembros inferiores y superiores, considerado como un cuadro de RAFA “débil”, sin embargo al recibir nuevamente su medicación hubo presencia de prurito intenso, con sensación de quemazón en todo el cuerpo, con eritema generalizado, mediante el estudio de la IgE especificada a cada medicamento suministrado, se concluyó que la paciente presentó una reacción de hipersensibilidad inmunológica

En Colombia Camargo D. et. al¹¹ describieron los efectos adversos asociados a la administración de tratamientos antituberculosos, reportando un total de 106 RAMs, sin embargo solo 64 de ellas fueron relacionadas a la terapia farmacológica, 40 como dudosas y 2 de probablemente asociada, las reacciones adversas con mayor frecuencia son las hepáticas, gastrointestinales y alteraciones en el sistema nervioso central, siendo la más frecuente la elevación de las transaminasas afectando a 16 pacientes, seguido de las cefaleas presentes en 12 pacientes, mencionaron además los vómitos y la epigastralgia, cabe resaltar que se reportó que la comorbilidad de VIH con RAMs, presenta relación estadísticamente significativa.

A nivel nacional también se han realizado estudios epidemiológicos para determinar los factores asociados, en Tacna el trabajo de Cotacora I.¹² describió las reacciones adversas de medicamentos antituberculosos en pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar del Hospital Hipólito Unanue, donde el grado de la reacción los cuadros de toxicidad acompañado con hipersensibilidad fue del 43,3%, seguido de solo hipersensibilidad con un 16.6%, además de los cuadros de intolerancia más toxicidad con un 3.3%, con respecto a la gravedad, existió predominio del tipo moderado con un 66.6%, seguido de severo con un 20%, reportó además las manifestaciones clínicas frecuentes fueron: las dérmicas con 24.7%, cuadros de prurito con 21.2%, sensación nauseosa e ictericia con 10.6% y epigastralgia con un 4.7%, concluyendo que el tipo de RAM con mayor predominio fue el asociado a la hipersensibilidad, en cuanto a las variables sociodemográficas el sexo con mayor predominio fue el masculino con un 53,3% seguido del femenino con un 46.6%, con un predominio según el grupo etario correspondiente a la edad de 15 a 24 años.

En Cusco, Gutierrez K.¹³ reportó que el tiempo prolongado de administración, los tratamientos con medicamentos de segunda línea, hábitos nocivos y la administración de corticoides son factores que presentan mayor riesgo de presentar reacciones adversas, concluyendo que los pacientes con presencia de estas variables deben ser vigilados con la finalidad de evitar complicaciones durante el periodo de su tratamiento. En Trujillo, Asmat E.¹⁴ estudió 43 reacciones

adversas reportadas a la Unidad de Farmacovigilancia del servicio de neumología de ESSALUD, evidenciando que las RAMS presentaron mayor prevalencia en pacientes masculinos con un 53% en contraste con el sexo femenino con un 43%, con respecto al grupo etario los pacientes entre los 56 a 65 años obtuvieron mayor prevalencia con un 26,47%, en relación a la combinación farmacológica de primera línea o solo el empleo de pirazinamida, es la principal causa de reacciones adversas, cabe resaltar que las alteraciones gastrointestinales con un 37% fueron las reacciones adversas con mayor frecuencia, seguidas de las alteraciones del sistema nervioso central con un 23% además de las alteraciones de apéndices y piel con un 14%, en menor proporción daños hepáticos con un 12%, sin embargo el autor resalta que el daño hepático reduce la efectividad del tratamiento pudiendo ocasionar el abandono del tratamiento, además según el nivel de gravedad las de tipo leve obtuvieron mayor prevalencia con un 75%, seguido de las de tipo moderado con un 35% de frecuencia.

Cabe resaltar que, el éxito en un esquema antituberculoso se logra mediante el empleo del Tratamiento directamente observado (DOTS) y un sistema de farmacovigilancia, que permite optimizar los esquemas terapéuticos, atenuando y previniendo el riesgo de las reacciones adversas a medicamentos, sin embargo, la deficiencia en la asistencia de los pacientes afecta de manera importante al manejo de las RAFA, pudiendo desencadenar una serie de factores que limitaran el éxito de los programas antituberculosos.¹⁵ Sin embargo a pesar de los avances en el diagnóstico, sobre todo a nivel molecular en muestras de esputo y otros fluidos corporales, son escasos los avances en una mejora de los esquemas antituberculosos, sin embargo estudios han reportado el empleo de nuevos medicamentos junto con los ya existentes han aumentado su eficacia, llevando a la OMS en el 2018 recomendar dicha terapia como tratamiento oral para la tuberculosis resistente, existiendo una vacuna que es candidata para disminuir que una posible infección progrese a la enfermedad.⁷

En el contexto de la tuberculosis en el Perú anualmente se notifican alrededor de 27 mil casos nuevos de enfermedad activa y 17 mil casos nuevos de tuberculosis pulmonar frotis positivo, siendo uno de los países con mayor cantidad de casos de tuberculosis en las Américas.⁵ Ante esto se continúa con políticas de salud enfocadas en eliminar la tuberculosis, siendo una prioridad en todas las regiones y sectores que los pacientes culminen de manera exitosa su tratamiento.¹⁵

Además, en el Perú, Ica se sitúa como uno de los departamentos con mayor incidencia de Tuberculosis situándose en el 5to lugar, donde el 70.9 % de los casos a nivel nacional se distribuyen en todos los centros de salud de la Región de Ica, que son responsables de la administración del tratamiento antituberculoso, así como el diagnóstico y manejo de las reacciones adversas que se generen.¹⁶

Ante lo mencionado nace la necesidad de continuar con investigaciones que conlleven a la aplicación de nuevos medicamentos antituberculosos, así como la búsqueda de nuevas medidas de seguimiento a los pacientes administrados con estos esquemas, con la finalidad de que en los tratamientos se reduzcan las tasas de abandono, de tal forma mejorar la efectividad de los programas de TBC a nivel nacional.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo general

Determinar que reacciones adversas a medicamentos antituberculosos presentan los pacientes que reciben tratamiento contra tuberculosis sensible en la Región de Ica en el periodo 2018-2022.

1.1.2 Objetivos específicos

- Determinar cuál es el grupo etario y sexo más frecuente de los pacientes que presentaron reacciones adversas a medicamentos antituberculosos durante tratamiento contra tuberculosis sensible en la Región de Ica en el periodo 2018-2022.
- Identificar qué tipo de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos fue la más frecuente en los pacientes que recibieron tratamiento contra tuberculosis sensible en la región de Ica en el periodo 2018-2022.
- Determinar qué tipo de severidad de las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos fue la más frecuente en los pacientes que recibieron tratamiento contra tuberculosis sensible en la Región de Ica en el
- Determinar cuál es el medicamento anti-tuberculoso que con más frecuencia se relaciona a reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en los pacientes que recibieron tratamiento contra tuberculosis sensible en la Región de Ica en el periodo 2018-2022.
- Determinar a los cuantos días de iniciado el tratamiento con más frecuencia se presentó las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en los pacientes que recibieron tratamiento contra tuberculosis sensible en la Región de Ica en el periodo 2018-2022.

El presente estudio recolectó datos sobre la magnitud del problema, reconociendo qué características clínicas y epidemiológicas son las más frecuentes al desarrollar un RAFA en los pacientes en tratamiento para TB sensible, se ha desarrollado en base a capítulos para una mejor distribución del mismo.

En el Capítulo 1 se han abordado las bases teóricas y los objetivos del presente estudio, basándose en aspectos generales y específicos, introduciendo la realidad problemática propia de la enfermedad y justificando la realización de este trabajo mediante investigaciones actuales que evidencian la necesidad de generar nuevos conocimientos respecto al tema. En el capítulo 2 se enfoca en la metodología empleada en las variables de estudio, así como también el diseño, el

planteamiento del problema, las hipótesis, las variables del estudio, las técnicas e instrumentos de recolección de datos, así como también el procesamiento y análisis de la información obtenida. El capítulo 3 se presenta los resultados obtenidos en el análisis estadístico y asociación de variables, posteriormente en el capítulo 4 se comparan los resultados en correspondencia con las bases teóricas y las investigaciones realizadas por otros autores. Finalmente, en el capítulo 5 y capítulo 6 se concretan las conclusiones y las recomendaciones respectivamente. El estudio culmina con la identificación de las referencias bibliográficas y los anexos.

El estudio recolectó datos sobre la magnitud del problema, reconoció qué características clínicas y epidemiológicas son más frecuentes al desarrollar RAFAs en los pacientes con tratamiento para TB sensible, con la expectativa de que pueda contribuir al escenario local en el conocimiento de esta enfermedad y el desarrollo de medidas que puedan combatirlas.

II. ESTRATEGIA METODOLÓGICA

2.1 Tipo, nivel y diseño de investigación

2.1.1 Tipo de investigación: Cuantitativa

2.1.2 Nivel de investigación: Descriptivo

2.1.3 Diseño de investigación: Retrospectivo – Transversal

2.2 Planteamiento del Problema, hipótesis y variables de la investigación

2.2.1 Planteamiento del Problema

2.2.1.1 Problema general

¿Cuáles son las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos que presentaron los pacientes que recibieron tratamiento contra tuberculosis sensible en la Región de Ica en el periodo 2018-2022?

2.2.1.2. Problemas específicos

- ¿Cuál es el grupo etario y sexo más frecuente de los pacientes que presentaron reacciones adversas a medicamentos antituberculosos durante tratamiento contra tuberculosis sensible en la Región de Ica en el periodo 2018-2022?
- ¿Qué tipo de reacción adversa a medicamentos antituberculosos fue más frecuentes en los pacientes que reciben tratamiento contra tuberculosis sensible en la Región de Ica en el periodo 2018-2022?
- ¿Qué Grado de severidad de reacción adversa a medicamentos antituberculosos fue más frecuentes en los pacientes que reciben tratamiento contra tuberculosis sensible en la Región de Ica en el periodo 2018-2022?
- ¿Cuál es el medicamento anti-tuberculoso que se relaciona con más frecuencia a reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en los pacientes que recibieron tratamiento contra tuberculosis sensible en la Región de Ica en el periodo 2018-2022?
- ¿A los cuantos días de iniciado el tratamiento con más frecuencia se presentó la reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en los pacientes que recibieron tratamiento contra tuberculosis sensible en la Región de Ica en el periodo 2018-2022?

2.2.2 Hipótesis de la investigación

2.2.2.1 Hipótesis general

Si existen reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en los pacientes que

recibieron tratamiento contra tuberculosis sensible la Región de Ica en el periodo 2018-2022.

2.2.2.2 Hipótesis específicas

- El grupo etario y sexo más frecuente que presentaron reacciones adversas a medicamentos antituberculosos durante tratamiento contra tuberculosis sensible en la Región de Ica en el periodo 2018-2022 corresponden a pacientes adultos y de sexo masculino.
- El tipo de reacción adversa a medicamento antituberculoso más frecuentes de los pacientes que presentaron reacciones adversas a medicamentos antituberculosos durante tratamiento contra tuberculosis sensible en la Región de Ica en el periodo 2018-2022 fue de tipo cutáneo.
- El grado de severidad de las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos más frecuentes de los pacientes que presentaron reacciones adversas a medicamentos antituberculosos durante tratamiento contra tuberculosis sensible en la Región de Ica en el periodo 2018-2022 fue de tipo leve.
- El medicamento anti-tuberculoso que relaciona con más frecuencia a reacciones adversas a medicamentos antituberculosos durante el tratamiento contra tuberculosis sensible en la Región de Ica en el periodo 2018-2022 es la Rifampicina.
- Las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes que recibieron tratamiento contra tuberculosis sensible en la Región de Ica en el periodo 2018-2022 se presentó antes de los 31 días.

2.2.3 Variables de la investigación

2.2.3.1 Variable de interés:

- Reacciones adversas a medicamentos antituberculosos

2.2.3.2 Variable de caracterización:

- Grupo etario y sexo
- Tipo de RAFA
- Severidad de la RAFA
- Medicamentos antituberculosos
- Días de iniciado el tratamiento hasta que presento la RAFA

2.3 Población

Población de estudio

Conformada por las 57 notificaciones de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos de pacientes que recibieron tratamiento antituberculoso contra TBC sensible en la Región de Ica en el periodo 2018-2022.

Criterios de inclusión

Paciente que recibió tratamiento antituberculoso contra TBC sensible y presentó RAFA en la Región de Ica en el periodo 2018-2022.

Criterios de exclusión

Paciente que recibió tratamiento antituberculoso contra TBC sensible y no presentó ninguna RAFA en la Región de Ica en el periodo 2018-2022.

Paciente que recibió tratamiento antituberculoso contra TBC sensible y haya presentado RAFA en la Región de Ica en el periodo 2018-2022 y que en compilado anual de registro de RAFAS de la DIRESA este la información incompleta o no haya.

2.4 Técnicas de recolección de datos

Técnica e Instrumento de Recolección de Datos:

Se gestionó con el área de estrategia sanitaria regional de prevención y control de tuberculosis en la DIRESA-ICA para que se nos proporcione el compilado anual de RAFAS de los años 2018, 2019, 2020, 2021 y 2022 en la región Ica, en donde se encuentra toda la información necesaria para este proyecto de tesis.

Se adjuntó la Resolución Decanal de la Facultad de Medicina Humana “Daniel Alcides Carrión” de la Universidad Nacional San Luis Gonzaga de Ica, que avaluó la aprobación del presente proyecto de tesis.

La técnica que se empleó en este proyecto de investigación fue el Análisis Documental, se tomó como instrumento la data del compilado anual de RAFAS de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en la Región de Ica en el periodo 2018-2022. Se tomó en cuenta datos como el sexo, la edad y la incidencia.

Validez

El instrumento fue sometido a la evaluación por expertos en el tema para darle validez y poder ser aplicado en esta investigación.

Métodos de análisis de datos

Para el procesamiento de los datos se empleó el Software Microsoft Excel 2021 para generar la matriz de datos, posteriormente fue analizado en el programa estadístico SPSS V.20, donde se elaboró las tablas estadísticas y gráficos, así como la determinación de asociación entre las variables de estudio.

Aspectos éticos

Dado que es una investigación retrospectiva, no fue necesario la aplicación de un consentimiento informado; cabe resaltar que en la información colectada se protegió el anonimato de los evaluados, y permitió la elaboración de una base de datos la cual fue manipulada con estricta confidencialidad, con la finalidad de garantizar la protección de la información, y se respetó cada principio ético de investigación en seres humanos.

III. RESULTADOS

Tabla 1. Presencia de reacciones adversas en pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región Ica durante el periodo 2018 a 2022.

	Pacientes con RAFAS		Pacientes sin RAFAS		Casos de tuberculosis sensible	
	N	%	N	%	N	%
2018	15	1.96	750	98.04	765	100.00
2019	14	1.90	722	98.10	736	100.00
2020	11	1.96	550	98.04	561	100.00
2021	10	1.71	575	98.29	585	100.00
2022	7	1.14	608	98.86	615	100.00
Total	57	1.75	3205	98.25	3262	100.00

En la tabla 1 se representa la cantidad de reacciones adversas evidenciadas en los años de estudio, siendo un total 57 casos (1.96%) de los 3262 pacientes que recibieron medicamentos antituberculosos del esquema sensible en la región de Ica durante el periodo 2018 a 2022. Los años que presentaron mayores reportes de reacciones adversas fueron el 2018 y el 2020 con un porcentaje cada uno de ellos del 1.96%, seguidos del año 2019 con un porcentaje de 1.90% y el año 2021 con un porcentaje de 1.71%. El año en donde se evidencio menor cantidad de casos fue el 2022 con un porcentaje de 1.14%.

Figura 1. Reacciones adversas en pacientes que recibieron tratamiento con medicamentos de esquema sensible la región Ica durante el periodo 2018 a 2022.

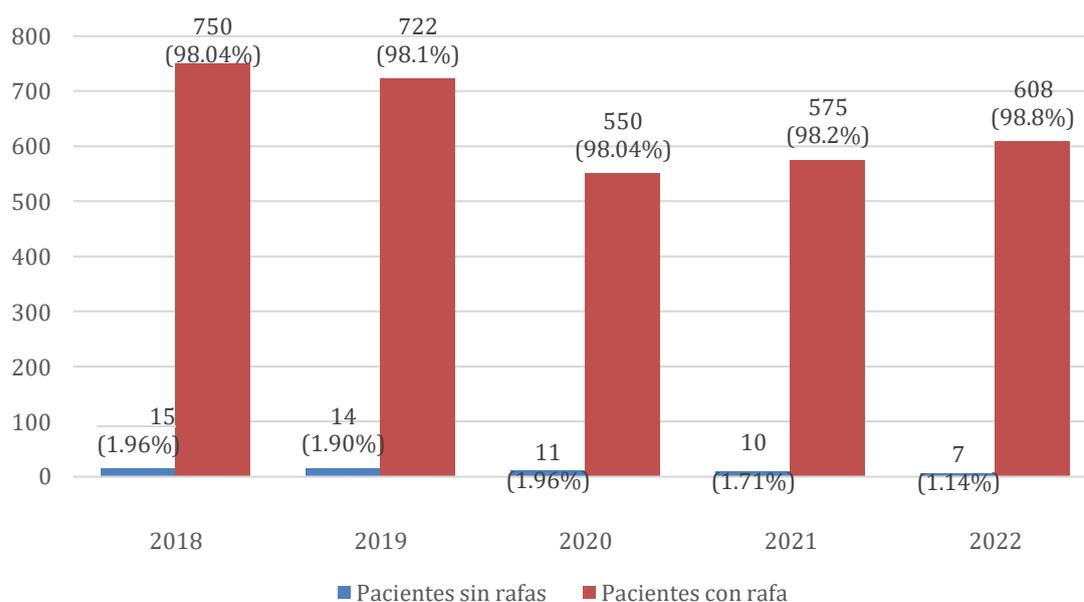


Tabla 2. Reacciones adversas según sexo en pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región de Ica durante el periodo 2018 a 2022.

Sexo	N	Frecuencia
Masculino	35	61.40%
Femenino	22	38.60%
Total	57	100.00%

Como se observa en la tabla 2, en relación a la frecuencia según sexo, se determinó que los pacientes masculinos (61.40%) fueron los más frecuentes, seguidos de las pacientes femeninas (38.60%).

Figura 2. Reacciones adversas según sexo en pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región de Ica durante el periodo 2018 a 2022.

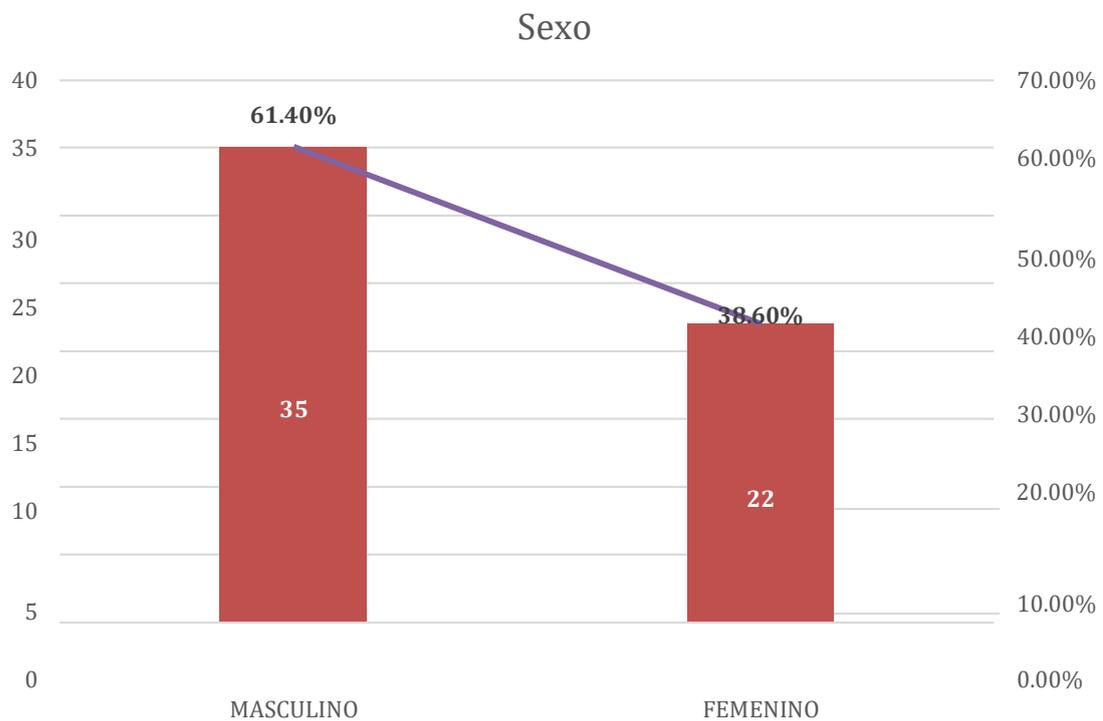


Tabla 3. Reacciones adversas según grupo etario en pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región Ica durante el periodo 2018 a 2022.

Intervalos de edad	N	Frecuencia
1- 15	3	5.26%
16 - 25	14	24.56%
26 - 35	10	17.54%
36 - 45	10	17.54%
46 - 55	10	17.54%
56 - 65	3	5.26%
66 - 75	5	8.77%
76 - 85	2	3.51%
Total	57	100.00%

La tabla 3, corresponde a la edad de los pacientes administrados con medicamentos antituberculosos y que presentaron RAFAs en el periodo de estudio, podemos evidenciar que la frecuencia más alta(24.6%) se encuentran entre los 16 a 25 años, seguidos de los intervalos de 26 a 35 años, 36 a 45 años y 46 a 55 años que representan el 17.54% de pacientes cada uno, seguidos de los pacientes con el intervalo de edad de 66 a 75% que representan el 8.77%. La frecuencia más baja de 3.5% corresponde a los pacientes con edades entre los 76 a 85 años.

Figura 3. Reacciones adversas según grupo etario en pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región de Ica durante el periodo 2018 a 2022.

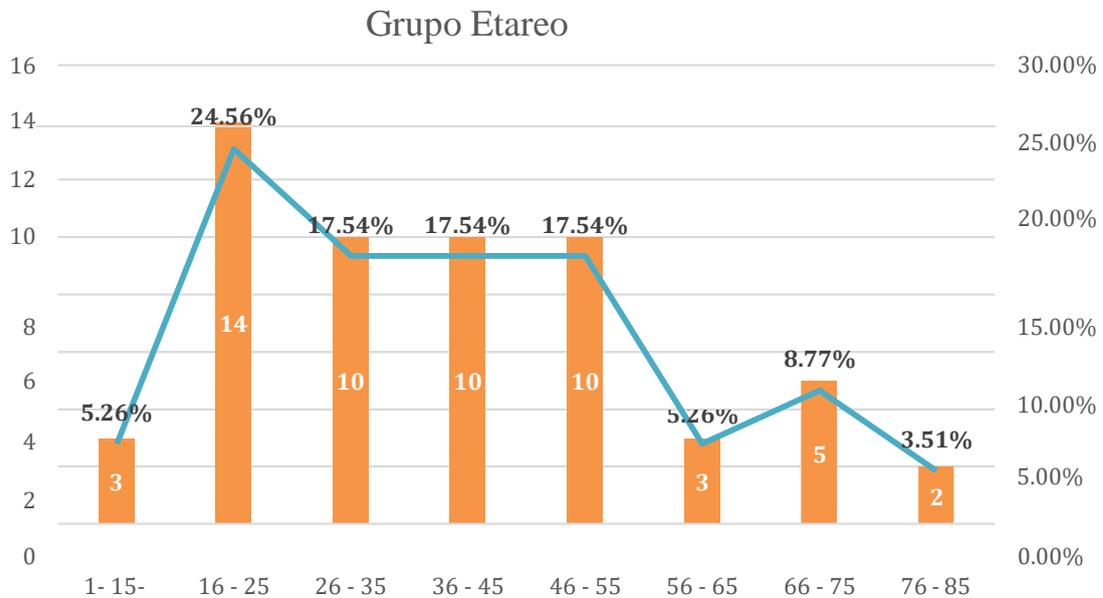


Tabla 4. Reacciones adversas según tipo de RAFA en pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región de Ica durante el periodo 2018 a 2022.

Tipo	Número	Frecuencia
Cutánea	28	49.12%
Digestiva	20	35.09%
Hepática	9	15.79%
Total	57	100.00%

En la tabla 4, con respecto al tipo de reacción adversa podemos interpretar que de las reacciones adversas con más alta frecuencia presentadas en el estudio fueron de tipo cutánea (49.12%), seguidos de las reacciones adversas de tipo Digestiva (35.09%) y la reacción adversa con menos frecuencia fue la de tipo Hepática (15.79%).

Figura 4. Reacciones adversas según tipo de RAFA en pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región de Ica durante el periodo 2018 a 2022.

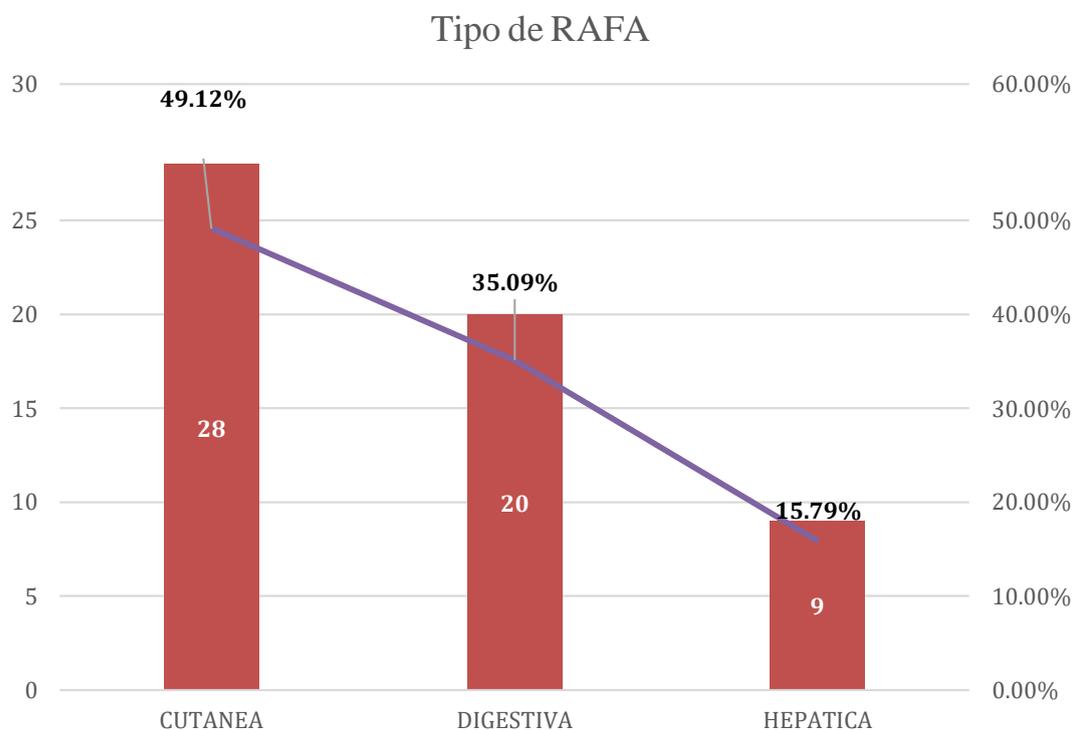


Tabla 5. Reacciones adversas según gravedad de RAFA en pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región de Ica durante el periodo 2018 a 2022.

Gravedad	Numero	Porcentaje
Leve	30	52.63%
Moderada	24	42.11%
Severa	3	5.26%
Total	57	100.00%

Como podemos observar en la tabla, en relación a la gravedad de las RAFAs se determinó que los cuadros leves (52.63%) fueron los más frecuentes, seguidos de los cuadros moderados (42.11%) y los cuadros menos frecuentes fueron los severos (5.26%).

Figura 5. Reacciones adversas según gravedad de RAFA en pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región de Ica durante el periodo 2018 a 2022.

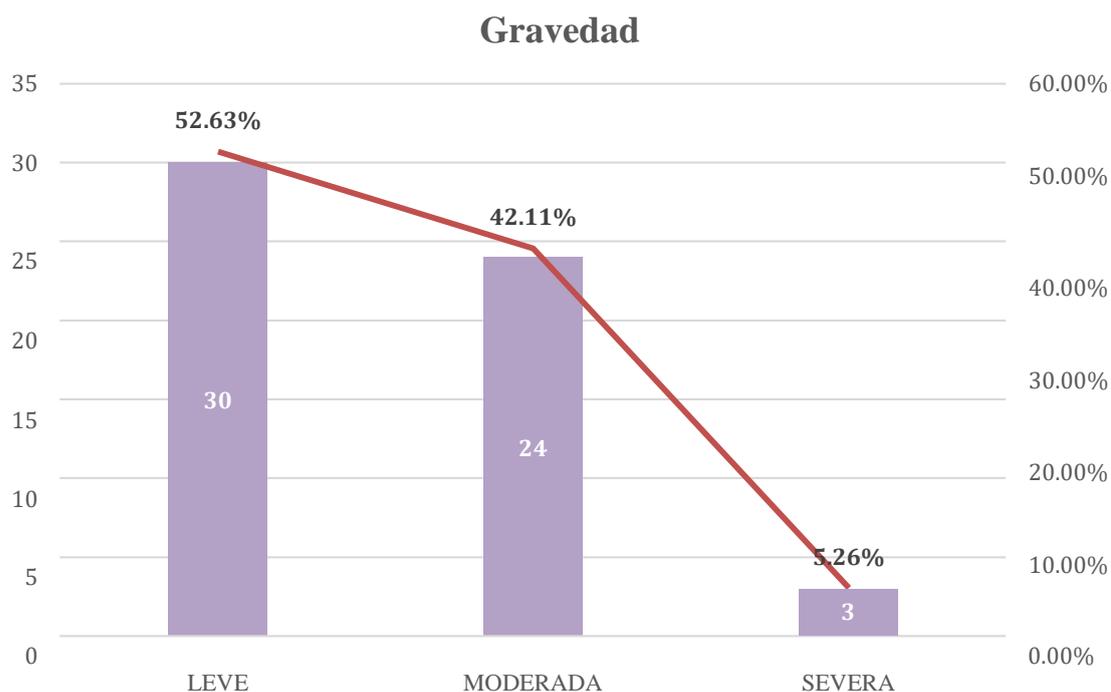


Tabla 6. Medicamentos causantes de RAFA en pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región de Ica durante el periodo 2018 a 2022.

Medicamento	N	Porcentaje
Rifampicina	13	22.81%
Isoniacida	25	43.86%
Pirazinamida	13	22.81%
Etambutol	6	10.53%
Total	57	100.00%

En relación a la tabla 6, se reporta los medicamentos antituberculosos asociados a la RAFAs. El medicamento que presentó mayor frecuencia en la producción de RAFAs es Isoniacida (43.9%), seguido de rifampicina y pirazinamida ambos con 22.8% y el medicamento que presentó menos reacciones adversas fue el etambutol con un 10.53%.

Figura 6. Medicamentos causantes de RAFA en pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región de Ica durante el periodo 2018 a 2022.

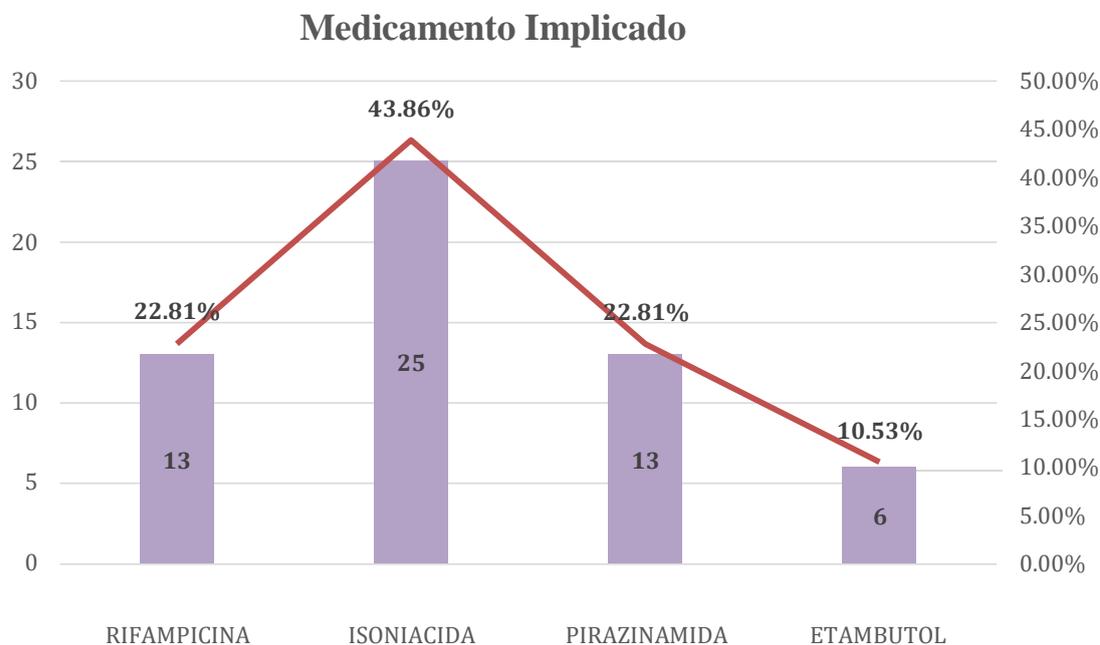
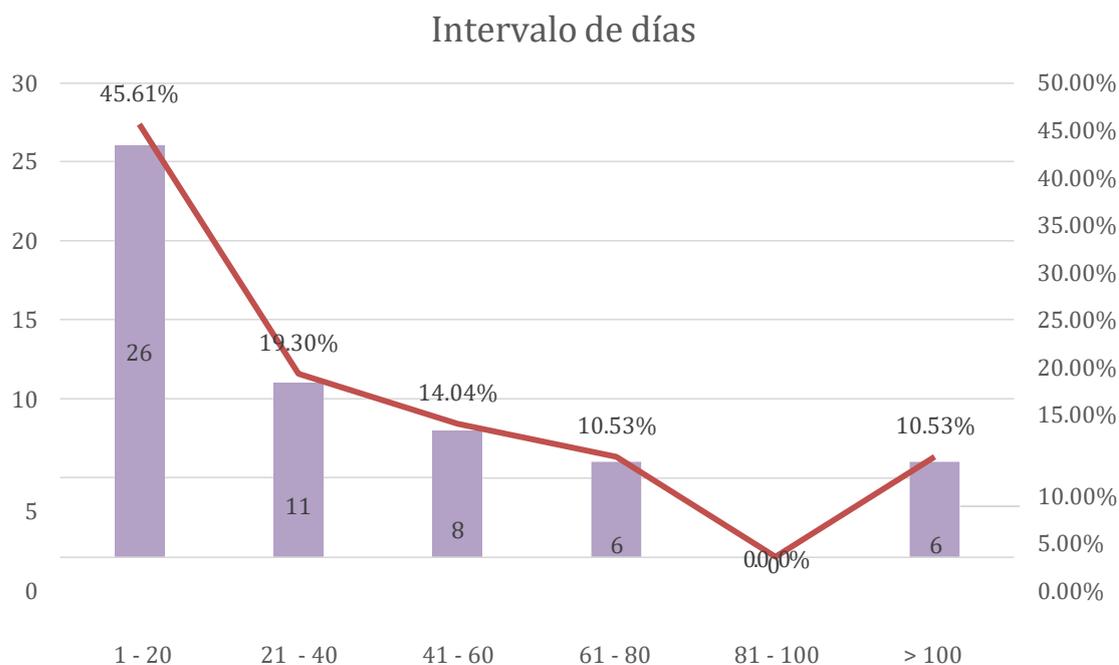


Tabla 7. Intervalos de días desde el inicio de tratamiento hasta que se presentó la RAFA en los pacientes que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región de Ica durante el periodo 2018 a 2022.

Intervalo de días	Numero	Porcentaje
1 - 20	26	45.61%
21 - 40	11	19.30%
41 - 60	8	14.04%
61 - 80	6	10.53%
81 - 100	0	0.00%
> 100	6	10.53%
Total	57	100.00%

Con respecto a la tabla 7, se representan a partir de cuantos días iniciado el tratamiento se presentaron las reacciones adversas, se evidencio que las reacciones adversas se presentaron con mayor frecuencia en los primeros 20 días de iniciado el tratamiento (45.61%), seguido de los días 21 al 40 con un porcentaje de 19.30% y los días de 41 a 60 con un porcentaje de 14.53%. Con un menor frecuencia los días de 61 a 80 y más de 100 días, ambos con 10.53%.

Figura 7. Intervalos de días desde el inicio de tratamiento hasta que se presentó la RAFA en los pacientes que recibieron tratamiento con esquema sensible en la región de Ica durante el periodo 2018 a 2022.



IV. DISCUSIÓN

La tuberculosis es considerada una enfermedad infecciosa transmisible, cuyo agente etiológico es *Mycobacterium tuberculosis*, produce patogenicidad con mayor frecuencia en los pulmones, esta enfermedad es curable y prevenible.¹⁷ Sin embargo, los casos de no adherencia al tratamiento ocasionada por las RAFAs representan una problemática a considerar debido al riesgo de abandono y a futuras complicaciones.¹⁴

Con la finalidad de analizar las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes con tratamiento frente a tuberculosis sensible que presentaron los pacientes en esquema sensible frente a medicamentos antituberculosos en la región de Ica durante el periodo comprendido entre los años 2018 a 2020, se evaluaron la edad, el sexo, el intervalo de días desde iniciado el tratamiento hasta la aparición de la RAFA, la gravedad y el tipo de la reacción, así como también el medicamento asociado.

Durante el periodo de estudio se reportaron 3 262 casos de pacientes con tuberculosis sensible en la región Ica, de los cuales el 1.75% (57 casos) presentaron algún tipo de RAFA en el periodo del 2018 al 2020, evidenciándose en el año 2018 y 2020 (1.96%) una mayor frecuencia de cuadros, Seguido del año 2019 (1.90%) y en menor frecuencia los años 2021 (1.71%) y 2022 (1.14%). Porcentaje superior se obtuvo en el estudio realizado por Rapray, M.¹⁸ quien reportó un 81.2 % de pacientes con manifestación de reacciones adversas al tratamiento de tuberculosis sensible en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren, este porcentaje elevado puede deberse al periodo reducido de estudio que fue de un año. Porcentaje similar lo reportó Diaz C. et. al¹⁹ con un 80% de casos de reacciones adversas seguido por Flores D. et. al²⁰ con un 67.12%. Porcentajes inferiores los reportó Arbex M. et. al⁸ en su estudio de reacciones adversas en centros de salud y hospitales de referencia en Bolivia donde evidencio un 10.6% de frecuencias de RAFAs en pacientes con tuberculosis. Sin embargo, Moya V. et. al²¹ en su estudio sobre RAFAs en mayores de 15 años del centro Maurer de Yamparaez reportó un 22% de pacientes con estas manifestaciones. La diferencia de frecuencia en los estudios puede deberse a la amplitud del periodo muestral o posibles sesgos en los criterios de inclusión y exclusión. Sin embargo, es una realidad la presencia de cuadros de RAFAs que se generan durante la administración farmacológica en los distintos esquemas de tratamiento para pacientes con tuberculosis.

En cuanto a la gravedad de la RAFA, los cuadros leves (52.63%) fueron los más frecuentes, seguidos de los moderados (42.11%) y en menor proporción los severos (5.26%). Este hallazgo concuerda con el estudio de Rapray, M.¹⁸ quien reportó los cuadros leves (72.9%) como los más frecuentes, de igual forma Yan Z. et. al²² publicó un 96.1% de frecuencia de RAFAs leve,

porcentaje similar fue reportado por Setiawan S. et. al²³ quienes manifestaron una prevalencia de 73.8% en cuadros leves en comparación a un 26.2% de grados graves.

Por consiguiente, las RAFAs en un contexto de evaluación de adherencia al tratamiento de la tuberculosis, representa un problema grave en la salud pública que afecta directamente en la calidad de vida de los pacientes, entorno familiar y comunidades por su relación con la prevalencia y mortalidad de la enfermedad.²⁴

En cuanto al sexo, los pacientes masculinos (61.4%) presentaron mayor frecuencia en cuanto a la aparición de reacciones adversas a medicamentos frente a las pacientes femeninas (38.6%). Porcentaje similar fue reportado por Asmat E.(14) que evidencia mayor porcentaje de RAFAs en el sexo masculino (53%) que aquellas del sexo femenino (47%). Resultados similares fueron reportados por los estudios realizados por Moya V. et. al¹⁷, Collazos C.²⁵ y Oscanoa et. al²⁶ quienes recalcan que la mayor frecuencia de reacciones adversas se manifestó en pacientes varones. Esta frecuencia se puede relacionar al aporte de Peña, V.²⁷ quien en su trabajo titulado “Factores de riesgo para la adherencia al tratamiento antituberculoso de los pacientes que asisten al Hospital Huaycán” quien concluyo que el sexo masculino es un factor de riesgo determinante para la no adhesión al esquema de tratamiento en pacientes con tuberculosis. Es de interés recalcar que Hervias S.²⁸ en su estudio identificó una menor tasa de RAFA en mujeres comparada con hombres relacionándolo con factores sociodemográficos, tal como el consumo de alcohol que tuvo mayor incidencia en los varones y está directamente asociado a abandono de tratamiento.

Con respecto al tipo de reacción adversa se evidencio que la reacción adversa de tipo cutánea (49.12%) presento mayor frecuencia en los pacientes, seguido de la reacción adversa de tipo digestivo (38.6%), siendo la reaccion adversa hepática (8.3%) la de menor frecuencia. Este hallazgo concuerda con el de Fei C. et. al³⁰ quien evidencio los cuadros cutáneos (21.0%) como el más frecuente, seguido de los hepático (7.1%) y gastrointestinales (4.8%). Resultado similar tambien fue el reportado por Collazos C.²⁵ quien manifestó que los cuadros digestivos son la principal reacción adversa a medicamentos caracterizada por epistralgia, náuseas y vómito, respaldado por Asmat E.¹⁴ que reportó como evento más frecuente las alteraciones gastrointestinales (37%), seguidos de las alteraciones del sistema nerviosos central (23%) y en menor presencia las biliares y hepáticas (12%), recalando a esta última como la de mayor importancia debido a que reduce la efectividad del régimen farmacológico siendo un riesgo para los casos de abandono, recurrencia y resistencias adquiridas a medicamentos de primera línea. Resultado diferente fue dado por Hervias

S.²⁸ donde la hepatitis producida por los medicamentos antituberculosos fue el cuadro más común, de igual forma Bisero E. et. al²⁹ en su estudio sobre reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pediatría reporto que la RAFAs más importante es la hepatitis presente en un 20% de los pacientes.

La literatura nos ilustra que los tipos de RAFAs más frecuentes son las de tipo digestivo y cutáneo, las RAFAs de tipo digestivo presentan como sintomatología náuseas, inapetencia, vómitos y dolores abdominales difusos, en cambio las de tipo cutáneo se caracterizan por prurito, urticaria y erupciones maculo papular, por otro lado las reacciones adversas de tipo hepático (hepatotoxicidad) son las más severas, se denomina en la actualidad como “Injuria hepática por medicamentos o DILI (Drug – induced liver injury, por su abreviatura en inglés).³¹ Es importante recalcar que generalmente los cuadros hepáticos son mixtos, relacionándose a la dosis administrada con periodos de latencia que varía de días a meses, la implicancia de la respuesta inmune o de manera indirecta por un metabolito propio del medicamento, por tal motivo es importante un monitoreo continuo sobre todo en pacientes con sospecha clínica para descartar el desarrollo de lesiones hepáticas.³²

La tuberculosis al ser una poliquimioterapia, determinar cuál es el medicamento asociado a una RAFA es generalmente dificultosa, en el estudio se obtuvo que el medicamento que presentó mayor frecuencia en la producción de RAFAS es Isoniacida (43.9%), seguido de rifampicina y pirazinamida ambos con 22.8%. Resultados similares fueron hallados por Collazos C.²⁵ que reportó a la isoniacida y rifampicina como los principales medicamentos relacionados a la presencia de reacciones adversas, de igual forma Rapray, M.¹⁸ coincidió que el medicamento más asociado a reacciones adversas fue la isoniazida. Sin embargo, Yujra S.³³ en su estudio realizado en el Instituto Nacional de Tórax indicó que la pirazinamida fue el medicamento con mayores reacciones adversas seguido de la rifampicina, concordando con Botton L.³⁴ que reportó a la pirazinamida (35.29%) como el más frecuente.

Como se evidencia la isoniazida es el medicamento con mayor frecuencia en las reacciones adversas. Entre los efectos adversos asociados a este medicamento se encuentran el vértigo, náuseas y/o vómito, erupción cutánea, fiebre y hepatitis, es por tal motivo que debe estar acompañada con la administración de piridoxina, cabe resaltar que el consumo de alcohol y otros medicamentos asociados incrementa el riesgo de hepatotoxicidad.³⁵

Con respecto a la pirazinamida presenta adversos secundarios similares a la isoniazida, sin embargo, la lesión hepática es el más grave y frecuente, por tal motivo que antes de su administración los pacientes deben ser sometidos a estudios de función hepática, los cuales deben repetirse en intervalos frecuentes durante toda la duración del tratamiento, ante cualquier indicio de daño hepático significativo se debe suspender su administración.^{35,36}

Hervias S.²⁸ nos manifiesta que las reacciones dérmicas como el rash o prurito puede ser originada por cualquiera de los medicamentos, sin embargo, los más asociados son la isoniazida y la rifampicina. Esto se encuentra respaldado por las bases teóricas que indican a la rifampicina tiene como reacción adversa más significativa la erupción cutánea.³⁶ En contraste a etambutol que según

estudios entre los efectos adversos que puede ocasionar solo el 0.5% se manifiesta en reacciones dérmicas.³⁵ Abbate E. et. al³⁷ manifiesta que ante la presencia de un rash generalizado acompañado de fiebre con o sin presencia de compromiso de mucosas, toda la administración farmacológica debe ser suspendida de manera inmediata, si es necesario optar por corticoides sistémicos, al desaparecer la reacción cutánea, los medicamentos se deben administrar cada uno por separado y en dosis progresivas, empezando con rifampicina, luego isoniazida, etambutol y pirazinamida, si el rash vuelve a manifestarse se elimina la última droga administrada.

En relación a la edad de los pacientes con reacciones adversas, podemos evidenciar que el grupo de pacientes comprendidos entre los 16 a 25 años presentaron mayor frecuencia (24.6%), seguido del intervalo comprendido entre los 36 a 45 años (21.1%), la frecuencia más baja de 3.5% corresponde a los pacientes con edades entre los 76 a 85 años. Resultados similares fueron reportados por Moya V. et. al¹⁷, quien identifico a los jóvenes como el grupo etario más afectados, al igual que los estudios de Hervias S.²⁸ y Botton L.³⁴, porcentaje similar fue publicado por Rapray, M.¹⁸ quien afirmo que los pacientes con edades entre los 19 a 39 años (48.2%) son el grupo con mayor incidencia de reacciones adversas. Sin embargo, Asmat E.¹⁴ reportó a los adultos como el grupo etario con mayor presencia de reacciones adversas donde el intervalo de 56 a 65 años (26.47%) fue el más frecuente, seguido de 36 a 45 años (23.53%) y al igual que en nuestro estudio, el grupo con menos frecuencia fue de 76 años a más (2.9%), el autor además manifestó una posible tendencia de las RAFAs a aumentar con la edad, brindando comorecomendación la continua vigilancia en estos grupos etarios.

La mayor frecuencia de las RAFAs se presentó dentro de los 20 primeros días (45.6%) de iniciado el tratamiento, en relación a la gravedad se evidencio que en los cuadros severos (66.7 %), leves (50.0%) y moderados (37.5%) los pacientes manifestaron síntomas con mayor frecuencia los primeros días de administración de los medicamentos antituberculosos. Resultado similar fue presentado por Hervias S.²⁸ que indica que el inicio de manifestaciones clínicas se presentó antes de cumplir el primer mes, con una mediana de 19 días y un máximo de 80 días, además Moya V. et. al²¹ indico al grupo con más frecuencias de RAFAs comprendido entre los 21 a 45 días de iniciado el tratamiento, dato contradicho por Vizarreta C. et. al³⁹ que reportó que el inicio de manifestación se dio entre los primeros 10 días de administración farmacológica. Esto puede deberse a que en el esquema de tratamiento contra la tuberculosis se administran 18 dosis en los primeros 20 días. Por tal motivo como nos manifiesta Aguilar L. et. al⁴⁰, es de importancia que el paciente tenga conocimiento sobre la enfermedad, sus riesgos y la importancia de seguir el régimen farmacológico factores muy relacionados con la adherencia a tratamiento.

Finalmente es importante recalcar que son diversas las características clínicas y epidemiológicas que están relacionados a las RAFAs, y que su frecuencia varía dependiendo de los puntos de abordaje en los protocolos de estudio. Sin embargo, este trabajo recopiló información actualizada que puede ser empleada para mejorar la aplicación de los esquemas antituberculosos, brindando herramientas para que el personal de salud pueda actuar de manera preventiva aumentando la adherencia al tratamiento y seguridad del paciente.

V. CONCLUSIONES

De 3262 pacientes que recibieron medicamentos antituberculosos el 1.7% (57) presentaron reacciones adversas en la región de Ica, durante el periodo 2018-2022.

EL sexo masculino (61.4%) y el grupo etario entre los 16 a 25 años (24.6%) presentaron la mayor frecuencia de reacciones adversas

El tipo de reacción adversa más frecuente encontrada fue de tipo cutánea (49.12%), seguida de la digestiva (35.09%), y por ultima la hepática (8.3%).

La mayoría de reacciones adversa fueron cuadros leves (52.63%) seguido de los moderados (42.11%) y en menor proporción los severos (5.26%).

Los medicamentos asociados a desencadenar reacciones adversas fueron con mayor frecuencia isoniacida (43.9%), seguido de rifampicina y pirazinamida ambos con 22.8% y por ultimo etambutol con 10.53%.

Las reacciones adversas se presentaron con mayor frecuencia en el intervalo de 1 a 20 días de iniciado el tratamiento.

VI. RECOMENDACIONES

Se recomienda aumentar el seguimiento a los pacientes que presenten características relacionadas a la presencia de reacciones adversas, partiendo de los resultados obtenidos del estudio, así como de otras investigaciones para evitar complicaciones como el abandono del tratamiento o resistencia a los medicamentos antituberculosos.

Se aconseja brindar capacitación constante al personal de salud encargado de los programas de tuberculosis, sobre el correcto reconocimiento y manejo de reacciones adversas, así como de los procesos administración de reporte de casos y especificación de los síntomas iniciales.

Se recomienda que según los hallazgos encontrados en esta investigación se puedan dar capacitaciones a los pacientes que inician el tratamiento antituberculoso, sobre cuáles pueden ser las reacciones adversas que pueden presentar así como el reconocimiento y la pronta notificación al personal de salud para la culminación exitosa del tratamiento.

Se sugiere la ejecución continua de investigaciones estructuradas bajo el mismo enfoque temático, para la obtención más amplificada de datos, determinar características clínicas (sintomatología), factores sociodemográficas o situaciones que puedan aumentar la prevalencia de reacciones adversas.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ferreira L, Sáfadi T, Ferreira JL. K-mer applied in Mycobacterium tuberculosis genome cluster analysis. *Brazilian Journal of Biology*. 2024; 84(25): 1-8.
2. Pezzella AT. History of Pulmonary Tuberculosis. *Thorac Surg Clin*. 2019; 29(1):1–17.
3. Tiberi S, Plessis N, Walzl G, Vjecha M, Rao M, Ntoumi F, et al. Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18(7):183–98.
4. Bonilla C. Tuberculosis en el Perú: situación actual. *Acta Med Perú*. 2020; 25(5):35-56.
5. Singh R, Dwivedi S, Gaharwar U, Meena R, Rajamani P, Prasad T. Recent updates on drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *J Appl Microbiol*. 2020; 128(6):47–67.
6. Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Norma técnica de salud para la atención Integral de las personas afectadas por tuberculosis. 2018.
7. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *The Lancet*. 2019 ;393(10181):42–56.
8. Arbex M, Varella M, Siqueira H, Mello F. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. *J Bras Pneumol*. 2017; 36:26–46.
9. Suárez I, Fünfer S, Kröger S, Rademacher J, Fätkenheuer G, Rybniker J. The Diagnosis and Treatment of Tuberculosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2019; 116:29–35.
10. Vera O, Calderón T, Granado M, Moreno N, Romañuk C, Vera O, et al. Reacción adversa causada por medicamentos antituberculosos en un paciente con tuberculosis pulmonar y meníngea. *Revista de la OFIL*. 2020; 30(2):147–9.
11. Camargo D, Gutiérrez M, Henano N, Ramírez J, Zamudio V. Eventos adversos asociados al uso del tratamiento farmacológico antituberculoso en adultos de un hospital de Bogotá. [Bogotá]. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A.; 2018. 56 p.
12. Catacora L. Reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes diagnosticados de tuberculosis pulmonar en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna. [Tacna]: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann; 2019. 62 p.
13. Gutiérrez K. Factores asociados a reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento antituberculoso de la región Cusco, 2015- 2019. [Cusco]: Universidad Nacional De San Antonio Abad Del Cusco; 2020. 57 p.
14. Asmat E. Caracterización de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes de un Hospital de ESSALUD de Lima, setiembre - diciembre 2019. [Trujillo]: Universidad Nacional de Trujillo; 2021. 42 p.

15. Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Manejo clínico de las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos (RAFA). Programa nacional de enfermedades transmisibles control de enfermedades 2021.
16. Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Situación Epidemiológica de la TBC en el Perú. Centro Nacional de Epidemiología Prevención y Control de Enfermedades. Lima; 2020.
17. Moya V, Velarde J, Villarroel S, Triveño R, Rivera M. Reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en mayores de 15 años del centro Maurer de Yamparaez. *Revista de Investigación e Información en Salud*. 2022; 17(43):47–54.
18. Rapray M. Reacciones adversas a los medicamentos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren enero – mayo. Callao 2022. [Lima]: Universidad Norbert Wiener; 2022. 67 p.
19. Díaz C, López T, Laniado R. Reacciones adversas a los medicamentos antituberculosos en pacientes con esquemas mixtos. *NCT Neumología y Cirugía de Tórax*. 2016; 75(2):149–54.
20. Andamayo D, Junchaya V, Castillo D, Bastidas J, Espinoza Castillo D, Miguel López V. Reacciones adversas a medicamentos antituberculosos y antirretrovirales en pacientes adultos reportados en el Hospital docente clínico quirúrgico Daniel Alcides Carrión periodo 2011-2012. *Visionarios en ciencia y tecnología*. 2020; 2(1):19–24.
21. Moya Pucho V, Velarde Negrete J, Villarroel Franco S, Triveño Cespedes R, Rivera Bejarano M. Reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en mayores de 15 años del centro Maurer de Yamparaez. *Revista de Investigación e Información en Salud*. 2022; 17(43):47–54.
22. Yan Z, Feng Z, Jiao Z, Chen C, Wang G, Feng D. The severity of adverse drug reactions and their influencing factors based on the ADR monitoring center of Henan Province. *Sci Rep*. 2021; 11(1):20 - 40.
23. Setiawan Si, Ascobat P. Adverse reactions to first-line anti-tuberculosis drugs as a risk factor of pulmonary tuberculosis treatment default in Jakarta, Indonesia. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2019; 11;80–3.
24. Rivera O, Benites S, Mendigure J, Bonilla C. Abandono del tratamiento en tuberculosis multirresistente: factores asociados en una región con alta carga de la enfermedad en Perú. *Biomédica*. 2019; 39(2):44–57.
25. Collazos C. Relación entre las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos (RAFA) y el abandono del tratamiento de pacientes adultos en el Centro de Salud Conde de la Vega Baja cercado de Lima en el año 2015. [Lima]: Universidad Privada San Juan Bautista; 2016. 55 p.
26. Oscanoa T, Moscol S, Luque J, Leon S, Amado J. Hepatotoxicidad por antituberculosos en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente. *Horizonte Médico*. 2022; 22(1):12 - 45.
27. Peña V. Factores de riesgo para la no adherencia al tratamiento antituberculoso de los pacientes que asisten al Hospital Huaycán, febrero - marzo del 2015. [Lima]: Universidad Peruana Unión; 2015. 88 p.

28. Hervias S. Incidencia y factores asociados a reacciones adversas a medicamentos antituberculosos durante el tratamiento para tuberculosis sensible en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, año 2016. [Lima]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2018. 66 p.
29. Elsa B, Graciela L, Reinaldo F, Bisero E. Reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pediatría. A propósito de 4 hermanos. *Revista Americana de Medicina Respiratoria*. 2016; 16(3): 273- 278.
30. Meng Fei C, Zainal H, Hyder Ali IA. Evaluation of Adverse Reactions Induced by Anti- Tuberculosis Drugs in Hospital Pulau Pinang. *Malaysian Journal of Medical Sciences*. 2018; 25(5):103–14.
31. Oscanoa T, Moscol S, Luque J, Leon S, Amado J. Hepatotoxicidad por antituberculosos en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente. *Horizonte Médico*. 2022; 22(1):12 - 45.
32. Gómez U, Agudelo Y, Claire M, Mejía B, Eugenia I, Toledo E. Toxicidad hepática por medicamentos antituberculosos. 2018; 21(1): 41-48.
33. Yujra S. Características de los pacientes referidos al servicio de neumología del Instituto Nacional de Tórax, que presentaron reacciones adversas a medicamentos antituberculosos, gestiones 2016-2017 y 2018. [La Paz]: Universidad Mayor de San Andrés; 2021. 50 p.
34. Botton L. Reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes hospitalizados en el servicio de neumología en el Hospital Nacional “Dos de Mayo” 2018. [Lima]: Universidad Norbert Wiener; 2019. 47 p.
35. Hilal R, Brunton L. Quimioterapia de la tuberculosis, enfermedad por el complejo Mycobacterium Avium y lepra. In: Goodman & Gilman Manual de farmacología y terapéutica, 2e. McGraw Hill. 2015.
36. Ignatius E, Dooley K. Quimioterapia de la tuberculosis y de las micobacterias no tuberculosas, incluida la lepra. In: Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e. McGraw Hill. 2022.
37. Elsa B, Graciela L, Reinaldo F, Bisero E. Reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pediatría. A propósito de 4 hermanos. *Revista Americana de Medicina Respiratoria*. 2016; 16(3): 273- 278.
38. Hernandez M. Factores asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a medicamentos antituberculosos, Centro Médico Naval 2012 - 2015. [Lima]: Universidad Ricardo Palma; 2017. 64 p.
39. Vizarrata C, Jesus C. Relación entre las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos (RAFA) y el abandono del tratamiento de pacientes adultos en el Centro de Salud Conde de la Vega baja - cercado de lima en el año 2015. [Lima]: Universidad Privada San Juan Bautista; 2016. 42 p.
40. Aguilar L, Aquino M. Conocimiento sobre tuberculosis y riesgo de abandono del tratamiento en pacientes con tuberculosis pulmonar Red Pacasmayo”. [Trujillo]: Universidad Nacional de Trujillo; 2019. 67 p.

VIII. ANEXOS

Anexo 1: Ficha de recolección de datos.

N°

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FILIACION		FECHA	
N° DE HISTORIA CLINICA		/ /	
SEXO			
EDAD			
PROVINCIA			
ESTABLECIMIENTO DE SALUD			

ANTECEDENTES PATOLOGICOS

1. TUBERCULOSIS	
SI ()	NO ()

a. Esquema de Tratamiento		
Sensible ()	MDR ()	XDR ()

2. PRESENTO RAFA	
SI ()	NO ()

a. Gravedad		
Leve ()	Moderada ()	Severa ()

b. Tipo de Reacción	
Hepatica ()	
Cutanea ()	
Digestiva ()	

c. Medicamento antituberculoso asociado	
Rifampicina ()	
Isoniacida ()	
Pirazinamida ()	
Etambutol ()	

d. Fecha de inicio de la RAFA _____

e. Numero de días del Tratamiento hasta que presento la RAFA _____
--