

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN - TACNA

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

PREVALENCIA DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS
ANTITUBERCULOSIS EN LOS ESTABLECIMIENTOS DE
LA DIRECCIÓN REGIONAL DE SALUD TACNA,
ENERO 2013 - JUNIO 2016

TESIS

Presentada por:

Bach. Güido Alonso Sardón Beltrán

Para optar el Título Profesional de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

TACNA - PERÚ

2017


UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN – TACNA


Facultad de Ciencias de la Salud


TÍTULO PROFESIONAL EN FARMACIA Y BIOQUÍMICA


**PREVALENCIA DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS
ANTITUBERCULOSIS EN LOS ESTABLECIMIENTOS DE
LA DIRECCIÓN REGIONAL DE SALUD TACNA,
ENERO 2013 – JUNIO 2016**

Tesis aprobada por UNANIMIDAD con los jurados:

PRESIDENTE : 
Q.F. Edgard Guido Calderón Copa

SECRETARIO : 
Dr. Ricardo Ernesto Ortiz Faucheux

MIEMBRO : 
Mgr. Yemile del Carmen Berrios Espejo

ASESOR : 
Dr. Juan José Evaristo Changlío Roas

DEDICATORIA

A mis padres Jannet y Güido Alvaro, quienes fueron mi guía durante toda mi vida, ya que por ellos soy lo que soy. A Arturo, mi segundo padre, por su comprensión y sus consejos que siempre tendré en cuenta.

A mis hermanos menores, Nicolle Alexandra y Francis Rafael, por todos los ánimos y buenos deseos que me permitieron llegar a la meta.

A mis abuelos, Claudio y Roma, por todo el cariño brindado. A toda mi familia y amigos, por su apoyo moral.

AGRADECIMIENTOS

- *Agradecer a Dios, por la fuerza necesaria y la fe que permitieron acabar esta etapa de formación profesional.*
- *A mis padres, que son modelos de superación para mí y por su paciencia durante la realización de mi trabajo.*
- *Al Dr. Juan José Evaristo Changlío Roas, por su paciencia, por sus consejos, por su tiempo valioso prestado a lo largo del desarrollo de este trabajo.*
- *A la Responsable de Farmacovigilancia, Q.F. Lourdes Arana Pari, al Jefe de equipo de Acceso y Uso Racional de Medicamentos, Q.F. Felix Yampasi Mendoza y a la Directora de la DEMID, Q.F. Lourdes Ríos Flores, por su disposición al acceso de información y el asesoramiento brindado.*

ÍNDICE

DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTOS	v
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE GRÁFICOS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xiii
RESUMEN.....	xiv
ABSTRACT	xv
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN	
1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA.....	5
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	9
1.2.1. Problema principal.....	9
1.2.2. Problemas secundarios.....	9
1.3. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN.....	11
1.4. ALCANCES Y LIMITACIONES	12
1.5. OBJETIVOS	13
1.5.1. Objetivo general	13

1.5.2.	Objetivos específicos.....	14
1.6.	HIPÓTESIS	15
1.7.	VARIABLES	16
1.7.1.	Variable.....	16
1.7.2.	Variable interviniente	16
1.7.3.	Operacionalización de las variables.....	17

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1.	ANTECEDENTES DEL ESTUDIO	19
2.2.	BASES TEÓRICAS.....	26
2.2.1.	Tuberculosis	28
2.2.2.	Fármacos antituberculosis	47
2.2.3.	Farmacovigilancia	74
2.2.4.	Reacción adversa a medicamentos	81
2.3.	DEFINICIÓN DE TÉRMINOS.....	112

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

3.1.	TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	117
3.1.1.	Tipo de investigación	117
3.1.2.	Diseño de investigación	118

3.1.3. Nivel de investigación	118
3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	119
3.2.1. Población	119
3.2.2. Muestra	119
3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS.....	120
3.4. MATERIALES Y/O INSTRUMENTOS	120
3.4.1. Materiales	120
3.4.2. Instrumentos	122
3.5. PROCESAMIENTO DE DATOS	123
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	125
DISCUSIÓN	148
CONCLUSIONES.....	160
RECOMENDACIONES	162
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	163
ANEXOS.....	175

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 01	<i>Lista de medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis.....</i>	41
Tabla N° 02	<i>Esquemas empíricos para TB resistente basados en la PS rápida a H y R.....</i>	45
Tabla N° 03	<i>Esquemas para TBC mono o polirresistente basadas en las pruebas de sensibilidad convencional 1 y 2 línea.....</i>	46
Tabla N° 04	<i>Diferentes trastornos de los órganos y sistemas que puede causar una RAM.....</i>	89
Tabla N° 05	<i>Factores predisponentes para una RAM.....</i>	91
Tabla N° 06	<i>Formas clínicas de RAFA dérmicas y medicamentos asociados.....</i>	99
Tabla N° 07	<i>Prevalencia de reportes de RAFAs en los establecimientos de la DIRESA Tacna, enero 2013 – junio 2016.....</i>	126
Tabla N° 08	<i>Frecuencia de RAFAs en los establecimientos de la DIRESA Tacna, enero 2013 - junio 2016.....</i>	127

Tabla N° 09	<i>Establecimientos de salud donde se notificaron las RAFAs por años.....</i>	130
Tabla N° 10	<i>Grupos etarios y sexo de los pacientes que experimentaron RAFAs.....</i>	132
Tabla N° 11	<i>Frecuencia de cantidad de RAFAs por paciente en cada reporte.....</i>	134
Tabla N° 12	<i>Frecuencia de fármacos antituberculosis prescritos en los reportes de sospecha de RAFAs.....</i>	136
Tabla N° 13	<i>Frecuencia de fármacos antituberculosis sospechosos reportados.....</i>	137
Tabla N° 14	<i>Frecuencia de la gravedad de las RAFAs reportadas...</i>	138
Tabla N° 15	<i>Frecuencia de RAFAs según su tipo.....</i>	140
Tabla N° 16	<i>Tipos de RAFAs por órganos y sistemas.....</i>	142
Tabla N° 17	<i>Frecuencia de relación de causalidad de las RAFAs...</i>	144
Tabla N° 18	<i>Frecuencia de notificadores de reportes de sospecha de RAFAs.....</i>	146

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico N° 1	<i>Estructura de la pared celular micobacteriana.....</i>	33
Gráfico N° 2	<i>Métodos de Farmacovigilancia considerados por la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica.....</i>	79
Gráfico N° 3	<i>Procesamiento de datos esquematizado.....</i>	124
Gráfico N° 4	<i>Frecuencia de RAFAs en los establecimientos de la DIRESA Tacna, enero 2013 – junio 2016.....</i>	129
Gráfico N° 5	<i>Frecuencia de reporte de RAFAs según el establecimiento de salud, enero 2013 – junio 2016.....</i>	131
Gráfico N° 6	<i>Grupos etarios y sexo de los pacientes que experimentaron RAFAs.....</i>	133
Gráfico N° 7	<i>Frecuencia de la cantidad de RAFAs por paciente reportados.....</i>	135
Gráfico N° 8	<i>Frecuencia de gravedad de RAFAs en los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna, enero 2013 – junio 2016.....</i>	139
Gráfico N° 9	<i>Frecuencia de RAFAs reportadas, según su tipo.....</i>	141

Gráfico N°10	Frecuencia de RAFAs según órganos y sistemas afectados.....	143
Gráfico N° 11	<i>Frecuencia de la evaluación de la causalidad de las RAFAs.....</i>	145
Gráfico N°12	<i>Frecuencia de notificadores de reportes de sospecha de RAFAs.....</i>	147

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 01	<i>Matriz de consistencia.....</i>	175
Anexo 02	<i>Formato de reporte de sospecha de RAFAs.....</i>	176
Anexo 03	<i>Ficha de evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos.....</i>	177
Anexo 04	<i>Instructivo para el algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos.....</i>	178

RESUMEN

El presente estudio determinó la prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosis en los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna. Se usaron los reportes de sospecha de reacciones adversas, el estudio incluyó a 59 pacientes, 30 mujeres (50,85 %) y 29 hombres (49,15 %), fue descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal. Los datos fueron tomados de enero 2013 a junio 2016. Del total de pacientes, la prevalencia fue del 6,6 %, donde se presentaron un total de 106 reacciones adversas, 51 provinieron de hombres (48,11 %) y 55 de mujeres (51,89 %). Las reacciones adversas más frecuentes fueron la cefalea (12,26 %), erupciones cutáneas (11,32 %), prurito (10,38 %), elevación de transaminasas (9,43 %), náuseas (8,49 %) y gastritis (7,55 %). Se determinó la frecuencia de las reacciones adversas (6,6 %). A pesar de algunas limitantes, se cumplieron con los objetivos planteados.

Palabras clave: Farmacovigilancia, reacción adversa a medicamento, tuberculosis, prevalencia, hoja amarilla

ABSTRACT

The present study determined the prevalence of adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in the Tacna's Regional Directorate of Health establishments. Yellow card reports for adverse drug reactions were used, the study included 59 patients, 30 women (50,85 %) and 29 men (49,15 %). It was a descriptive, observational, retrospective and transversal study. The data were taken from January 2013 to June 2016. From the total number of patients, the prevalence was 6,6 %, and there were a total of 106 adverse drug reactions, 51 came from men (48,11 %) and 55 from women (51,89 %). The most frequent adverse reactions were headache (12,26 %), skin rashes (11,32 %), pruritus (10,38 %), transaminases elevation (9,43 %), nausea (8,49 %) and gastritis (7,55 %). The frequency of adverse drug reactions was established. Despite some limitations, the objectives were met.

Key words: Pharmacovigilance, adverse drug reaction, tuberculosis, prevalence, yellow card

INTRODUCCIÓN

Considerada una de las peores enfermedades a través de la historia de la humanidad, la tuberculosis se hace presente en la actualidad. Históricamente, esta enfermedad fue denominada tisis o consunción, donde la literatura griega lo describe por primera vez, alrededor del 460 a.C., por Hipócrates; su percepción idealiza a la tisis como la causa más frecuente de enfermedad de su tiempo, así como su pronóstico casi siempre fatal. Más tarde, probablemente en el siglo XVII, en Europa fue conocida como la Gran Plaga Blanca. Luego en 1839 Johann Lukas Schönlein, propone por primera vez el vocablo “tuberculosis”, por la forma de tubérculos en los pulmones de las personas asociadas a esta enfermedad ⁽¹⁾.

Años más tarde se lograron avances significativos, que comprendían desde la identificación del agente causal, caracterización, hasta el diagnóstico, lo que lleva a Koch a aplicar un método de identificación certero del microorganismo; mención importante tienen Ziehl, Neelsen, Calmette, Guérin, entre otros, en su contribución con esta

epidemia. Y es en ese siglo XIX donde se genera el punto de inflexión, de la disminución de la mortalidad de la enfermedad a nivel mundial.

Pero faltaba algo importante para complementar esa disminución de la mortalidad, es así que se dieron diversos tratamientos hasta el descubrimiento de la estreptomicina, que dio inicio a la era moderna de la tuberculosis; no obstante el gran paso en el tratamiento farmacológico comenzó en 1952 con el desarrollo de la isoniazida, posteriormente en los sesenta apareció la rifampicina ⁽²⁾.

Pese a los esfuerzos por erradicar la tuberculosis, en 1993 la OMS la declara como una “urgencia mundial”, esto debido a la emergencia del Virus de inmunodeficiencia humana, que facilitó la reaparición de enfermedades tales como la tuberculosis.

Actualmente, se tiene esquemas establecidos para esta patología, se tiene una clasificación pero también es un reto para estos tiempos la lucha contra la aparición de cepas resistentes al tratamiento farmacológico, que si no son correctamente tratadas, pueden derivar en otro problema de salud pública.

El tratamiento farmacológico tiene gran importancia y en algunas ocasiones ha sido lo único que se tiene para enfrentar la enfermedad, ha salvado millones de vidas en todo el mundo, y gracias a él, la calidad de vida de estos pacientes ha estado incrementándose conforme pasan los años. Pero frente a todo esto, ¿es que acaso los medicamentos son la panacea que estamos buscando desde los tiempos antiguos?

Los fármacos que vemos hoy en día son ampliamente usados, pero éstos han tenido una evolución a través de la historia. La medicina antigua utilizaba diversas plantas para paliar afecciones basadas únicamente en el conocimiento empírico de los curanderos, sumado a las creencias que éstos poseían, ya sea alguna religión o deidad en la que ponían su fe. Así han ido avanzando, de a pocos, los conocimientos sobre esta área indiscutible de la Medicina actual.

Pero pese a los avances e investigaciones sobre éstos y tras la adquisición por parte de los pacientes, no se habían tomado en cuenta un fenómeno dependiente de la administración de ellos, el cual es el perfil de seguridad. Desastres como el dietilenglicol de los jarabes de sulfanilamida, los casos de agranulocitosis relacionados a medicamentos y el gran desastre de la talidomida, causaron la regulación de este tipo de

eventos y el nacimiento de la Farmacovigilancia, como rama de la Farmacología, encargada del estudio y análisis de estas patologías relacionadas a medicamentos ⁽³⁾. Surgen los términos de “Problemas Relacionados con Medicamentos” (PRM) y “Reacción Adversa a Medicamentos” (RAM).

Actualmente la OMS tiene un centro de monitoreo de medicamentos en Uppsala, Suecia, donde toda la información es centralizada. Gracias a las notificaciones frente a cualquier indicio de relación entre los medicamentos y patologías, la Farmacovigilancia va adquiriendo fuerza, fomentando el uso seguro de medicamentos.

Y es así que el presente trabajo busca aplicar los conocimientos de la Farmacovigilancia a la Farmacoterapia de esta patología histórica y aportar en investigación local, en la ciudad de Tacna, a través de sus centros de salud pertenecientes al Ministerio de Salud.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), la tuberculosis sigue siendo una de las enfermedades infecciosas más importantes. En el año 2014, un millón y medio de personas fallecieron en el mundo por esta causa, de un total de 9,6 millones de personas; además los casos de tuberculosis multidrogo resistente (TBC MDR), constituyeron el 3,3 % (480 mil de casos nuevos) y el 20 % de casos previamente tratados ⁽⁴⁾.

Asimismo, la asociación al virus de inmunodeficiencia humana (VIH), ha convertido a la tuberculosis en una enfermedad emergente. Los datos recogidos por la OMS el año 2014 estimaron que 1,2 millones (12 %) de los 9,6 millones de personas con tuberculosis fueron VIH positivos, donde el continente africano posee el 74 % de los casos de TBC asociado a VIH ⁽⁴⁾.

Cuatro años antes, en el 2012, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), registró en promedio una tasa de incidencia de 29 por 100 mil habitantes, en el informe se le hace mención que de los 77 mil casos nuevos en la región andina de América del Sur (conformada por Perú, Bolivia, Colombia, Ecuador y Venezuela), se consideró que 29 mil (38 %) de ellos, ocurrieron en Perú, de manera que nuestro país ocupa el cuarto lugar en los países con mayor tasa de incidencia con 95 por 100 mil habitantes^{(5) (6)}.

En el caso de Tacna, se encuentra dentro de las cinco regiones de salud con tasas altas de tuberculosis. En el 2013 se notificaron 478 casos de tuberculosis en todas sus formas y ocho casos de TBC MDR, haciendo de ello una tasa de incidencia de 135 por 100 mil habitantes, de los cuales, un 60 % son provenientes del género masculino; observándose una mayor transmisión en el grupo de la edad escolar (cinco a 19 años) con un 25,3 % y la edad joven (20 a 29 años) con un 27,8 %, constituyendo más de la mitad de los casos totales (254 casos) de tuberculosis notificados en el año 2013. Los distritos con mayor número de casos fueron Tacna (158 casos), Gregorio Albarracín

(98 casos), Ciudad Nueva (75 casos), Alto de la Alianza (68 casos), Pocollay (36 casos), Ite (cinco casos), Calana (cuatro casos), Tarucachi (un caso) y Huanuara (un caso). Las últimas cuatro localidades han sido declaradas con un riesgo muy alto ⁽⁷⁾.

Existe un parámetro directamente relacionado con el tratamiento de esta patología ya que su presencia podría contribuir a la falta de adherencia, resistencia, complicaciones de salud y hasta la muerte: nos referimos a las reacciones adversas que deben investigarse.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) han constituido, desde su desarrollo y administración, una caja de sorpresas para los pacientes, y lo ha sido así hasta la actualidad. Por lo tanto, los fármacos antituberculosis no están exentos de estos hechos, los cuales pueden aparecer de manera inesperada y de un grado variable.

Según el Centro Nacional de Farmacovigilancia, en el año 2007, han sido reportados 1 740 casos de RAMs a nivel nacional. Del total de casos reportados, siete de ellos fueron procedentes de

la región de Tacna ⁽⁸⁾. En el año 2015, estos reportes se incrementaron a 86, mostrando una mejora notable, aunque los reportes de reacciones adversas a fármacos antituberculosis (RAFA) fueron 18 ⁽⁹⁾.

Al poseer una mayor cantidad de reportes de sospecha, estas notificaciones proveerían de mayor información, como es la toma de medicamentos, la posibilidad de interacciones medicamentosas, la descripción de la reacción adversa, la respuesta del profesional de salud frente a la reacción adversa, así como la gravedad de ésta, hasta podrían dar una “señal” que influya en la toma de una decisión regulatoria, entre otras ⁽¹⁰⁾.

Por lo que deducimos que una información oportuna y completa nos lleva a un uso racional de la Farmacoterapia basado en un conocimiento de las posibles reacciones adversas a presentarse en una polifarmacia tras una vigilancia bien estructurada del consumo de estos fármacos. Todo esto constituye un gran aporte del Químico Farmacéutico a la mejora del Sistema de Salud.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1. Problema principal

¿Cuál es la prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosis en los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna, entre enero 2013 y junio 2016?

1.2.2. Problemas secundarios

a) ¿Cuál es la frecuencia con que se presentan las reacciones adversas a fármacos antituberculosis de acuerdo al grupo etario, sexo y establecimientos de salud, de los pacientes que asisten a los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna, entre enero 2013 y junio 2016?

b) ¿Cuál es la frecuencia de los medicamentos que reciben los pacientes que asisten a los programas de control de

tuberculosis de los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna, entre enero 2013 y junio 2016?

c) ¿Cuál es la clasificación de las reacciones adversas a fármacos antituberculosis que presentan los pacientes que asisten a los programas de control de tuberculosis de los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna, entre enero 2013 y junio 2016?

d) ¿Cuál es la causalidad de las reacciones adversas a fármacos antituberculosis, que presentan los pacientes que asisten a los programas de control de tuberculosis de los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna, entre enero 2013 y junio 2016?

e) ¿Quiénes y cuál es la frecuencia con que el personal de salud notifica las reacciones adversas a medicamentos en pacientes que asisten al programa de control de tuberculosis de los establecimientos de la Dirección

Regional de Salud Tacna, entre enero 2013 y junio 2016?

1.3. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN

El estudio aporta datos estadísticos sobre los reportes de RAFAs, que serán de utilidad a profesionales de la salud y directivos de la Región de Salud Tacna, en la toma de decisiones del uso seguro de los fármacos, aplicando los conceptos básicos de vigilancia epidemiológica, tuberculosis y Farmacovigilancia, considerando que Tacna se encuentra entre las 5 regiones con altas tasas de tuberculosis. Asimismo dar cumplimiento a lo reglamentado en la Ley General de Salud N° 26842, artículo 74: “Prescribe que la Autoridad de Salud de nivel nacional recoge y evalúa la información sobre las reacciones adversas de los medicamentos que se comercializan en el país y adopta las medidas a que hubiere lugar en resguardo de la salud de la población”⁽¹¹⁾ y el artículo 33 “Del reporte de reacciones adversas a los productos farmacéuticos antituberculosis”, inciso 2, del reglamento de la Ley de Prevención y Control de la Tuberculosis en el Perú N° 30287: “El Centro Nacional de Farmacovigilancia y

Tecnovigilancia informará mensualmente las notificaciones de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos a la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis” (ESNPCT), se tiene una base legal que apoya esta investigación ⁽¹²⁾.

El estudio de este problema de salud pública contribuiría a la protección y promoción de la salud de la Región. Tratándose de ésta, la tuberculosis representa un problema muy importante en salud pública, no por la cantidad de casos, sino por la severidad de ellos ⁽⁷⁾.

1.4. ALCANCES Y LIMITACIONES

Se han detectado las siguientes limitaciones que podrían interferir en la realización del proyecto.

Tiempo: El cual, para efectos de incrementar la muestra, se ha establecido que el estudio tiene límites del tiempo asignado para recoger los datos, se circunscribe al periodo enero 2013 - junio 2016.

Espacio: Se ha trabajado directamente con el área de Farmacovigilancia, a través de la Dirección Ejecutiva de Medicamentos Insumos y Drogas, la cual reúne datos proporcionados por los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna.

Material: Se circunscriben solamente los reportes de RAFAs de los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna. Otra limitante fue la colaboración de los responsables de la información.

1.5. OBJETIVOS

1.5.1. Objetivo general

Determinar la prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosis, en los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna, entre enero 2013 y junio 2016.

1.5.2. Objetivos específicos

- a) Determinar la frecuencia con que se presentan las reacciones adversas a fármacos antituberculosis de acuerdo al grupo etario, sexo y establecimientos de salud, de los pacientes que asisten a los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna, entre enero 2013 y junio 2016.

- b) Determinar los medicamentos que se prescriben con mayor frecuencia a los pacientes que asisten a los programas de control de tuberculosis de los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna, entre enero 2013 y junio 2016.

- c) Clasificar según la gravedad, tipo y parte del organismo afectado a las reacciones adversas por fármacos antituberculosis, que presentan los pacientes que asisten a los programas de control de tuberculosis de los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna, entre enero 2013 y junio 2016.

d) Determinar la frecuencia de la causalidad de las reacciones adversas a fármacos antituberculosis, que presentan los pacientes que asisten a los programas de control de tuberculosis de los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna, entre enero 2013 y junio 2016.

e) Detallar la frecuencia con que el personal de salud notifica las reacciones adversas a fármacos antituberculosis, en pacientes que asisten al programa de control de tuberculosis de los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna, entre enero 2013 y junio 2016.

1.6. HIPÓTESIS

Dado que las hipótesis siempre están formuladas como proposición, y que en este trabajo descriptivo no se pretende pronosticar una cifra o proporción exacta, el presente trabajo no lleva hipótesis.

Las investigaciones cuantitativas, cuyo método es el deductivo sí formulan hipótesis, siempre y cuando se defina al inicio que su alcance será correlacional o explicativo, o de ser descriptivo, que intente pronosticar una cifra o un hecho. Los estudios cualitativos, por lo regular, no formulan hipótesis antes de recolectar datos (aunque no siempre ocurre así) ya que su naturaleza es más bien inducir las hipótesis por medio de la recolección y análisis de los datos ⁽¹³⁾.

1.7. VARIABLES

1.7.1. Variable

Prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosis.

1.7.2. Variable interviniente

Características de interés de los pacientes, las cuales comprenden: la edad, sexo y lugar de atención.

1.7.3. Operacionalización de las variables

1.7.3.1. Variable de interés

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Escala
Prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosis (RAFA)	Es la proporción de pacientes que experimentan un resultado indeseado que afecta su salud, causado por el uso de medicamentos antituberculosis a dosis terapéuticas, en un periodo de tiempo determinado.	Es el resultado de la ficha de recolección establecida que tiene datos como nivel de gravedad, clasificación, partes del cuerpo afectado, profesionales que notifican y relación de causalidad.	De acuerdo a su gravedad	Leve, moderado, grave	Nominal
			De acuerdo a Rawlins, Thompson y otros autores	A, B, C, D, E, F	Nominal
			De acuerdo al compromiso de órganos y sistemas	Partes del cuerpo afectados	Nominal
			Profesionales de la salud notificadores	Químico Farmacéutico, Médico Cirujano, Enfermera, Técnico	Nominal
			Relación de causalidad de la RAFA	Definida, probable, posible, condicional e improbable	Nominal

1.7.3.2. Variables intervinientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Escala
Características de interés de los pacientes	Conjunto de caracteres propios del paciente	Es el resultado de la ficha de recolección establecida con la edad, sexo y establecimiento de salud	Grupo etario (años)	10 – 20, 21 – 30, 31 – 40, 41 – 50, 51 – 60, 61 - 70	Ordinal
			Sexo	Hombre, Mujer	Nominal
			Establecimiento de salud	Lugar donde acude el paciente	Nominal

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DEL ESTUDIO

Revisada la información de las variables de estudio, se organizó los antecedentes de investigación de la siguiente manera:

Ámbito Internacional

En el estudio realizado y publicado el año 2006 en Irán, titulado: "*Evaluación de las reacciones adversas de los antituberculosos en pacientes hospitalizados*", cuyos autores son Kheirollah Gholami, Elahe Kamali, Mahboubeh Hajiabdolbaghi y Gloria Shalviri ⁽¹⁴⁾, se estableció como propósito evaluar la tasa de RAFAs en el periodo de un año y detectar las RAM conocidas como graves y prevenibles. Aplicando la relación de causalidad de Naranjo y cuestionario de Hartwig, los resultados fueron que de 83 pacientes con

tratamiento antituberculosis, 44 desarrollaron al menos una RAM, y el total de RAM detectadas fue de 81. Se concluyó que los medicamentos antituberculosis podrían causar significativos efectos adversos tanto en cantidad como en gravedad, conduciendo a hospitalización, prolongación de estancia e incluso la muerte.

En un trabajo de tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico, presentado por Myrna Rodríguez el año 2010 en la Universidad de Chile, titulado: "*Detección de reacciones adversas y posibles interacciones medicamentosas en pacientes con tuberculosis*"⁽¹⁵⁾, tuvo como objetivo describir el perfil de pacientes e identificar RAM en pacientes con tuberculosis, así como las interacciones con otros medicamentos en patologías concomitantes. Se trabajaron con 37 pacientes, y como resultado se tuvo que 19 de ellos (51,4 %) presentaron un total de 27 RAM, 24 de ellas clasificadas como posibles, dos probables y una probada, según el algoritmo de relación de causalidad de Naranjo y col. Además, 15 fueron de gravedad moderada y cinco graves; 18 (66,7 %) de las RAM afectaron al sistema gástrico y dos (7,4 %)

estuvieron relacionadas con daño hepático. Como conclusión, se tuvo que la tasa de reacciones adversas al tratamiento de la tuberculosis fue alta, por lo tanto se sugirió que es necesario reforzar e incentivar el interés de las enfermeras y médicos a cargo de la supervisión de la toma de medicamentos, en cada consultorio.

La publicación titulada: "*Prevalencia y factores de riesgo de reacciones adversas a medicamentos asociadas al tratamiento de tuberculosis multidrogo resistente en centros de tratamiento seleccionados en Addis Ababa Etiopía*", fue realizada en el 2013 y sus autores fueron Haregewoin Bezu, Daniel Seifu, Getner Yimer y Tesfamariam Mebrhatu ⁽¹⁶⁾. Se trabajó con 73 pacientes y como resultado se tuvo que las reacciones adversas más encontradas fueron: anorexia 83,3 %, náuseas y vómitos 82 %, gastritis 64 %, artralgia 47 %, rash cutáneo y prurito 45 %, cefalea 29,2 %, depresión 22,2 % y visión borrosa 19,4 %. La conclusión fue que la prevalencia de RAFAs en TBC MDR fue alta, por lo que sugieren que haya predictores de reacciones adversas integrados en la vía clínica,

además de monitorear la función hepática, renal, TSH y los niveles de potasio durante el tratamiento.

Ana Tavares, Mariana Mendes, Sara Freitas y Paulo Cravo publicaron la investigación: "*Incidencia y factores de riesgo de toxicidad mayor asociado a fármacos antituberculosis de primera línea para tuberculosis activa y latente durante un periodo de 10 años*" ⁽¹⁷⁾, realizado en un hospital de Portugal, en el año 2014. De 764 pacientes tratados con fármacos antituberculosis, 55 tuvieron al menos una RAFA y seis tuvieron una segunda RAFA, donde las RAFAs más frecuentes fueron hepatotoxicidad (86,9 %), rash (8,2 %) y otros, como toxicidad ocular, intolerancia gastrointestinal y angioedema (4,9 %). Como conclusión de este estudio, la frecuencia de RAFA fue alta junto a un fuerte impacto en la subsecuente orientación terapéutica.

Los autores Singh Abhijeet, Rajendra Prasad, Viswesvaran Balasubramanian, Nikhil Gupta y Pawan Gupta, en el año 2015 en la India, realizaron un estudio titulado: "*Prevalencia de reacciones adversas a fármacos de primera*

línea en pacientes tratados con tuberculosis pulmonar” ⁽¹⁸⁾. La prevalencia general de RAFAs se estimó desde el 8 % al 85 %. Estas fueron observadas comúnmente en la fase intensiva de tratamiento y no difirieron con la fase intermitente o consumo diario; la ocurrencia de las RAFAs pudo ser influenciada por múltiples factores y pudieron ir desde molestias gastrointestinales hasta hepatotoxicidad seria, neuropatía periferal, reacciones adversas cutáneas, etc. Para los autores de esta publicación, se concluye que el tratamiento de tuberculosis puede causar una variedad de reacciones adversas; que los diagnósticos acertados y conocimiento de las propiedades farmacológicas de los fármacos envueltos, permitirá a los profesionales entallar su enfoque a cada caso individual en el futuro.

En el ámbito nacional

Nancy Peña y Violeta Echevarría, realizaron un trabajo de tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico publicado el 2004 en Lima, que tuvo como título "*Incidencia de reacciones adversas en pacientes hospitalizados*

del servicio de emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen" (19). Fue un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo. Se analizaron 865 casos de pacientes hospitalizados en el servicio de emergencia para determinar las RAM donde como resultado se tuvo una incidencia de 7,75 % (67 casos), también se evaluó la causalidad según el algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y col., donde la mayoría (64,79 %) fueron de causa probable.

Eliana Rafael, en el año 2013, hizo su trabajo de tesis para optar el grado de bachiller en Medicina titulado "*Reacciones adversas a fármacos en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente*" realizado en la ciudad de Trujillo (20). El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de reacciones adversas a fármacos en TBC MDR en pacientes y conocer su comportamiento del mismo. Fue un estudio observacional, descriptivo y transversal, se utilizó la información de la oficina de epidemiología de la Dirección Regional de Salud (DIRESA) y la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia. Se estableció la causalidad de las RAFAs mediante el algoritmo de Karch y Lasagna. Como

resultados se tuvo 128 RAFAs en 44 pacientes; la causalidad de las RAFAs, en su mayoría fue calificada como posible. En conclusión, el nivel de severidad de las reacciones adversas encontradas fue leve y el fármaco que ocasionó más RAFA fue la etionamida.

En otro estudio similar, Christopher Dávila y Rony Estrada publicaron su tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico con el enunciado: "*Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en la división de medicina del Hospital Nacional de la Policía Nacional del Perú Luis N. Sáenz*" ⁽²¹⁾, en el año 2014, en Lima. Este estudio fue observacional, descriptivo, transversal y ambispectivo. Se tuvo como muestra 329 casos, de los cuales se detectó 48 casos de RAM, donde se obtuvo una incidencia de 14,59 %, con predominio en mujeres con 15,75 %. También se aplicó el algoritmo de causalidad de RAM de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y col., donde son probables en un 55,36 %; según gravedad, las RAM fueron en un 80,36 % de grado serio; y según el tipo, se observó que el 73,21 % fueron de Tipo A.

En el ámbito local

A nivel de la región de Tacna, no se encontró trabajos similares al título de la presente investigación, sólo un boletín informativo de la Dirección Ejecutiva de Medicamentos, Insumos y Drogas (DEMID) Tacna ⁽⁹⁾, donde se evidencia al año 2015 un total de 18 notificaciones de RAFAs, de un total de 86 notificaciones de RAMs.

2.2. BASES TEÓRICAS

Como parte introductoria, es necesario agregar los conceptos relacionados al objetivo principal de esta investigación, para luego ahondar en el tema de fondo. Para fines de este estudio, se hablará sobre los términos epidemiológicos de incidencia y prevalencia ⁽²²⁾.

La tasa de incidencia se define, como el número de nuevos acontecimientos que suceden en una población, divididos por el número de personas expuestas al riesgo (patología, RAM, etc.)

durante un período de tiempo determinado. Es ininterpretable si no se especifica el período de tiempo al que se aplica ⁽²³⁾. Así, por ejemplo, si en una población fija de 1000 individuos en un año enferman 250, el riesgo de enfermar es en promedio 0,25 para cada individuo.

A diferencia de las medidas de incidencia, que ponen énfasis en los episodios, las de prevalencia se centran en el estado de la enfermedad en una población. La prevalencia es por lo tanto una medida estática; ésta se puede definir como la proporción de una población que está afectada por una enfermedad en un momento determinado del tiempo.

La prevalencia (P) de una enfermedad se calcula de la siguiente manera:

$$P = \frac{\text{número de personas con la enfermedad o la característica dada en un momento determinado}}{\text{número de personas en la población expuesta al riesgo en el momento determinado}} \times 10^n$$

El número de integrantes de la población expuesta al riesgo a menudo no se conoce y entonces se utiliza como aproximación la población total de la zona estudiada. Los estudios de prevalencia no suelen proporcionar pruebas claras de causalidad, sin embargo, las estadísticas de prevalencia son útiles para valorar la existencia de medidas preventivas y planificar la atención sanitaria y los servicios de salud ⁽²⁴⁾.

Una enfermedad con una tasa de incidencia baja puede tener una prevalencia alta si la duración de la misma es muy larga (enfermedad crónica). Por el contrario, una enfermedad con una tasa de incidencia alta puede tener una prevalencia baja si es de duración corta, ya sea porque cura rápidamente o porque es rápidamente mortal ⁽²⁵⁾.

2.2.1. Tuberculosis

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa que suele afectar a los pulmones y es causada por una bacteria (*Mycobacterium tuberculosis*). Se transmite de una persona

a otra a través de gotículas generadas en el aparato respiratorio pacientes con enfermedad pulmonar activa ⁽²⁶⁾.

El control de la Tuberculosis en el Perú tiene varias décadas de aplicación, iniciada en los años 40, donde el pilar del control residía en la vacunación con Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) ⁽²⁷⁾. El Ministerio de Salud, fortaleció el Programa de Control de Tuberculosis en la década de los 90, como medida de lucha a la alta prevalencia y baja cobertura de tratamiento notificada por la OPS en la década de los 80. A través de los años, este programa ha ido robusteciendo para crear la ESNPCT, la cual constituye la instancia conductora y normativa de la respuesta sanitaria para la prevención y control de la tuberculosis en el país ⁽⁶⁾ ⁽²⁸⁾ ⁽²⁹⁾.

2.2.1.1. Clasificación

Según su localización:

Tuberculosis pulmonar: Persona a quien se le diagnostica tuberculosis con compromiso del

parénquima pulmonar con o sin confirmación bacteriológica (baciloscopía, cultivo o prueba molecular).

Tuberculosis extrapulmonar: Persona a quien se le diagnostica tuberculosis en órganos diferentes a los pulmones. El diagnóstico se basa en un cultivo, prueba molecular positiva, evidencia histopatológica y/o evidencia clínica de enfermedad extra-pulmonar activa.

Según su sensibilidad a medicamentos anti TBC:

a) Caso de TB pansensible: caso en el que se demuestra sensibilidad a todos los medicamentos de primera línea.

b) Caso de TB multidrogo resistente (TB MDR): caso con resistencia simultánea a isoniazida y rifampicina.

c) Caso de TB extensamente resistente (TB XDR): caso con resistencia simultánea a isoniazida, rifampicina, una fluoroquinolona y un inyectable de segunda línea (amikacina, kanamicina o capreomicina).

d) Otros casos de TB drogo-resistente: caso en el que se demuestra resistencia a medicamentos antituberculosis sin cumplir criterio de TB MDR. Pueden ser:

TB monorresistente: caso en el que se demuestra a través de prueba de sensibilidad (PS) convencional, resistencia solamente a un medicamento antituberculosis.

TB polirresistente: caso en el que se demuestra, a través de una PS convencional, resistencia a más de un medicamento antituberculosis sin cumplir criterio de TB MDR ⁽²⁸⁾.

2.2.1.2. Etiopatogenia

El agente causal es el *Mycobacterium tuberculosis* (Bacilo de Koch), un bacilo aerobio obligado, gram positivo, de crecimiento lento y que no produce cápsula de polisacáridos. Desde la parte interna, presenta una membrana citoplasmática cubierta de peptidoglucanos unidos a polisacáridos, los cuales se encuentran esterificados con los ácidos micólicos (60 % del peso de la pared). Esta estructura le da una alta hidrofobicidad lo que le confiere resistencia a detergentes, varios antibióticos y a tinciones habituales ⁽³⁰⁾.

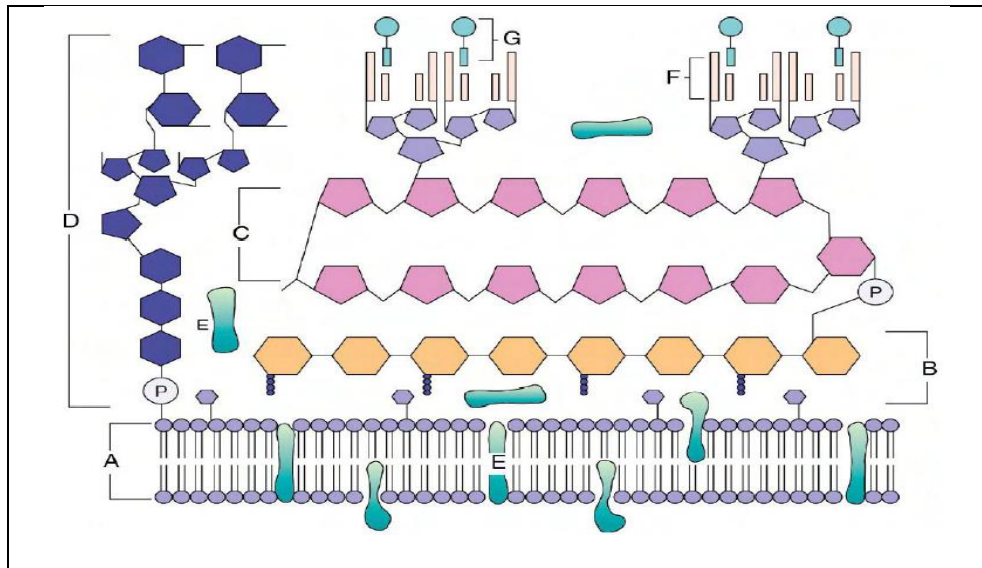


Gráfico N °1. Estructura de la pared celular micobacteriana. Consta de (A) membrana plasmática, (B) peptidoglucano, (C) arabinogalactano, (D) lipoarabinomano, (E) proteínas asociadas a la membrana plasmática y a la pared celular, (F) ácidos micólicos y (G) moléculas de glucolípidos de superficie asociados a ácidos micólicos.
 Fuente: Microbiología médica de Murray 7° edición. Pág. 236.

La transmisión se da desde una persona infectada por vía aérea a través de partículas aerosolizadas que se dan por el estornudo, tos y otros movimientos respiratorios simples. Estas pequeñas partículas líquidas llamadas gotas de Pflügge (miden entre 10 y 100 micras), permanecen un mayor tiempo en el aire, donde son desplazadas por las corrientes hasta evaporarse. Una vez evaporados pasan a denominarse núcleos de Wells (miden menos de

10 micras), los cuales contienen uno o dos bacilos en su interior, estos llegan a la barrera mucosa de las vías respiratorias altas, donde son eliminadas por el sistema defensivo mucociliar, no así las de menor tamaño (entre uno a cinco micras) que son capaces de llegar a los alveolos y generan la infección primaria o primoinfección. La transmisión por otras vías es excepcional ⁽³¹⁾ ⁽³²⁾ ⁽³³⁾.

La primoinfección agrupa una serie de respuestas inmunológicas y tisulares, empieza con la llegada del bacilo a los alveolos pulmonares, lo que genera una reacción inespecífica, que genera células polimorfonucleares (fagocitos), liquido de edema y fibrina, entre otras palabras, exudado o alveolitis exudativa ⁽³¹⁾. Los bacilos fagocitados por los polimorfonucleares se multiplican intracelularmente.

La progresión de este hecho puede llevar a la formación de una lesión histológica llamada granuloma tuberculoso o "tubérculo", este puede cicatrizar por medio de la formación de tejido fibroso, hasta llegar a la calcificación. Desde ahí son transportados por los vasos linfáticos pulmonares a los ganglios del hilio pulmonar y el mediastino, esto origina que los ganglios cercanos a esa zona se agranden y conformen el complejo primario. Una vez alcanzados los ganglios regionales, los bacilos pueden ir a la circulación sanguínea (bacilemia) y distribuirse por todo el organismo, donde preferentemente se alojan en cerebro, riñones y huesos ⁽³⁴⁾ ⁽³³⁾.

En el caso de la reinfección, puede darse por la reactivación de un foco latente (endógena) o contagiado por un individuo (exógeno). Junto con la tuberculosis post primaria, que es la que se presenta hasta 5 años después de la primoinfección, forman parte de la tuberculosis

tipo "adulto" ⁽³³⁾ ⁽³¹⁾; comparando con la primoinfección, la TBC tipo adulto suele ser la más común.

2.2.1.3. Sintomatología

El Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC en inglés) y la ESNPCT ha enlistado los signos y síntomas característicos: tos intensa por dos semanas o más, dolor en el pecho, tos con sangre (hemoptisis) o esputo; otros síntomas considerados son: debilidad, pérdida de peso, inapetencia, escalofríos, fiebre y sudoraciones nocturnas ⁽³⁵⁾ ⁽³⁶⁾.

Alrededor del 10 % de los individuos infectados desarrollan la enfermedad activa, la mayor parte en el transcurso de los dos primeros años posteriores a la adquisición de la infección.

En el caso de la primoinfección, en general es leve y frecuentemente asintomática. Sus características principales son tos productiva crónica, fiebre en picos, sudoración nocturna, decaimiento, anorexia y pérdida de peso⁽³⁰⁾.

2.2.1.4. Diagnóstico

Según la Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis y Guías de Práctica Clínica, el diagnóstico de la tuberculosis se da de las siguientes maneras^{(28) (37) (38)}:

a) Diagnóstico de laboratorio

Baciloscopia directa: se obtiene de la muestra de esputo y otras muestras extrapulmonares, procesadas por la tinción de *Ziehl - Neelsen*. De acuerdo al número de bacilos ácido alcohol resistentes en campos

observados, se le asigna el resultado, el cual puede ser negativo, positivo (+), positivo (++) y positivo (+++).

Cultivo de micobacterias: se realiza en medios solidos de *Lowenstein - Jensen*, *Ogawa* y agar 7H10. Cabe resaltar que de este método de diagnóstico derivan métodos para la identificación y susceptibilidad a fármacos de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, tales como MGIT (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*) y la prueba MODS (*Microscopic Observation Drug Susceptibility*). El cultivo, además de método de diagnóstico, se usa para poder hacer un control del tratamiento.

Prueba de la tuberculina: es usado como método de diagnóstico para la tuberculosis latente en personas sin enfermedad activa.

b) Diagnóstico clínico

El diagnóstico clínico de la tuberculosis pulmonar se centra en el estudio de aquellos pacientes con síntomas respiratorios tales como tos, expectoración, dolor torácico, disnea, asociados a síntomas generales. En el caso de la tuberculosis extrapulmonar, el diagnóstico depende del órgano afectado; los exámenes auxiliares de bacteriología, histopatología, inmunología, cito-químico, entre otros, contribuirán para un mejor diagnóstico.

c) Diagnóstico por imágenes

Estas se basan primordialmente en la observación minuciosa e interpretación de las figuras obtenidas. Para todo caso probable de tuberculosis pulmonar y para las personas en seguimiento diagnóstico se solicita una

radiografía de tórax. Otras maneras de diagnóstico por imágenes son la tomografía axial computarizada (TAC) y la ultrasonografía⁽³⁸⁾.

2.2.1.5. Tratamiento farmacológico

La meta primaria de la quimioterapia antituberculosis es matar al bacilo tuberculoso rápidamente, prevenir la emergencia de resistencia a fármacos, y eliminar los bacilos persistentes de los tejidos del huésped para prevenir la recaída⁽³⁹⁾. Deben tomarse en combinación y siguiendo la estrategia del tratamiento directamente observado (DOT en inglés).

Los medicamentos antituberculosis se clasifican en grupos según su eficacia, propiedades y evaluación clínica de su

efectividad, así como su dosis diaria y máxima, como se detalla en la tabla.

Tabla N° 1. Lista de medicamentos para el tratamiento farmacológico de la tuberculosis.

Grupo	Medicamento	Siglas	Dosificación diaria	Dosis máxima/día
Agentes de primera línea (Grupo 1)	Isoniazida	H	15 mg/kg	900 mg
	Rifampicina	R	10 mg/kg	600 mg
	Etambutol	E	20-25 mg/kg	1600 mg
	Pirazinamida	Z	25-30 mg/kg	2000 mg
	Estreptomina	S	15 mg/kg	1000 mg
	Rifabutina	Rfb	5 mg/kg	300 mg
Agentes inyectables de segunda línea (Grupo 2)	Kanamicina	Km	15 mg/kg	1000 mg
	Amikacina	Am	15 mg/kg	1000 mg
	Capreomicina	Cm	15 mg/kg	1000 mg
Fluoroquinolonas (Grupo 3)	Levofloxacino	Lfx	10-15 mg/kg	750 - 1000 mg
	Ciprofloxacino	Cpx	25 mg/kg	1500 mg
	Moxifloxacino	Mfx	10 mg/kg	400 mg
Agentes de segunda línea bacteriostáticos orales (Grupo 4)	Etionamida	Eto	15 mg/kg	1000 mg
	Cicloserina	Cs	15 mg/kg	1000 mg
	Ácido para-amino salicílico	PAS	150 mg/kg	12000 mg
Agentes con evidencia limitada (Grupo 5)	Clofazimina	Cfz	3-5 mg/kg	200 - 300 mg
	Linezolid	Lzd	10-20 mg/kg	600 mg
	Amoxicilina/Ácido clavulánico	Amx/Clv	20-40 mg/kg	2000 mg
	Meropenem	Mpm	20-40 mg/kg c/8h	3000 mg
	Imipenem/Cilastatina	lpm/Cln	30 mg/kg	2000 mg
	Claritromicina	Clr	7.5 mg/kg c/12h	1000 mg
	Tioridazina	Tio	0.5-3 mg/kg	200 mg

Fuente: Norma Técnica de Salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis, 2013 (adaptación pág. 53-54).

TBC sensible a fármacos

Es el primer esquema indicado para pacientes cuya tuberculosis sea sensible a los fármacos isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida. Este esquema se divide en dos fases, una donde la toma de medicamento es diaria durante dos meses (50 dosis), de los cuatro medicamentos y la segunda fase consiste en tres tomas de sólo isoniazida y rifampicina a la semana durante cuatro meses (54 dosis). La nomenclatura de este esquema es el siguiente: 2RHZE/4R₃H₃. Los coeficientes indican el número de meses de tratamiento, seguido de las siglas de cada fármaco; el símbolo de barra diagonal divide ambas fases de tratamiento y el subíndice indica el número de veces por semana de la toma de fármaco, si este estuviera ausente, significa que la toma es diaria.

En el caso de comorbilidades tales como diabetes y VIH, o de compromiso con órganos extra pulmonares, la segunda fase del esquema suele cambiar, aumentando las dosis y el tiempo de administración, de acuerdo a la valoración del médico especialista.

TBC resistente a fármacos

- a) **Estandarizado**, indicado para pacientes con factores de riesgo para TBC MDR y quien por la severidad de su estado, no se puede esperar el resultado de una prueba de sensibilidad (PS) rápida o convencional para iniciar tratamiento. Es indicado por el médico consultor. La primera fase de este esquema está conformado por el etambutol, la pirazinamida, el levofloxacino, la kanamicina, la etionamida y la cicloserina de manera diaria durante seis a ocho meses; la segunda fase está conformada por los mismos a excepción

de la kanamicina, de manera diaria durante 12
- 16 meses.

b) Empírico, el cual está indicado en los siguientes casos: paciente con diagnóstico de TBC resistente según PS rápida, paciente diagnosticado de TBC resistente según PS convencional sólo a medicamentos de primera línea y paciente que es contacto domiciliario de un caso de TBC resistente que no puede esperar el resultado de una PS rápida o convencional. De acuerdo al resultado de las pruebas rápidas a isoniazida y rifampicina se establecen los siguientes esquemas empíricos:

Tabla N° 2. Esquemas empíricos para TB resistente basados en la PS rápida a H y R.

Resultado PS rápida	Esquema empírico	Duración	Comentario
TBC H resistente	2 (REZLfx)/ 7(RELfx)	Terapia diaria excepto domingos por 9 meses	Ajustar estos esquemas según resultado de PS convencional a medicamentos de 1 y 2 línea.
TBC R resistente	6-8 (HEZLfxKmEtoCs)/ 12 (HEZLfxEtoCs)	Terapia diaria excepto domingos 12 a 18 meses	
TBC H y R resistente (TBC MDR)	6-8 (EZLfxKmEtoCs)/ 12-16 (EZLfxEtoCs)	Terapia diaria excepto domingos ≥18 meses	

Fuente: Norma Técnica de Salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis, 2013.

c) Individualizado

En los caso de TBC mono o poli resistente a fármacos de primera línea, los esquemas individualizados se dan de manera diaria de lunes a sábado.

Tabla N° 3 Esquemas para TBC mono o polirresistente basadas en las pruebas de sensibilidad convencional 1 y 2 línea.

Perfil de resistencia	Esquema de tratamiento diario	Duración (meses)
H	2 RZELfx/ 7 RELfx	9
H + S	2 RZELfx/ 7 RELfx	9
H + E	2 RZLfx/ 7 RLfx	9
H + E + S	2 RZLfxKm/ 7 RZLfx	9 a 12
H + Z	2 RELfxS/ 7 RELfx	9 a 12
H + E + Z	3 RLfxEtoS/ 15 RLfxEto	18
Z	2 RHE/ 7 RH	9
E	2 RHZ/ 4 RH	6
R	3 HEZLfxKm/ 9 HEZLfx	12 a 18
Otras combinaciones	Según evaluación del médico consultor y el CRER / CER – DISA	

Fuente: Norma Técnica de Salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis, 2013.

En el caso de TBC MDR/XDR, los esquemas serán elaborados por el médico consultor, revisados posteriormente por el Comité de Regional de Evaluación de Retratamiento/Comité de Evaluación de Retratamiento - Dirección de Salud. Los esquemas para TBC XDR serán elaborados por el médico tratante de las Unidades

Especializadas en Tuberculosis y revisados por el Comité Nacional de Evaluación de Retratamiento.

2.2.2. Fármacos antituberculosis

2.2.2.1. Isoniazida

La isoniazida posee una marcada actividad bactericida frente a los microorganismos en rápida división. Actúa específicamente sobre el complejo *M. tuberculosis* y algunas micobacterias no tuberculosas. La acción primaria de la isoniazida es la inhibición de la biosíntesis de los ácidos micólicos. Penetra con facilidad en la célula y por ello actúa sobre los bacilos intracelulares. El pH del medio no altera la acción farmacoterapéutica de la isoniazida y por ello posee la capacidad de actuar sobre granulomas caseificantes y cavernas tuberculosas.

La isoniazida posee una rápida absorción oral y aproximadamente a las 3 horas consigue una concentración plasmática eficaz que se sitúa entre los 1 y 2 $\mu\text{g/ml}$. Debido a su bajo peso molecular se distribuye rápidamente en los líquidos cerebrospinal, pleural y ascítico así como en los órganos y tejidos. Cruza con facilidad la barrera placentaria y la concentración en la leche materna es parecida a la plasmática. El metabolismo es principalmente hepático por acetilación y dependiendo de la capacidad de acetilación, determinada genéticamente, el tiempo de semivida puede variar entre 1 y 6 h. Ello no altera de forma significativa la efectividad de la isoniazida, pero puede aumentar las concentraciones plasmáticas y por tanto incrementar sus efectos tóxicos. Hasta el 95 % de la dosis de isoniazida se elimina por orina en la primeras 24 h y una pequeña cantidad por heces.

Los principales efectos adversos son hepáticos y en menor medida los que afectan al sistema nervioso. Los efectos hepáticos se pueden manifestar como una elevación de las enzimas hepáticas autolimitada en cualquier momento del tratamiento y principalmente durante los cuatro primeros meses (10 % a 20 % de los casos). La neuropatía periférica se relaciona con la dosis y afecta principalmente a pacientes con cierta predisposición (malnutrición, alcoholismo, diabetes, infección por el VIH, insuficiencia renal). Los responsables de la hepatotoxicidad son los metabolitos de la isoniazida, hidroxilamina y acetilhidrazina ⁽⁴⁰⁾. Más raramente puede causar reacciones hematológicas (agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia) y reacciones de hipersensibilidad hasta en un 20 % ⁽³⁷⁾.

2.2.2.2. Rifampicina

La rifampicina bloquea la proliferación de muchas bacterias gram-positivas y gram-negativas, además posee actividad bactericida para los microorganismos en rápida división pero también sobre los que se encuentran en fases de división intermedia o lenta por lo que tiene capacidad esterilizadora. Su principal mecanismo de acción es sobre la enzima ARN polimerasa de las bacterias. Actúa sobre las bacterias intracelulares y extracelulares. Pequeñas mutaciones en los microorganismos sensibles pueden dar lugar a cepas resistentes con cierta facilidad. Es un componente esencial de toda pauta terapéutica de corta duración.

La rifampicina presenta una rápida absorción por vía oral que se reduce considerablemente (hasta un 30 %) si se administra junto con la comida. Se distribuye

ampliamente en órganos y tejidos y atraviesa la barrera hematoencefálica. La concentración en el líquido cefalorraquídeo alcanza hasta un 20 % de la concentración plasmática, pudiendo aumentar en caso de inflamación meníngea. El metabolismo es principalmente hepático, mediante desacetilación, dando lugar a su metabolito activo. El tiempo de semivida tras administración oral repetida es de 2 a 3 h, la cual es superior en pacientes con disfunción hepática. Es un potente inductor enzimático del complejo P450 (1A2, 2C9, 2C19 y 3A4). La eliminación principal es por la bilis, y hasta un 30 % se elimina por vía renal.

Las reacciones cutáneas pruriginosas con o sin rash asociado se producen hasta en un 6 %, son generalmente autolimitadas y pocas veces son reacciones graves de hipersensibilidad. Las reacciones gastrointestinales, consisten en náuseas, anorexia y dolor abdominal, y en raras ocasiones son severas. Puede causar

elevaciones transitorias de la bilirrubina y en combinación con isoniazida la hepatotoxicidad es más frecuente. Se ha descrito trombocitopenia y síndrome pseudogripal durante la pauta de tratamiento intermitente. Típicamente causa una coloración anaranjada de los fluidos corporales (esputo, orina, lágrimas, etc.) que se debe advertir al paciente ⁽³⁷⁾ ⁽⁴¹⁾.

2.2.2.3. Pirazinamida

Actúa principalmente sobre los microorganismos de división lenta y en medio ácido y por tanto sobre los bacilos residentes en los macrófagos. El mecanismo de acción no es del todo conocido, aunque podría consistir en la inhibición indirecta de la síntesis del ácido micólico, reducción del pH intracelular o la interrupción del transporte de membrana por el ácido pirazinoico protonado ⁽⁴²⁾.

Presenta una rápida absorción oral y amplia distribución por los órganos y tejidos así como por el líquido cefalorraquídeo, donde alcanza concentraciones parecidas a las plasmáticas. El metabolismo es hepático, mediante los procesos de hidrólisis (produciendo un metabolito activo) e hidroxilación. El tiempo de semivida es de 10 h, pudiendo ser superior en pacientes con insuficiencia renal. En las primeras 24 horas el 70 % del producto se elimina por la orina, en forma de metabolitos o como principio activo inalterado.

El principal efecto adverso de la pirazinamida es la hepatotoxicidad, que se relaciona con la dosis. Con el uso de dosis habituales (25 mg/kg) la frecuencia de hepatotoxicidad es inferior al 1 %. Es también causa frecuente de poliartralgias e hiperuricemia asintomática aunque en raras ocasiones requiere el ajuste de dosis o la suspensión del tratamiento.

Otros efectos adversos son las náuseas, anorexia o rash cutáneo⁽³⁷⁾ ⁽⁴³⁾.

2.2.2.4. Etambutol

Suprime la proliferación de los bacilos resistentes a isoniazida. Las resistencias al etambutol se desarrollan con mucha lentitud. Su mecanismo de acción radica en la alteración de la biosíntesis de la pared celular de los bacilos, a través de la inhibición de arabinosil transferasa III⁽⁴²⁾.

El etambutol presenta una rápida absorción por vía oral, en un 75 - 80 % de la dosis por el tracto gastrointestinal (TGI). Su absorción no se afecta sustancialmente por los alimentos. Su unión a proteínas plasmáticas es de un 20 - 30 %. Sufre metabolismo hepático parcial. Un 50 % del producto se elimina de forma inalterada por la orina en las primeras 24 h.

Puede ser removido con diálisis peritoneal y hemodiálisis ⁽⁴⁴⁾.

El principal efecto adverso del etambutol es la neuritis óptica retrobulbar con una disminución de la agudeza visual o una reducida discriminación de los colores que puede afectar a uno o los dos ojos. Se trata de un efecto relacionado con dosis diarias superiores a 15 mg/kg. Reacciones poco frecuentes: hiperuricemia, desorientación, cefalea, dolor abdominal, náusea y vómito. Raramente el etambutol puede producir reacciones cutáneas, trombocitopenia y neuritis periférica ⁽³⁷⁾.

2.2.2.5. Estreptomina

Fue el primer fármaco activo que se empleó para el tratamiento de la tuberculosis. La aparición de otros fármacos eficaces por vía oral y el tratamiento combinado permitieron reducir su

utilización. Es un aminoglucósido con actividad bactericida dependiente de la dosis. Su espectro, hacia las bacterias gram negativas, es más limitado comparando con otros aminoglucósidos; es particularmente activo frente a *M. tuberculosis*. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis proteica, uniéndose a los ribosomas 30S de la bacteria, con el fin de alterar la permeabilidad de la membrana celular ⁽⁴²⁾.

Su absorción es pobre por vía oral y buena por vía IM. Se une en un 36 % a proteínas plasmáticas y se distribuye en la mayoría de tejidos y fluidos, excepto el cerebro y tiene poca penetración intraocular. Se eliminan rápidamente por filtración glomerular, pequeñas cantidades se eliminan en la bilis y leche. No se metaboliza.

Las reacciones adversas más frecuentes son: ototoxicidad auditiva y vestibular, nefrotoxicidad, neuritis periférica, neurotoxicidad

(entumecimiento, hormigueo, contracciones musculares o convulsiones), eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia. Poco frecuentes: neuritis óptica, reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia. Raras: bloqueo neuromuscular ⁽⁴⁵⁾.

2.2.2.6. Kanamicina

Es un aminoglucósido con actividad bactericida. Su espectro es tan limitado como el de la estreptomina. Su mecanismo de acción es igual al de la estreptomina. Se absorbe mejor por vía IM que por la vía oral. Relativa difusión de la sangre al líquido cefalorraquídeo (LCR), aumenta sólo con inflamación. Se elimina completamente por el riñón por filtración glomerular ⁽⁴²⁾.

Entre las reacciones adversas más frecuentes, se tiene: nefrotoxicidad (poliuria, oliguria), neurotoxicidad (parestias,

convulsiones), ototoxicidad auditiva (hipoacusia) y vestibular (náuseas, vómitos, ataxia, inestabilidad a la marcha). Poco frecuentes: hipersensibilidad (mayormente cutánea como prurito, eritema, edema), algunas atribuidas a la presencia de bisulfito de sodio en las formulaciones parenterales. Raras: bloqueo neuromuscular (depresión respiratoria, debilidad muscular) ⁽⁴⁶⁾.

2.2.2.7. Capreomicina

Es un aminoglucósido con actividad bactericida. Su espectro abarca las especies de *Mycobacterium*. Consiste en cuatro componentes activos: capreomicinas IA, IB, IIA y IIB. Se tiene poca información acerca de su mecanismo de acción, es similar al de los otros aminoglucósidos, con la diferencia en el tipo de ribosomas al cual se une, el cual es la unidad 70S, que también es esencial para la supervivencia de la bacteria ⁽⁴⁷⁾.

Se administra por vía parenteral ya que por vía oral la absorción es despreciable. Se excreta principalmente por orina por filtración glomerular en forma inalterada, alcanzando 52 % en 12 horas. Se elimina por hemodiálisis.

Las reacciones adversas más frecuentes son: ototoxicidad (pérdida auditiva subclínica y pérdida clínica), tinnitus, cefalea, nefrotoxicidad, alcalosis, alteración electrolítica. Poco frecuentes: eosinofilia, leucocitosis y leucopenia, hipersensibilidad (urticaria, prurito, fotosensibilidad y prurito maculopapular). Raras: dolor, excesivo sangrado y absceso estéril en lugar de inyección, trombocitopenia, vértigo, bloqueo neuromuscular y apnea ⁽⁴²⁾ ⁽⁴⁸⁾.

2.2.2.8. Amikacina

Es un aminoglucósido semisintético derivado de la kanamicina A. Es bactericida y

tiene un espectro amplio. Su mecanismo de acción es el mismo de los demás aminoglucósidos.

Se absorbe pobremente desde el TGI, por lo que se administra por vía parenteral. Se distribuye ampliamente, con poca penetración al líquido cefalorraquídeo e intraocular, cruza la placenta y se concentra en cantidades significativas en el cordón umbilical y líquido amniótico. Poca unión a proteínas plasmáticas (hasta 11 %). No se metaboliza. Se excreta por filtración glomerular, pequeñas cantidades se excretan en bilis y leche materna ⁽⁴²⁾ ⁽⁴⁹⁾ ⁽⁵⁰⁾.

2.2.2.9. Moxifloxacino

Es una fluoroquinolona que posee actividad bactericida y un amplio espectro que fue aprobado en 1999 para infecciones del tracto respiratorio en adultos. Su mecanismo de acción

consiste en la inhibición de ambos tipos de topoisomerasas II (ADN girasa y topoisomerasa IV) que son enzimas necesarias para la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano ⁽⁵¹⁾.

Se absorbe rápidamente y casi completamente después de su administración y su biodisponibilidad es del 91 %. La unión a proteínas plasmáticas es de 40 - 42 %, independiente de la concentración del fármaco, se une principalmente a la albúmina. Sufre de una biotransformación de fase II, es excretado por vía renal y biliar/fecal como fármaco inalterado y en forma de sulfo compuesto y glucurónido.

En cuanto a las reacciones adversas, se han notificado casos de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET), convulsiones, diarrea asociada a

antibióticos y colitis asociada a antibióticos, incluyendo colitis pseudomembranosa y diarrea asociada a *Clostridium difficile*, intervalo QT prolongado, agranulocitosis, anemia hemolítica, pancitopenia, trombocitopenia, necrosis hepática, hepatitis, reacción de hipersensibilidad, ruptura de tendón, tendinitis, convulsiones, falla renal aguda y reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes. En el seguimiento de reacciones adversas entre 2006 y 2008 en las DISAs de Lima y Callao, de 1040 reportes de RAFAs, el 0,3 % era atribuido a moxifloxacino, donde se reportan artralgiás, reacciones dérmicas e intolerancia gástrica ⁽⁵¹⁾.

2.2.2.10. Levofloxacino

Es un agente antibacteriano sintético, perteneciente al grupo de las fluoroquinolonas y es el enantiómero S (-) de la molécula de ofloxacino. Posee actividad bactericida y un

amplio espectro. Su mecanismo de acción es la inhibición de la topoisomerasa IV y la ADN girasa, enzimas que intervienen en la replicación, transcripción, reparación y recombinación de ADN bacteriano.

Su absorción es de manera rápida y casi por completo, su biodisponibilidad es de 95 %, los alimentos afectan poco su absorción. El 30 - 40 % está unido a proteínas plasmáticas. Se metaboliza muy poco, siendo sus metabolitos el demetil-levofloxacino y el N-óxido de levofloxacino, los cuales conforman menos del 5 % de la dosis eliminada por orina.

Las reacciones adversas reportadas de mayor frecuencia fueron náuseas, diarreas y aumento de las enzimas hepáticas: transaminasa glutámica oxalacética (TGO), transaminasa glutámica pirúvica (TGP) y fosfatasa alcalina; seguidas de las de menor frecuencia, tales como

eosinofilia, reacciones de hipersensibilidad, insomnio, nerviosismo, cefalea, mareos, somnolencia, convulsiones, aumento de bilirrubina, prurito, rash, NET, SSJ, tendinitis, artralgias, astenia y síntomas extrapiramidales ⁽⁴²⁾ ₍₅₂₎.

2.2.2.11. Etionamida

Es un fármaco bacteriostático activa solo contra especies del género *Mycobacterium*. Su mecanismo de acción consiste en inhibir el crecimiento micobacterial a través de la inhibición de la actividad del producto del gen inhA, el enoil-ACP reductasa de sintetasa II de los ácidos grasos. Esta es la misma enzima que es inhibida por la isoniazida activada, por lo cual el fin de su mecanismo de acción es también la inhibición de los ácidos micólicos ⁽⁴²⁾.

Aproximadamente el 80 % de la dosis oral se absorbe rápidamente en el TGI. Se une al 30 % de las proteínas plasmáticas. Es extensamente biotransformada en el hígado a metabolitos activos e inactivos, donde se identifican seis. Menos del 1 % se elimina de manera inalterada.

Entre las reacciones adversas frecuentes, se tiene: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, sabor metálico, excesiva salivación, estomatitis y pérdida de peso. Las poco frecuentes: disturbios psiquiátricos, depresión mental, somnolencia, vértigo, cefalea, hipotensión postural, ictericia, debilidad muscular. Las raras: alopecia, ginecomastia, impotencia, menorragia, artralgia, acné, hipoglucemia, bocio, neuritis óptica, disturbios olfatorios, parestesia, alucinaciones, convulsiones, rash, fotosensibilidad, trombocitopenia y púrpura ⁽⁵³⁾.

2.2.2.12. Cicloserina

Es un fármaco obtenido del *Streptococcus orchidaceus*, con un amplio espectro. Además de *M. tuberculosis* también es activo frente a enterococos, *E. coli*, *Chlamydia*, especies de *Nocardia* y *S. aureus*. Es bacteriostático o bactericida de acuerdo a su concentración. Es un análogo de la D-alanina, por lo que su mecanismo de acción consiste en unirse a dos enzimas: la L-alanina racemasa, que forma D-alanina desde L-alanina, y la D-alanilalanina sintetasa, que incorpora la D-alanina al pentapéptido necesario para la formación de peptidoglucano y síntesis de la pared celular ⁽⁴²⁾
(54).

Entre el 70 - 90 % es absorbida desde el TGI. Ampliamente distribuida en tejidos y fluidos corporales tales como pulmón, cerebro espinal, líquido sinovial, bilis, esputo y tejido linfático. No

se une a proteínas plasmáticas. Alrededor del 50 % es excretado sin alteración en la orina.

Las reacciones adversas más frecuentes son: somnolencia, cefalea, torpeza e inestabilidad, vértigo, letargia, depresión, temblor, alucinaciones, psicosis, hiperreflexia, parestesia, amnesia, molestias gástricas. Poco frecuentes: neuritis periférica, elevación de transaminasas. Raras: hipersensibilidad, arritmia, rash, anemia megaloblástica, ideas suicidas, convulsiones, coma ⁽⁵⁵⁾.

2.2.2.13. Ácido para-amino salicílico (PAS)

Es un análogo estructural del ácido para-amino benzoico. Tiene un espectro exclusivo para *Mycobacterium tuberculosis*, además de ser bacteriostático. Posee dos mecanismos de acción, el primero consiste en la inhibición competitiva con el ácido para-amino benzoico,

como sustratos para la unión con la dihidropteroato sintetasa, enzima necesaria en el proceso de síntesis de ácido fólico; el segundo consiste en la posible inhibición de la síntesis de un componente de la pared celular, llamado micobactina, reduciendo de este modo la captación de hierro por *Mycobacterium tuberculosis*. Este hierro es vital para los procesos de metabolismo (ciclo de los ácidos tricarbóxicos) y forma parte de los citocromos y porfirinas de la bacteria; todos éstos hacen posible el crecimiento y su multiplicación ⁽⁵⁶⁾.

Es rápidamente absorbido por el TGI, y su biodisponibilidad excede el 90 %. Puede ser administrado con las comidas, lo que reduciría en gran medida la irritación gástrica. Su unión a proteínas va desde 50 - 73 %. Se metaboliza en el hígado, cuyo metabolito es N-acetil para-amino salicilato, una potencial hepatotoxina. El 77 % de

la dosis se excreta en orina y su eliminación disminuye en insuficiencia renal ⁽⁴²⁾.

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas fueron: náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, cefalea. Poco frecuentes: agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia, fiebre, bocio, hepatitis, ictericia, erupciones cutáneas, vasculitis, nefritis intersticial y síndrome semejante a lupus eritematoso, síndrome de mala absorción. Raras: hipersensibilidad, pancreatitis aguda, úlcera péptica o hemorragia gástrica, hipocalcemia, acidosis, albuminuria y anemia hemolítica ⁽⁵⁷⁾

2.2.2.14. Medicamentos con evidencia limitada

Son aquellos medicamentos considerados en el grupo cinco de los medicamentos antituberculosos que no están recomendados por la OMS para el uso rutinario en el tratamiento de

la TBC MDR, porque su contribución a la eficacia de los múltiples regímenes no está comprobada. A pesar de que han demostrado una actividad in vitro o en modelos animales, hay poca o ninguna evidencia de su eficacia en seres humanos para el tratamiento del TBC MDR. La mayoría de estos medicamentos son costosos, y en algunos casos requieren la administración intravenosa; sin embargo pueden ser utilizados en casos donde los regímenes con los medicamentos de los Grupos uno al cuatro no pueden ser utilizados. La utilización de estos medicamentos debe realizarse en consulta con un experto o grupo de expertos en el tratamiento de TB MDR. Si la situación requiere el uso de medicamentos del Grupo cinco, la OMS recomienda el uso de al menos dos fármacos del grupo, dado el limitado conocimiento de la eficacia ⁽⁵⁸⁾.

Amoxicilina/Ácido clavulánico: penicilina de amplio espectro, el cual posee cierta actividad

bactericida temprana. Un estudio in vitro demostró que posee una buena actividad al igual que la combinación meropenem/clavulanato en cepas de *M. tuberculosis* MDR ⁽⁵⁹⁾. Las reacciones adversas son diarrea, molestias abdominales, náuseas, vómitos y rash ⁽⁶⁰⁾.

Linezolid: es un agente antibacteriano sintético perteneciente a las oxazolidinonas, posee actividad in vitro frente a bacterias aeróbicas gram positivas y anaerobios. Según el Instituto Nacional de Salud (INS), no hay evidencia empírica de la eficacia de linezolid para la TBC XDR. Las reacción adversa más peligrosa es la mielotoxicidad, que se manifiesta como anemia severa; la trombocitopenia, náuseas, vómitos y polineuropatía fueron de menor gravedad ⁽⁶¹⁾ ⁽⁶²⁾.

Carbapenems: Estos medicamentos poseen un efecto bactericida y espectro bastante amplio. Tanto imipenem/cilastatina como meropenem han

demostrado actividad in vitro contra *M. tuberculosis*, pero con limitada experiencia clínica. Las reacciones adversas reportadas son diarrea, náuseas y vómitos; convulsiones cuando existe infección del sistema nervioso central ⁽⁶³⁾.

Tioridazina: La tioridazina es un producto genérico comercializado por diversas empresas farmacéuticas. Posee actividad in vitro tanto para las cepas de TBC MDR como las de XDR ⁽⁶⁴⁾. Un reporte de caso en el año 2012, en la ciudad de Lima, tuvo un tratamiento exitoso para TBC XDR con linezolid, moxifloxacino y tioridazina ⁽⁶⁵⁾. Las reacciones adversas frecuentes son acatisia, visión borrosa, efectos extrapiramidales, congestión nasal y disquinesia tardía.

Clofazimina: es un fármaco derivado del liquen, que está indicado para la lepra. Su uso se recomienda en combinación, pero su eficacia clínica no está bien establecida. Las reacciones

adversas frecuentes son ictiosis, sequedad de piel, pigmentación oscura de la piel, córnea, retina y orina; intolerancia gastrointestinal con anorexia, náuseas, vómitos, sequedad y ardor de ojos ⁽⁶⁰⁾.

Claritromicina: Es un antibiótico macrólido similar a la eritromicina y azitromicina. Los datos publicados para su uso en el tratamiento de la tuberculosis en humanos son escasos, aunque en algunas revisiones se aboga por su uso. Las reacciones adversas son generalmente moderadas y el medicamento es bien tolerado especialmente con las tabletas de liberación lenta. Los efectos adversos más comúnmente vistos son gastrointestinales (diarrea, vómitos, dolor abdominal y náusea), dolor de cabeza y rash ⁽⁶⁰⁾.

2.2.3. Farmacovigilancia

La OPS la define como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos ⁽⁶⁶⁾.

2.2.3.1. Objetivos

- Velar por el cuidado y seguridad de los pacientes en relación con el uso de medicinas y con todas las intervenciones médicas.
- Mejorar la salud pública y la seguridad en cuanto al uso de los medicamentos.
- Detectar los problemas relacionados con el uso de medicamentos y comunicar los hallazgos oportunamente.
- Contribuir con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los medicamentos, permitiendo prevenir los daños y maximizando los beneficios.

- Fomentar el uso de los medicamentos en forma segura, racional y más eficaz (incluida la efectividad en función del costo).
- Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en materia de Farmacovigilancia y su efectiva comunicación al público.

2.2.3.2. Métodos

Sistema de notificaciones espontáneas

Es el sistema más extendido internacionalmente para la dirección y cuantificación de las reacciones adversas. La notificación voluntaria tiene el papel de generar alarmas sobre la seguridad de medicamentos, a manera de sospecha a través de la hoja amarilla. En la hoja amarilla se suelen colocar aquellas sospechas de reacciones adversas a medicamentos que luego

serán corroboradas a través de la evaluación de la causalidad ⁽⁶⁷⁾ ⁽⁶⁸⁾.

Sistemas de Farmacovigilancia intensiva

Están basados en la recolección sistemática y detallada de datos sobre todos los efectos perjudiciales que pueden suponerse inducidos por medicamentos en determinados grupos de población. Estos se dividen en dos grupos ⁽⁶⁹⁾:

- a) Sistemas centrados en el medicamento:** en donde se recolecta información de todos los pacientes, de una población definida a quienes se les administra un determinado medicamento o grupo de medicamentos, con el objeto de registrar toda reacción adversa ya conocida, presunta o insospechada.

- b) Sistemas centrados en el paciente:** se basan en la elección de un grupo de pacientes y el

registro de todos los medicamentos que se les administran, así como de cualquier reacción adversa que se produzca ⁽⁷⁰⁾.

Estudios epidemiológicos

Su finalidad es comprobar una hipótesis, es decir, establecer una causalidad entre la presencia de reacciones adversas a medicamentos y su empleo. Estas son:

a) Estudios de casos y controles: la estrategia de casos y controles básicamente se identifican pacientes con una enfermedad determinada («casos») y se comparan con controles que son parecidos en otros aspectos, pero que no padecen la enfermedad. Se determinan las frecuencias de uso de fármacos en ambos grupos. Las asociaciones identificadas entre un fármaco y una enfermedad se estudian con detalle, con

el fin de determinar si se debe considerar o no una hipótesis de relación causal ⁽²²⁾.

b) Estudios de cohortes: en estos se identifican dos grupos de sujetos, uno expuesto al agente etiológico objeto de estudio (por ejemplo, usuarias de contraceptivos orales) y otro no expuesto a este agente (por ejemplo, mujeres que utilizan otros métodos de contracepción). Estos dos grupos son supervisados durante un tiempo (generalmente prolongado) y se registra la incidencia de diversas patologías. Después se comparan directamente las tasas de incidencia de cada una de las patologías con un interés específico ⁽⁷¹⁾.

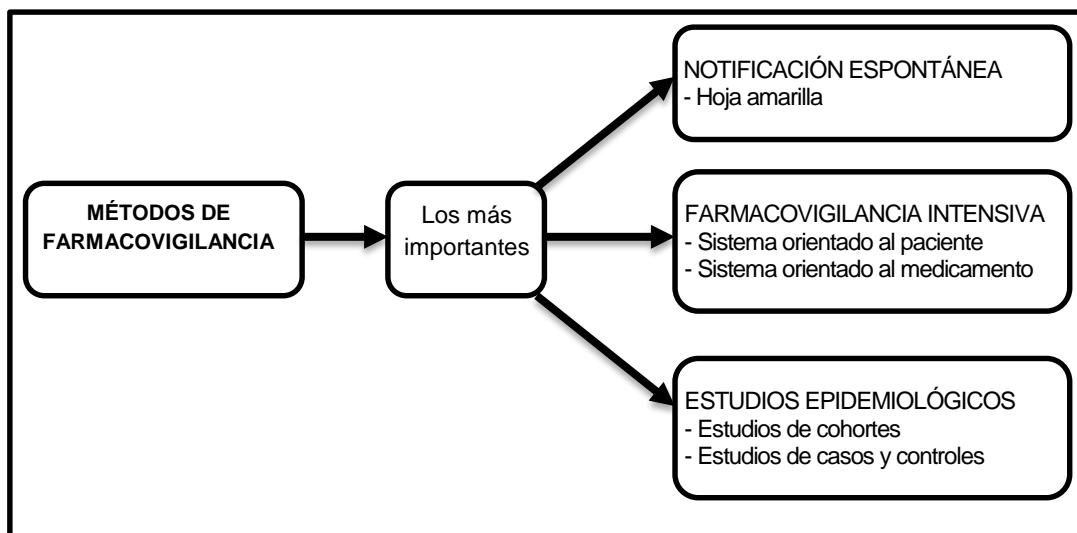


Gráfico N° 2. *Métodos de Farmacovigilancia considerados por la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica.*

Fuente: OPS. "Buenas Prácticas de Farmacovigilancia". 2011. (Red PARF Documento Técnico N° 5) 78 pág.

2.2.3.3. Farmacovigilancia en el Perú

La Farmacovigilancia se inicia en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en 1986, el cual funcionó como centro piloto nacional desde 1988. En el Instituto de Salud del Niño se implementó la Unidad de Farmacovigilancia en 1996, donde se emplea la notificación espontánea que se realiza en la mayoría de servicios del referido hospital. Más adelante otras instituciones

asistenciales de salud como el Hospital de la Fuerza Aérea del Perú, Sanidad de las Fuerzas Policiales y el Programa Nacional de Control de la Tuberculosis del Ministerio de Salud contribuyeron al desarrollo de esta actividad ⁽²¹⁾ ⁽⁷²⁾.

Perú está incorporado al Sistema Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, desde el año 2002, siendo el país 67, de un total de 125 países miembros oficiales y 28 países miembros asociados ⁽⁷³⁾.

Se cuenta con una base legal necesaria para establecer la Farmacovigilancia (Ley General de Salud N° 26842) (11). La Resolución Directoral N° 354-99-DG-DIGEMID aprueba el Sistema Peruano de Farmacovigilancia ⁽⁷⁴⁾.

2.2.4. Reacción adversa a medicamentos

La OMS define como Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) a: “cualquier efecto perjudicial e indeseado que se presente tras la administración de dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad” y considera que los términos “reacción adversa”, “efecto indeseable” y “enfermedad iatrogénica” son equivalentes ⁽²²⁾ ⁽⁷⁵⁾.

La *Food and Drug Administration* (FDA), para propósitos de reporte, define Evento Adverso grave (evento relacionado con los medicamentos o dispositivos médicos) como uno en que "la evolución de los pacientes es la muerte, la vida en peligro (riesgo real de morir), hospitalización (inicial o prolongada), discapacidad (significativa, persistente o permanente), anomalía congénita, o la intervención requerida para evitar el deterioro o daños permanentes" ⁽⁷⁶⁾.

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) define Reacción Adversa como

“cualquier reacción nociva no intencionada que aparece tras el uso de un medicamento o producto farmacéutico en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas” ⁽⁷⁷⁾.

Se estima que las RAM son consideradas como la sexta causa de muerte, en cuyos primeros lugares lo ocupan las cardiopatías, cáncer, accidentes cerebrovasculares, enfermedades respiratorias, accidentes y RAM ⁽⁷⁸⁾. En EEUU se tuvieron 2341 muertes relacionadas a RAM en un tiempo de 8 años ⁽⁷⁹⁾.

2.2.4.1. Clasificación de las RAM

Relacionadas al mecanismo de producción

Las RAM se producen tanto por mecanismos farmacocinéticos, también farmacodinámicos, farmacogenéticos (variación individual en la respuesta a medicamentos) y farmacogenómicos (efecto de la variabilidad

genética en respuesta a fármacos) ⁽⁸⁰⁾ ⁽⁸¹⁾, entre ellos tenemos:

a) Efectos colaterales: son los inherentes a la propia acción farmacológica del medicamento, pero cuya aparición resulta indeseable en un momento determinado a su aplicación.

b) Efectos secundarios: Son los que no se deben a la acción farmacológica principal sino a la consecuencia del efecto buscado.

c) Idiosincrasia: se presenta en algunos pacientes en forma infrecuente y se define como una sensibilidad peculiar a un producto determinado, motivada por la singular estructura de algún sistema enzimático. Se considera que es un fenómeno de base genética y que las respuestas idiosincráticas se deben a polimorfismos genéticos.

d) Hipersensibilidad: para su producción es necesaria la sensibilización previa del individuo y la mediación de algún mecanismo inmunitario; por lo tanto es necesaria la noción del contacto previo. Son reacciones dosis independiente y se clasifican en 4 grupos según Gell y Coombs ⁽⁸²⁾:

Tipo I, son reacciones de hipersensibilidad inmediata al alérgeno. Se libera histamina y produce desde eritemas hasta una reacción anafiláctica.

Tipo II, consisten en reacciones de fijación del complemento entre el antígeno y el anticuerpo presente en la superficie de algunas células. Algunos medicamentos al unirse a proteínas plasmáticas de la superficie celular conforman un antígeno completo para el cual se forman anticuerpos.

Tipo III, son reacciones de complejo inmunológico tóxico que ocurren cuando complejos antígeno-anticuerpo se depositan en órganos del tejido blanco. Produce glomerulonefritis, enfermedades del colágeno y vasculitis cutánea.

Tipo IV, resultan de una interacción directa entre un alérgeno (el medicamento) y linfocitos sensibilizados, produciendo la liberación de linfoquinas. La mayoría de casos de eczema y dermatitis por contacto son reacciones mediadas por células ⁽²²⁾.

Relacionadas a la gravedad

a) Leve: manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante y/o que no ameritan suspensión del tratamiento.

b) Moderado: manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento.

c) Grave: Las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos ⁽⁸³⁾
(84).

Relacionadas a la clasificación de Rawlins, Thompson y otros autores

Las reacciones del tipo A (del inglés *Augmented*) serían el resultado de una acción y un efecto farmacológico exagerados. Su aparición está relacionada con dosis o concentraciones

plasmáticas elevadas y predecibles y reproducibles y en gran parte prevenibles.

Las reacciones del tipo B (del inglés *Bizarre*) se deben a causas inmunológicas y farmacogenéticas. Su aparición no está relacionada con la dosis y no son predecibles ni reproducibles. Son difícilmente prevenibles salvo que se evite su uso en las poblaciones de mayor riesgo ⁽⁸⁵⁾ ⁽⁸⁶⁾.

Page y Colb adicionan los siguientes tipos:

Las reacciones del tipo C (del inglés *Continuous*) serían los asociados a tratamientos prolongados como por ejemplo la discinesia tardía por neurolepticos. Las reacciones del tipo D (del inglés *Delayed*) serían los retardados como la mutagénesis, inmunotoxicidad, carcinogénesis y teratogénesis ⁽⁸⁷⁾.

Edwards y Aronson adicionan un tipo más a esta clasificación:

Las reacciones de tipo E, (del inglés *End of treatment*) son las que se producen cuando cesa un tratamiento, conocido también como “efecto rebote”, es decir el síntoma por el que se había iniciado el tratamiento, al suspenderlo, aparece de forma más acentuada ⁽⁸⁶⁾. Las reacciones de tipo F, algunos autores asigna la letra F al término *Foreign*, definiendo este tipo de RAM como aquellos efectos causados por agentes ajenos al principio activo del medicamento (excipientes, impurezas o contaminantes).

Relacionadas al compromiso de órganos y sistemas

De acuerdo con la terminología de las reacciones adversas, se tiene una clasificación que está dada en la siguiente tabla: ⁽⁸⁸⁾

Tabla N° 4 Diferentes trastornos de los órganos y sistemas que puede causar una RAM.

Trastornos de la piel y apéndices	Trastornos de la frecuencia del ritmo cardíaco
Trastornos del sistema musculoesquelético	Trastornos vasculares (extracardíacos)
Trastornos del colágeno	Trastornos del sistema respiratorio
Trastornos del sistema nervioso central y periférico	Trastornos de los eritrocitos
Trastornos del sistema nervioso vegetativo	Trastornos de los leucocitos y de la VSE
Trastornos de la visión	Trastornos de las plaquetas, hemorragias y coagulación
Trastornos auditivos y vestibulares	Trastornos del sistema urinario
Trastornos de otros sentidos especiales	Trastornos de la reproducción, varones
Trastornos psiquiátricos	Trastornos de la reproducción, mujeres
Trastornos del sistema gastrointestinal	Trastornos fetales
Trastornos del sistema hepático y biliar	Trastornos neonatales y en la primera infancia
Trastornos del metabolismo y nutrición	Neoplasmas
Trastornos endocrinos	Trastornos generales de todo el organismo
Trastornos cardiovasculares, generales	Trastornos en el punto de aplicación
Trastornos mio-, endo-, pericardios y valvulares	Trastornos del mecanismo de resistencia

Fuente: Uppsala Monitoring Center. "Terminología de las reacciones adversas de la OMS-WHO-ART". 2012. 178 pág.

2.2.4.2. Factores predisponentes de RAM

Diferentes factores afectan el desarrollo de RAM en diferentes grados, algunos de esos factores tienen un efecto directo en las RAM, mientras que otros son insidiosos. La seriedad en la atención de esos factores resultará en la prevención o reducción de la ocurrencia de eventos no deseados que pudieron haber sido evitados si los profesionales de salud pasaran suficiente tiempo determinando con precisión esos problemas ⁽⁸⁹⁾. Entre estos factores podemos citarlos en la siguiente tabla:

Tabla N° 5 Factores predisponentes para una RAM

Factores relacionados al paciente	Factores sociales	Factores relacionados a la patología
Edad	Consumo de alcohol	Enfermedades concomitantes
Género	Raza y etnicidad	
Embarazo	Consumo de tabaco	
Desarrollo fetal	Factores relacionados al medicamento	
Categoría de aclaramiento de creatinina		
Alergias	Polifarmacia	
Peso y distribución de grasa corporal	Dosis y frecuencia	

Fuente: Saudi Pharmaceutical Journal. "Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article)". 2013. 12 pág.

2.2.4.3. Relación de causalidad

La valoración de la causalidad básicamente comprende la evaluación de la probabilidad de que la reacción adversa detectada, es producida por una medicación específica y por eso este es reconocido como una importante herramienta de la Farmacovigilancia. La necesidad de desarrollar una presunción estandarizada de la correlación a probabilidad de un caso reportado de una supuesta reacción adversa a un medicamento, fue

premeditado en una previsión de que en el futuro esto podría guiar hacia una capacidad de poder consistente y mímica de la causalidad, que es esencial para calcular la evaluación de la relación riesgo-beneficio de los medicamentos ⁽⁹⁰⁾.

En un intento por uniformizar la herramienta de la evaluación de la causalidad para el diagnóstico de las reacciones adversas a los medicamentos, se han desarrollado diversos métodos con diversos grados de complejidad ⁽²²⁾.

Estos métodos utilizan tres enfoques con sus ventajas y desventajas: el juicio de expertos, tiene la ventaja de ser más rápido ya que juega un rol mayor en la identificación y clasificación de las RAM, con la desventaja de que los expertos pueden tener contradicciones y ambigüedades; el método probabilístico, está basado en el teorema de Bayes y tiene la ventaja de ser aparentemente más sensible y tiene resultados con incasantes

probabilidades, pero con la desventaja de tener poca especificidad y de requerir datos específicos, como la incidencia específica de RAM, por lo tanto son complejos; y el método por algoritmos, los cuales tienen como ventaja ser más sencillos de usar ya que se componen de preguntas dicotómicas y una escala de puntaje, su desventaja es la incapacidad de determinar la causalidad de manera consistente, ya sea por la falta de atención a las variables de confusión como enfermedades concomitantes y falta descripción de la RAM⁽⁹⁰⁾.

En el Perú, se usa el método por algoritmos, aprobado por el Ministerio de Salud (MINSU)⁽⁸³⁾. Desde hace 3 décadas se han usado numerosos algoritmos para evaluar la causalidad, estos algoritmos están constituidos por un cuestionario que analiza sistemáticamente los diferentes factores que se deben evaluar para establecer una asociación causal entre los

medicamentos y las reacciones adversas observadas ⁽²²⁾, asimismo estos algoritmos son útiles para unificar criterios de diferentes evaluadores que trabajen en el mismo Centro de Farmacovigilancia o cuando deban intercambiar información con organismos similares, entre ellos tenemos el de Karch y Lasagna modificado por Naranjo, el cual categoriza las reacciones adversas en: Definida, Probable, Posible, Condicional e Improbable ⁽⁶⁶⁾ ⁽⁸³⁾ ⁽⁹¹⁾. Este algoritmo será usado en el presente trabajo.

2.2.4.4. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA)

Las RAFA son frecuentes debido a los efectos combinados de dos o más fármacos usados simultáneamente. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir incluso en más de un agente. La incidencia de RAFA es alta en pacientes ancianos, quienes son más propensos

a tener enfermedades intercurrentes y una baja masa corporal magra que los pacientes jóvenes⁽⁹²⁾.

Las RAFA no deben ser consideradas, necesariamente, una indicación para interrumpir el tratamiento. Estas se pueden manejar, por lo general, sin perjudicar el tratamiento. El manejo eficaz de una reacción adversa implica su identificación oportuna y tratamiento adecuado⁽⁹³⁾.

RAFA gastrointestinales

Las reacciones adversas gastrointestinales son comunes, principalmente en las primeras semanas del tratamiento. La mayoría de drogas antituberculosas pueden causar síntomas gastrointestinales, son más frecuentes en los fármacos de segunda línea: náuseas/vómitos (32 %), diarrea (21 %), dolor abdominal (11 %),

anorexia (9 %) y gastritis (8 %). Además estos pueden manifestarse por dispepsia y alteraciones en el gusto. En algunos pacientes, pueden corregirse con dar la medicación después de las comidas o fraccionar la toma en dos veces, y en general con tratamiento sintomático ⁽⁹⁴⁾.

La etionamida tiende a causar más síntomas gastrointestinales superiores como náuseas y vómitos, además del sabor metálico. Estas RAFA están relacionadas con el incremento de la dosis. El ácido para-aminosalicílico tiene más síntomas gastrointestinales inferiores, como calambres abdominales y diarrea, aunque a menudo se superponen; la intolerancia gástrica por la toma de PAS es la RAFA más frecuente. Las fluoroquinolonas también pueden presentar síntomas gastrointestinales como náuseas y distensión abdominal de uno a 5 % ⁽⁶³⁾ ⁽⁹⁵⁾.

RAFA hepática

El hígado es un órgano central en el metabolismo y detoxificación, y en consecuencia es vulnerable a la injuria. La injuria hepática inducida por drogas se define como la aparición de síntomas y la alteración en las pruebas de función hepática basales (TGO y TGP) y que tiene una evidente relación causa - efecto. La frecuencia de hepatotoxicidad varía del cinco al 33 %⁽⁹⁵⁾.

A la hepatotoxicidad se le considera como una RAFA de mayor importancia en la terapia antituberculosa, ya que es la principal reacción adversa al esquema de tratamiento de TBC sensible (primer esquema). La hepatotoxicidad se le atribuye a la isoniazida, rifampicina y pirazinamida. Con una adicional elevación de la bilirrubina y fosfatasa alcalina, la rifampicina sería el causante más probable; si el daño es predominantemente por transaminasas, pirazinamida e isoniazida serían los más

probables causantes del daño. Raramente las fluoroquinolonas pueden causar hepatotoxicidad (92) (63).

RAFA dermatológicas

En el curso del tratamiento antituberculosis se pueden observar diferentes cambios en la coloración de la piel desde lesiones de carácter benigno hasta reacciones severas. Las reacciones adversas más comunes son prurito, rash maculopapular, urticaria y ulceraciones bulosas. Las RAFA dérmicas generalmente son producidas por una sola droga, de manera infrecuente los pacientes son alérgicos a tres o cuatro fármacos de un esquema. Los tipos de RAFA dérmica se detallan en la siguiente tabla (95):

Tabla N° 6 Formas clínicas de RAFA dérmicas y medicamentos asociados.

Formas clínicas	Concepto	Fármacos relacionados
Rash morbiliforme	El más frecuente. Es un rash maculopapular que aparece hasta 14 días de iniciada la terapia.	Casi con cualquier fármaco. Esencialmente pirazinamida, rifampicina y aminoglucósidos.
Prurito sin rash	Enrojecimiento que compromete la región facial y el cuero cabelludo.	Habitualmente debido a rifampicina y pirazinamida.
Erupciones acneiformes	Pústulas foliculares, sin comedones.	Frecuentemente con isoniazida, etionamida y rifampicina.
Eritrodermias desfoliativas	Reacción generalizada con lesiones escamosas uniformes y descamativas.	Se describe con isoniazida, rifampicina y estreptomicina.
Fototoxicidad	Un tipo de reacción de fotosensibilidad.	Puede presentarse con pirazinamida, clofazimina y fluoroquinolonas.
Lesiones liquenoides	Pápulas violáceas, aplanadas y pruriginosas producidas por infiltración eosinofílica.	Etambutol, isoniazida, aminoglucósidos y cicloserina.
Hiperpigmentación	Coloración marrón rojiza en zonas expuestas a la luz solar.	Clásicamente con clofazimina y casualmente con pirazinamida.
Urticaria y/o angioedema	La segunda más frecuente. Consiste en habones; el angioedema tiene áreas más extensas.	Cualquier fármaco, son frecuentes: los cuatro fármacos de primera línea, etionamida y fluoroquinolonas.

Fuente: Sociedad Peruana de Neumología. "Manual de manejo de reacciones adversas a fármacos antituberculosis", 82 pág.

RAFA neurológicas

a) Neuropatía periférica: es un término general para referirse a desórdenes que afectan los nervios periféricos. El sistema nervioso periférico consiste en neuronas motoras, sensitivas y autonómicas que se extienden por fuera del SNC. La deficiencia de vitamina B6 causada por fármacos como la isoniazida y cicloserina se asocia con neuropatía periférica. La estreptomina, etionamida y linezolid también están implicados en la neuropatía periférica. Las fluoroquinolonas y el etambutol tienen una asociación infrecuente con la neuropatía ⁽⁶³⁾ ⁽⁹⁵⁾.

b) Convulsiones: son diagnosticadas sobre bases clínicas. Se clasifican en parciales y generalizadas. En un estudio de pacientes con TBC MDR se tuvo convulsiones en el 4 % de los pacientes, atribuidos principalmente a

cicloserina. También las fluoroquinolonas, linezolid, isoniazida e imipenem han sido asociadas a convulsiones.

c) Cefalea: durante los meses iniciales de terapia ocurren migrañas o cefaleas en racimo. La relación con la terapia no es clara. El estrés psicosocial frecuentemente contribuye a la severidad de los síntomas de dolor de cabeza. Pueden ser provocados por cicloserina, así como confusión, depresión y cambios de conducta. La cefalea es una manifestación de toxicidad a nivel de SNC, dentro del cual también se incluyen somnolencia, problemas en la concentración, irritabilidad, insomnio y agitación ⁽⁶³⁾ ⁽⁹⁵⁾.

RAFA psiquiátricas

La depresión es un grupo heterogéneo de trastornos afectivos, este posee una causa

multifactorial, dentro del cual un factor importante es la consecuencia de uso de medicamentos.

Los fármacos antituberculosis desencadenantes asociados vendrían a ser, según un estudio de cohorte, cicloserina, isoniazida, etionamida, etambutol y fluoroquinolonas. Además de la depresión, se tuvo incidencias de psicosis (12 %) y ansiedad (12 %). Las manifestaciones severas, incluyen alucinaciones, ansiedad, depresión, euforia, alteraciones del comportamiento, ideas suicidas u homicidas; cuya ocurrencia reportada es de 9,7 a 50 % en aquellos que usan cicloserina ⁽⁶³⁾ ⁽⁹⁵⁾.

RAFA hematológicas

Los medicamentos antituberculosis tienen efectos hematológicos significativos, los cuales son poco frecuentes, ya que poseen un 2,5 %, según algunos estudios. Se debe tener en cuenta

si existen comorbilidades que dificulten la causa de una anemia, tales como la TBC localizada en el TGI, que puede causar anemia debido a la pérdida sanguínea; la enfermedad pulmonar asociada a hemoptisis puede también resultar en una significativa anemia.

Las causas más comunes de anormalidades hematológicas están relacionadas a isoniazida, rifampicina y linezolid. En el caso de anemia sideroblástica, se le asocia con isoniazida, cicloserina y pirazinamida. En la anemia megaloblástica puede ser producida por PAS; en la anemia hemolítica, PAS y rifampicina. En la neutropenia, se ha reportado como consecuencia de PAS, isoniazida, rifampicina y estreptomina. Para la trombocitopenia, que es una complicación de la terapia antituberculosis, la rifampicina es la más conocida causa ⁽⁶³⁾ ⁽⁹⁵⁾.

RAFA nefrológicas

El uso de aminoglucósidos está limitado por la nefrotoxicidad que producen. La toxicidad se relaciona con la cantidad total de fármaco administrado y concentraciones plasmáticas constantes por encima de un nivel crítico. El riesgo de nefrotoxicidad se manifiesta en el 15 % de los pacientes con tratamiento para micobacterias.

Los aminoglucósidos y la capreomicina inducen hiperaldosteronismo secundario lo cual genera pérdida urinaria de potasio y magnesio. El etambutol genera nefritis intersticial y lesiones tubulares. La insuficiencia renal aguda es producida de manera infrecuente por la rifampicina, cuya lesión típica es la nefritis intersticial; el ciprofloxacino, también lo genera ⁽⁶³⁾
(95).

RAFA músculo-esqueléticas

a) Artritis/Artralgias: son dos tipos, el primero está caracterizado por dolor e inflamación en articulaciones, con leve intensidad y asociada a pirazinamida, etambutol, isoniazida, fluoroquinolonas y rifampicina. Están relacionados con la dosis. El segundo tipo o artritis gotosa, se caracteriza por dolor, hipersensibilidad y aumento de volumen en zonas articulares, con severa intensidad, asociada a pirazinamida y en menor frecuencia a etambutol.

b) Hiperuricemia: es frecuente durante el tratamiento con pirazinamida, pero este desencadena una crisis gotosa teniendo una historia previa de gota. También se asocia con el empleo de etambutol.

c) Mialgias: generalmente disminuyen conforme pasa el tratamiento, están asociadas a rifampicina, fluoroquinolonas e isoniazida. Las mialgias y artralgias pueden constituir parte del síndrome pseudogripal. Las fluoroquinolonas pueden producir miopatías en cuádriceps, bíceps, tríceps y músculos del hombro manifestándose como debilidad y dolor intenso.

d) Tendinitis y ruptura del tendón de Aquiles: en general asociado con fluoroquinolonas y factores como pacientes de edad avanzada, diabéticos, en corticoterapia y pacientes que inicien actividad física. La isoniazida puede producir capsulitis escápulohumeral y elevación de anticuerpos antinucleares (inmunoglobulinas que reconocen componentes celulares y nucleares, que en altas cantidades, indicarían trastornos inmunológicos como lupus eritematoso

sistémico), los cuales se encuentran en un 20 % de pacientes tratados con este fármaco. El síndrome del hombro congelado está relacionado con etionamida ⁽⁶³⁾ ⁽⁹⁵⁾.

Ototoxicidad

Es la tendencia de ciertos agentes terapéuticos de causar deterioro funcional y degeneración tisular del oído interno. Se presenta por dosis acumulativas de aminoglucósidos y capreomicina que dañan la función vestibular y auditiva.

El vértigo es el síntoma cardinal de disfunción vestibular, otro síntoma es tinnitus subjetivo, que es la percepción falsa de un sonido. La toxicidad vestibular es frecuentemente no reversible. La sordera es un efecto directo de los aminoglucósidos debido a la toxicidad al VIII nervio del par craneal ⁽⁶³⁾ ⁽⁹⁵⁾.

Toxicidad oftálmica

Esta toxicidad se ve reflejada en la neuritis retrobulbar, que es la RAFA oftálmica frecuente cuyo causante es el etambutol. Esta reacción es dependiente de la dosis administrada. La isoniazida y etionamida también han sido reportados como causantes, aunque con una frecuencia mucho menor⁽⁹⁵⁾.

RAFA severas

Las reacciones sistémicas son raras y potencialmente graves que comprometen la vida del paciente. La anafilaxia es rara con medicamentos antituberculosos y se presenta a los minutos de la administración, luego el paciente sufre de compromiso en las vías respiratorias, broncoespasmo, angioedema, prurito, shock y urticaria.

Otras formas de reacciones con toxicidad sistémicas son, el SSJ, que se manifiesta por fiebre alta, urticaria extensa y compromiso de membranas mucosas. En caso de haber un desprendimiento dérmico extenso y mayores manifestaciones sistémicas, se está hablando de NET. Ambas entidades poseen una mortalidad importante (5 y 30 %) por lo que requieren atención inmediata. Se han descrito estas patologías con el uso de isoniazida, rifampicina, etambutol, estreptomicina, ofloxacino y cicloserina; los fármacos antituberculosis son los principales causantes, junto a la fenitoína, de SSJ y NET ⁽⁹⁵⁾.

También existe el síndrome de hipersensibilidad o Síndrome DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), el cual es una reacción idiosincrática caracterizada con rash morbiliforme con fiebre, eosinofilia marcada, adenopatías y compromiso visceral; la

mortalidad puede ser bastante alta (40 %), si tuviera compromiso hepático. Los fármacos relacionados comúnmente son rifampicina, isoniazida, etambutol; también se han relacionado aminoglucósidos, cicloserina y PAS ⁽⁶³⁾.

RAFA misceláneas

a) Hipotiroidismo: es un efecto tardío provocado por el PAS y la etionamida. El uso de estos agentes de manera simultánea puede producir hipotiroidismo cerca del 10 % de los pacientes. También existen reportes de que la rifampicina podría producirlo.

b) Prolongación del intervalo QT: esta RAFA se le atribuye en gran medida a la bedaquilina, un nuevo fármaco contra la TBC. El moxifloxacino también puede prolongar el intervalo QT del electrocardiograma.

c) Síndrome pseudogripal: denominado también *flu-like*, que consiste en episodios de fiebre asociada a cefalea, artralgias y mialgias. Típicamente el síndrome se desarrolla después de varios meses de terapia y es común en la fase intermitente. Esta RAFA se le atribuye a la rifampicina en dosis elevadas.

d) Alteración de la glicemia: las fluoroquinolonas están asociadas a hiperglicemia e hipoglicemia en pacientes ancianos y diabéticos. Varios casos de hipoglicemia fueron reportados debido a linezolid.

e) Ginecomastia: relacionado a la etionamida, especialmente en varones. La galactorrea también ha sido reportada ⁽⁶³⁾ ⁽⁹⁵⁾.

2.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

ASIS Tacna: El Análisis de Situación de Salud de la región Tacna, es un documento informativo de estadísticas sobre la interacción de múltiples factores sociales, económicos, políticos, culturales, biológicos, psicológicos y ambientales, con la salud pública.

DEMID: La Dirección Ejecutiva de Medicamentos, Insumos y Drogas, es una institución descentralizada que forma parte de la DIGEMID, cumpliendo sus mismos objetivos.

DIGEMID: La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, órgano de línea del Ministerio de Salud, es una institución técnico normativa que tiene como objetivo fundamental que la población tenga medicamentos seguros, eficaces y de calidad y que estos sean usados racionalmente.

DIRESA Tacna: La Dirección Regional de Salud, es la entidad reguladora cuyo objetivo es la dirección y coordinación de actividades técnico-administrativas de alto nivel de responsabilidad en programas de línea asignados al Área de competencia del Ministerio de Salud y Gobierno Regional de Tacna.

Esquema de tratamiento: es el conjunto de medicamentos usados para lograr el éxito en la farmacoterapia del paciente para una patología determinada.

Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis: es el órgano técnico normativo dependiente de la Dirección General de Salud de la Personas, responsable de establecer la doctrina, normas y procedimientos para el control de la tuberculosis en el Perú.

Ministerio de Salud del Perú: El MINSA es el sector del Poder Ejecutivo encargado del área de salud, cuya misión es proteger la dignidad personal, promoviendo la salud, previniendo las enfermedades y garantizando la atención integral de salud de todos los habitantes del país.

Problema relacionado por medicamentos: Los PRM son problemas de salud, derivados de la farmacoterapia, que producidos por diversas causas, conducen al fallo del objetivo terapéutico.

Pruebas de sensibilidad a medicamentos antituberculosis: las PS son ensayos *in vitro* que sirven para detectar la resistencia a medicamentos antituberculosis. Se denominan PS directas cuando se realizan a partir de las muestras clínicas; y PS indirectas cuando requieren cultivo para aislar la micobacteria.

Reacción adversa a fármacos antituberculosis: cualquier efecto perjudicial e indeseado que se presente tras la administración de dosis normales de fármacos antituberculosis en el hombre para el tratamiento de la TBC.

Reacción adversa a medicamentos: cualquier efecto perjudicial e indeseado que se presente tras la administración de dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad.

Reto de fármacos: consiste en reintroducir al paciente los fármacos antituberculosis después de experimentar una RAFA, con el fin de lograr una desensibilización gradual a estos medicamentos necesarios para su farmacoterapia.

Síndrome DRESS: iniciales en inglés de la erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos, se caracteriza por fiebre, exantema, adenopatías, alteraciones hematológicas y afectación visceral. Este síndrome es una reacción adversa medicamentosa grave.

TGO: la transaminasa glutámica oxalacética o aspartato aminotransferasa es una enzima con gran concentración en el corazón, hígado y músculos. Cuando hay una lesión en estos órganos la enzima es liberada a la sangre y aparece elevada en el análisis.

TGP: la transaminasa glutámica pirúvica o alanina aminotransferasa es una enzima con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos. Cuando hay una lesión de estos órganos la enzima es liberada a la sangre y aparece elevada en los análisis. Es más específica para el hígado que la TGO.

Tuberculosis: enfermedad infecciosa, provocada por el *Mycobacterium tuberculosis*, que se transmite a través del aire y

que se caracteriza por la formación de tubérculos o nódulos en los tejidos infectados.

Tuberculosis multidrogo resistente: la TBC MDR es aquella patología en donde el *Mycobacterium tuberculosis* presenta resistencia a la isoniazida y rifampicina en la prueba de sensibilidad a fármacos antituberculosis.

Tuberculosis extensamente resistente: la TBC XDR es la patología en la cual el *Mycobacterium tuberculosis* presenta resistencia demostrada por lo menos a la isoniazida, rifampicina, una fluoroquinolona y un fármaco parenteral de segunda línea.

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1. TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

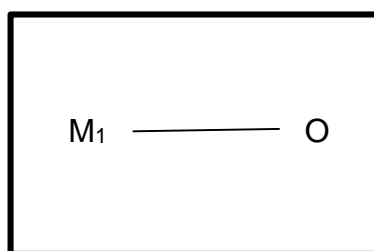
3.1.1. Tipo de investigación

El presente estudio se clasifica, según la intervención del investigador, es observacional; no experimental porque no se realizará manipulación de las variables. Según la planificación de la toma de datos, es retrospectivo, debido a que los datos se recogen donde el investigador no tuvo participación. Según el número de ocasiones en que se miden las variables de estudio, es transversal, porque se miden en una sola ocasión. Según el número de variables es descriptivo, porque es univariado.

3.1.2. Diseño de investigación

Es un estudio epidemiológico descriptivo, mediante frecuencias se estudiará la morbimortalidad. Se considera una investigación descriptiva simple.

Esquema:



Dónde:

M1: muestra 1, con quien(es) se va a realizar el estudio.

O: información (observaciones)

3.1.3. Nivel de investigación

Descriptiva, dado que el presente trabajo no manipula variables, sino las va detallando y analizando, y pretende obtener la prevalencia de RAFAs.

3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

3.2.1. Población

Constituida por todas los casos de personas diagnosticadas con TBC, sin importar el tipo o localización en el organismo, desde enero 2013 a junio 2016, que asisten al programa de control de tuberculosis en los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna. De acuerdo con la información de la ESNPCT fueron un total de 895 casos de tuberculosis.

3.2.2. Muestra

Para fines del presente trabajo, se hizo un muestreo no probabilístico, a conveniencia del investigador. El total de reportes de RAFAs obtenidos fue de 59.

3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

La observación: la cual permite seleccionar los datos que son de utilidad para esta investigación.

La técnica documental: esta permite recoger información para realizar el marco teórico y hacer una evaluación del reporte de sospecha de reacciones adversas a fármacos antituberculosis (RAFAs).

3.4. MATERIALES Y/O INSTRUMENTOS

3.4.1. Materiales

Hojas recogidas de reporte de sospecha de reacción adversa a fármacos antituberculosos: contienen datos de los pacientes y las reacciones adversas, esta información forma parte del registro de los indicadores de Farmacovigilancia pertenecientes al Equipo

de Acceso y Uso Racional de Medicamentos, de la DEMID Tacna.

Fichas de la evaluación de la relación de causalidad recogidas: en estos formatos se registran las puntuaciones obtenidas en cada apartado, así como la puntuación final por cada reporte de sospecha de RAFA. Esta información se encuentra en la DEMID Tacna.

Instructivo para el algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos (RAM) - Anexo 4: Es una guía para poder dar un puntaje determinado a la relación de causalidad y conocer detalles de la RAM, donde se observan los factores: secuencia temporal, conocimiento previo, efecto de retirada de fármaco, reexposición al fármaco, existencia de causas alternativas, factores contribuyentes y exploraciones complementarias.

Diccionario de Terminología de las Reacciones Adversas (WHO ART): contiene la clasificación de las

reacciones adversas a medicamentos por órganos y sistemas, así como por orden alfabético.

Material bibliográfico: el cual se obtiene de bases de datos científicas tales como *Pubmed*, *Scopus*, *Medline*, Google académico, BVS, Scielo. Además se cuenta con monografías de los fármacos implicados proporcionados por la DIGEMID, Guías de Práctica Clínica, *Meyler's Side Effects of Drugs* y textos relacionados.

3.4.2. Instrumentos

a) **Formato de reporte de sospecha de reacciones adversas a fármacos antituberculosis (Hoja amarilla) – Anexo 2.** Esta ficha contiene datos del establecimiento de salud, datos del paciente, reacción adversa a fármacos antituberculosis (RAFA), fármacos antituberculosis, enfermedades concomitantes, medicamentos concomitantes, manejo de la RAFA, desenlace de la RAFA, gravedad de la RAFA,

consecuencia de la RAFA, observaciones y datos del notificador.

b) Ficha de evaluación de la relación de causalidad de una Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) –

Anexo 3: Es un cuadro en el cual se colocan los datos obtenidos de la relación de causalidad, que está basado en el algoritmo de Karch y Lasagne modificado por Naranjo. Contiene las puntuaciones dadas por el Responsable de Farmacovigilancia para cada factor, así como la valoración de la gravedad, medicamentos sospechosos y nombre de la RAFA.

3.5. PROCESAMIENTO DE DATOS

La recogida de los datos obtenidos se hizo en un formato de recolección establecido en *Microsoft Excel 2010*, basado en los instrumentos a usar y se exportó a una base de datos en el mismo programa. La técnica estadística que se utilizó para el análisis de

los datos fue el análisis estadístico descriptivo el que permitió hacer cuadros y gráficos para representar las reacciones adversas.



Gráfico N° 3. *Procesamiento de datos esquematizado*

Fuente: “Reacciones adversas a fármacos en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente” (adaptación), 2013. 79 pág.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

El objetivo principal fue determinar la prevalencia de RAFAs, la cual se mostrará con una tabla y gráfico. El primer objetivo secundario está relacionado con las características tales como establecimientos de salud, edad, sexo y RAFAs por persona. El segundo, se enfoca en los fármacos prescritos y sospechosos relacionados con la RAFA. El tercer objetivo consiste en la clasificación de las RAFAs según gravedad, parte del cuerpo afectado; el cuarto, se relaciona con la categoría de causalidad de las RAFAs y el quinto detalla la frecuencia de notificadores de RAFAs, todo ello mostrados en tablas y gráficos.

Para el cálculo de la prevalencia, se usó la fórmula:

$$P = \frac{\text{numero de reportes de RAFAs}}{\text{pacientes con TBC}} \times 100 \% = \frac{59}{895} \times 100 \% = 6,60 \%$$

Dónde: P = prevalencia

TABLA N° 7. Prevalencia de reportes de RAFAs en los establecimientos de la DIRESA Tacna, enero 2013 – junio 2016

Reportes de RAFAs	Pacientes con TBC	Prevalencia (%)
59	895	6,60

Fuente. Reportes de sospecha de RAFAs procedentes de la DIRESA Tacna.

Interpretación: Mediante la aplicación de la fórmula se calculó la prevalencia de RAFAs, usando la cantidad de reportes de RAFAs encontrados (59 reportes) y número de pacientes diagnosticados con TBC entre enero 2013 – junio 2016 (895 casos), dando un 6,6 % de prevalencia de reportes de RAFAs.

TABLA N° 8. Frecuencia de RAFAs en los establecimientos de la
DIRESA Tacna, enero 2013 - junio 2016

RAFA	SEXO		FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
	H	M		
1 Cefalea	6	7	13	12,26
2 Erupción cutánea	6	6	12	11,32
3 Prurito	6	5	11	10,38
4 Elevación de transaminasas	3	7	10	9,43
5 Náuseas	4	5	9	8,49
6 Gastritis	4	4	8	7,55
7 Síndrome pseudogripal	3	2	5	4,72
8 Dispepsia	2	3	5	4,72
9 Vómitos	2	2	4	3,77
10 Dolor abdominal	2	2	4	3,77
11 Erupción maculopapular	2	2	4	3,77
12 Insomnio	1	1	2	1,89
13 Somnolencia	2	0	2	1,89
14 Vértigo	0	2	2	1,89
15 Artralgia	0	1	1	0,94
16 Calambres	0	1	1	0,94
17 Fiebre	0	1	1	0,94
18 Resfriado	1	0	1	0,94
19 Tos	0	1	1	0,94
20 Bilirrubina aumentada	0	1	1	0,94
21 Eritema multiforme	0	1	1	0,94
22 Mialgia	1	0	1	0,94
23 Agitación	1	0	1	0,94
24 Malestar general	1	0	1	0,94
25 Urticaria	1	0	1	0,94
26 Eosinofilia	1	0	1	0,94
27 Ictericia	1	0	1	0,94
28 Otalgia	0	1	1	0,94
29 Trombocitopenia	1	0	1	0,94
Total	51	55	106	100,00

Fuente. Reportes de sospecha de RAFAs procedentes de la DIRESA Tacna.

Interpretación: En la tabla 8 se observó 29 RAFAs distintas, con una frecuencia total de 106 RAFAs, donde la cefalea (12,26 %), seguido de la erupción cutánea o rash (11,32 %), prurito (11,32 %) y elevación de transaminasas (9,43 %), fueron las RAFAs más frecuentes.

Cabe destacar que también se halló la frecuencia de RAFAs según el sexo, siendo el resultado mayor en mujeres (51,89 %) frente a hombres (48,11 %), esta diferencia resulta ser poco relevante.

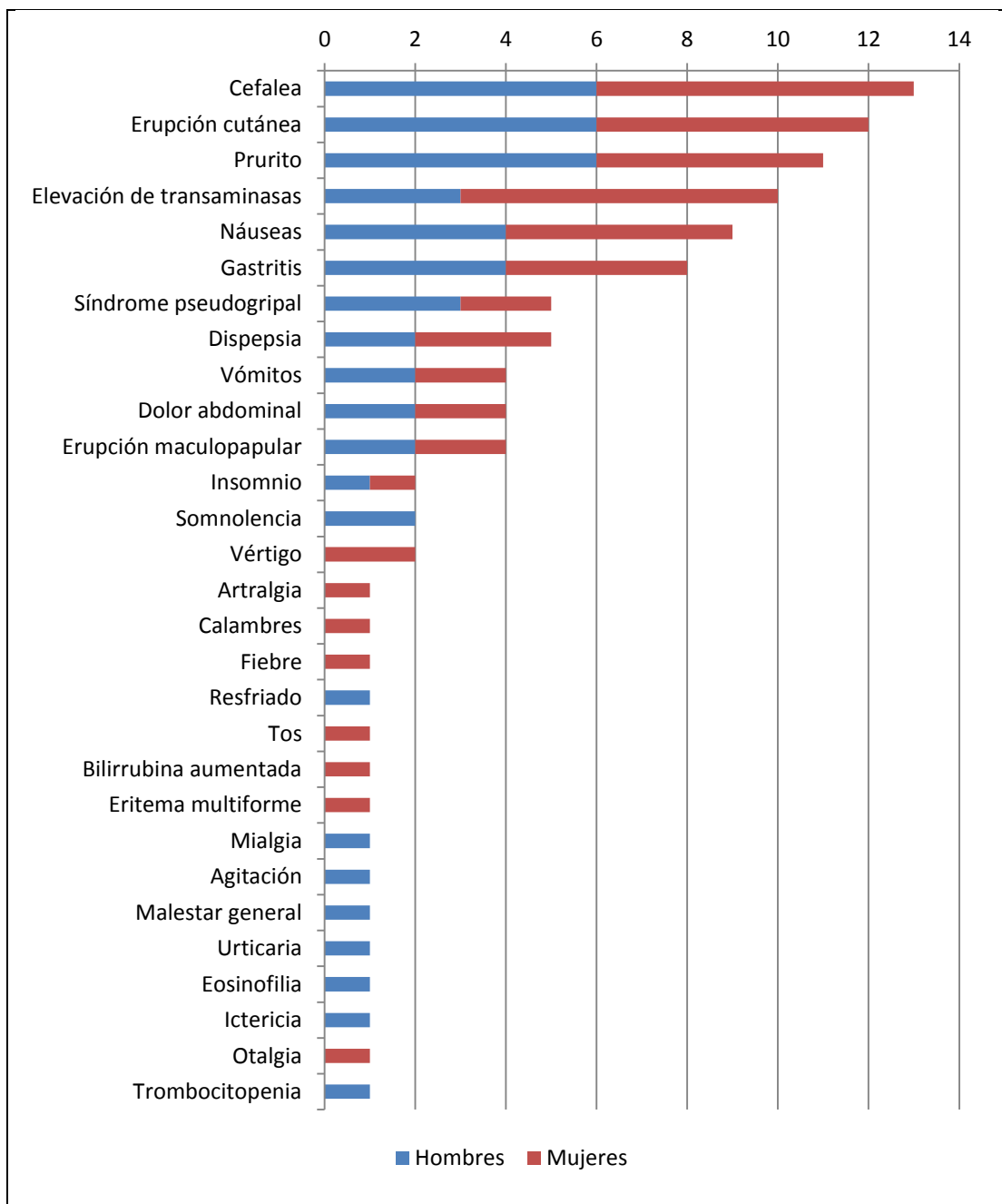


Gráfico N° 4. Frecuencia de RAFAs en los establecimientos de la DIRESA Tacna 2013 – junio 2016.

Fuente: Tabla N° 8.

TABLA N° 9. Establecimientos de salud donde se notificaron las RAFAs por años

EESS	2013	2014	2015	2016 (Junio)	TOTAL	Porcentaje (%)
Hospital H. Unanue	0	4	11	7	22	37,29
C.S. La Esperanza	0	13	0	0	13	22,03
C.S. Ciudad Nueva	0	3	4	0	7	11,86
P.S. 5 de noviembre	0	4	1	0	5	8,47
P.S. Higuera	0	3	0	0	3	5,08
P.S. Ancomarca	0	2	0	0	2	3,39
P.S. Las Begonias	0	1	1	0	2	3,39
C.S. Leoncio Prado	0	0	0	1	1	1,69
C.S. Pocollay	0	0	1	0	1	1,69
P.S. Aricota	0	1	0	0	1	1,69
P.S. Cono norte	0	0	1	0	1	1,69
P.S. Vista Alegre	0	1	0	0	1	1,69
Total reportes	0	32	19	8	59	100,00

Fuente: Reportes de sospecha de RAFAs procedentes de la DIRESA Tacna.

Interpretación: En la tabla 9, se muestran los establecimientos de salud en los cuales se reportaron las RAFAs en los pacientes, en el cual, el de mayor frecuencia fue el Hospital Hipólito Unanue de Tacna (HHUT) con 22 reportes (37,29 %), seguido del Centro de Salud La Esperanza con 13 reportes (22,03 %). Respecto a las notificaciones y año, el 2013 no hubo notificaciones (0 %), el 2014 fueron 32 (54,24 %), el 2015 fueron 19 (32,20 %) y hasta junio de 2016, se tuvo ocho (13,56 %).

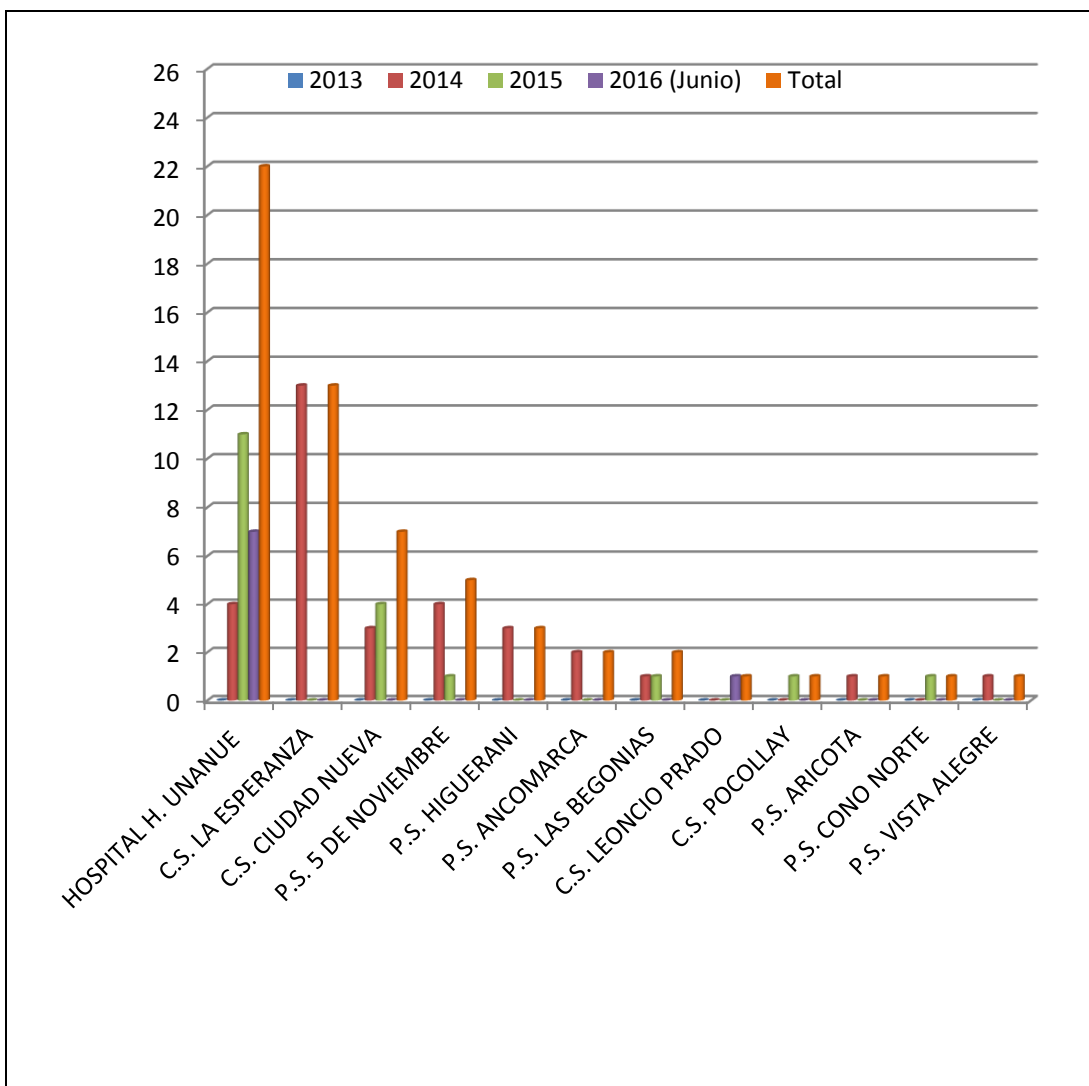


Gráfico N° 5. Frecuencia de reporte de RAFAs según el establecimiento de salud enero 2013 – junio 2016.

Fuente: Tabla N° 9.

TABLA N° 10. Grupos etarios y sexo de los pacientes que experimentaron RAFAs

Edades	Sexo		Frecuencia	Porcentaje (%)
	H	M		
10-20	10	9	19	32,20
21-30	6	9	15	25,42
31-40	4	1	5	8,47
41-50	4	5	9	15,25
51-60	0	4	4	6,78
61-70	5	2	7	11,86
Total	29	30	59	100,00

Fuente: Reportes de sospecha de RAFAs procedentes de la DIRESA Tacna.

Interpretación: La segunda característica consistió en los grupos etarios de los pacientes involucrados, así como el sexo de ellos (tabla 10). El grupo etario más numeroso fue el de los 10 – 20 años con un 32,2 % (19 reportes), donde 10 fueron hombres y 9 fueron mujeres. La edad mínima fue de 12 años y la máxima fue de 70 años.

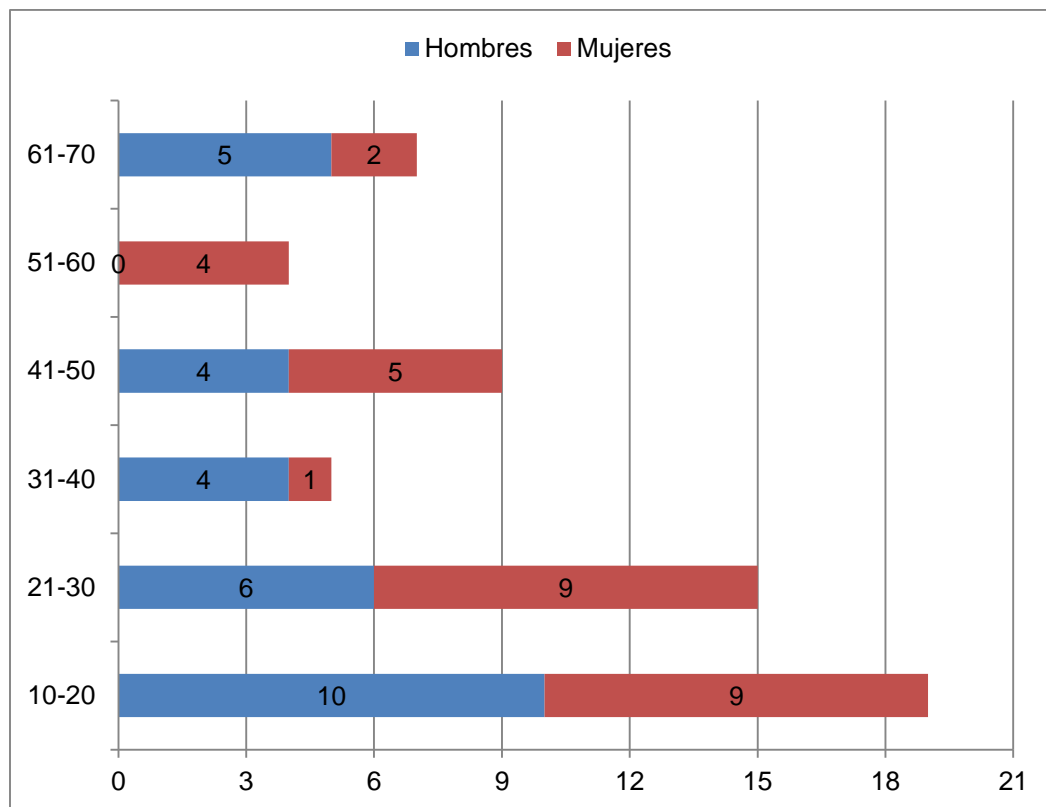


Gráfico N° 6. Grupos etarios y sexo de los pacientes que experimentaron RAFAs.

Fuente: Tabla N° 10.

TABLA N° 11. Frecuencia de cantidad de RAFAs por paciente en cada reporte

Cantidad de RAFAs	Frecuencia	Porcentaje (%)
Una RAFA	32	54,24
Dos RAFAs	15	25,42
Tres RAFAs	8	13,56
Más de tres RAFAs	4	6,78
Total	59	100

Fuente: Reportes de sospecha de RAFAs procedentes de la DIRESA Tacna.

Interpretación: Se hace mención también de la frecuencia de la cantidad de RAFAs por persona, donde se obtuvo para los pacientes que experimentaron sólo una RAFA, 32 reportes (54,24 %); dos RAFAs, 15 reportes (25,42 %); tres RAFAs, ocho reportes (13,56 %) y los que experimentaron más de tres RAFAs, cuatro reportes (6,78 %) del total de 59 reportes.

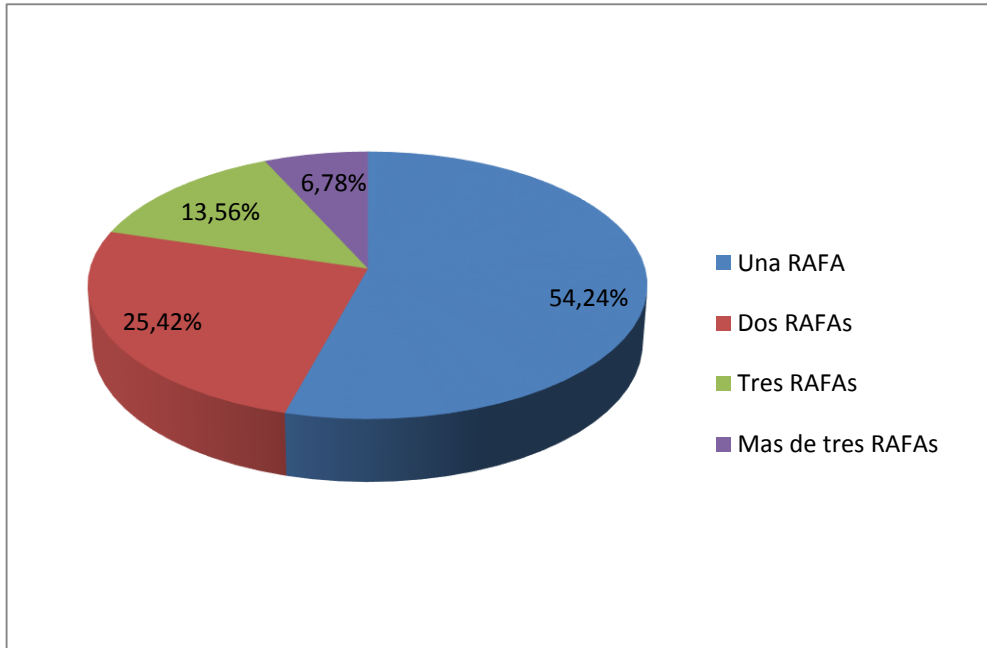


Gráfico N° 7. Frecuencia de la cantidad de RAFAs por paciente reportados.

Fuente: Tabla N° 11.

TABLA N° 12. Frecuencia de fármacos antituberculosis prescritos en los reportes de sospecha de RAFAs

PRESCRITOS		
Fármacos	Frecuencia	Porcentaje (%)
Rifampicina	52	25,62
Isoniazida	51	25,12
Etambutol	48	23,65
Pirazinamida	41	20,20
Levofloxacino	4	1,97
Cicloserina	2	0,99
Kanamicina	2	0,99
Amikacina	2	0,99
Etionamida	1	0,49
Total	203	100,00

Fuente: Reportes de sospecha de RAFAs procedentes de la DIRESA Tacna.

TABLA N° 13. Frecuencia de fármacos antituberculosis sospechosos reportados

SOSPECHOSOS		
Fármacos	Frecuencia	Porcentaje (%)
Rifampicina	46	28,22
Isoniazida	39	23,93
Pirazinamida	39	23,93
Etambutol	36	22,09
Levofloxacino	2	1,23
Etionamida	1	0,61
Total	163	100,00

Fuente: Reportes de sospecha de RAFAs procedentes de la DIRESA Tacna.

Interpretación: En cuanto a la frecuencia de medicamentos usados por el paciente, que generaron RAFAs, en la tabla 12 se aprecia que los cuatro fármacos de primera línea prescritos, tienen los mayores porcentajes, donde el mayor porcentaje lo tiene la rifampicina (25,62 %). En la tabla 13 se detalla la frecuencia de los fármacos que el personal de salud ha indicado como sospechoso de causar RAFAs, de los cuales los cuatro fármacos de primera línea son los de mayor frecuencia, donde la rifampicina es el más frecuente (28,22 %). Se tiene una leve diferencia entre los fármacos prescritos y sospechosos.

TABLA N° 14. Frecuencia de la gravedad de las RAFAs reportadas

Gravedad	Frecuencia	Porcentaje (%)
Leve	47	79,66
Moderada	11	18,64
Severa	1	1,69
Total	59	100,00

Fuente: Reportes de sospecha de RAFAs procedentes de la DIRESA Tacna.

Interpretación: En cuanto a la clasificación, en la tabla 14, se tiene la frecuencia de la clasificación de las RAFAs según su gravedad, en donde el 79,66 % (47 reportes) fueron de gravedad leve, el 18,64 % (11 reportes) fueron de gravedad moderada, y el 1,69 % (un reporte) fue de gravedad severa.

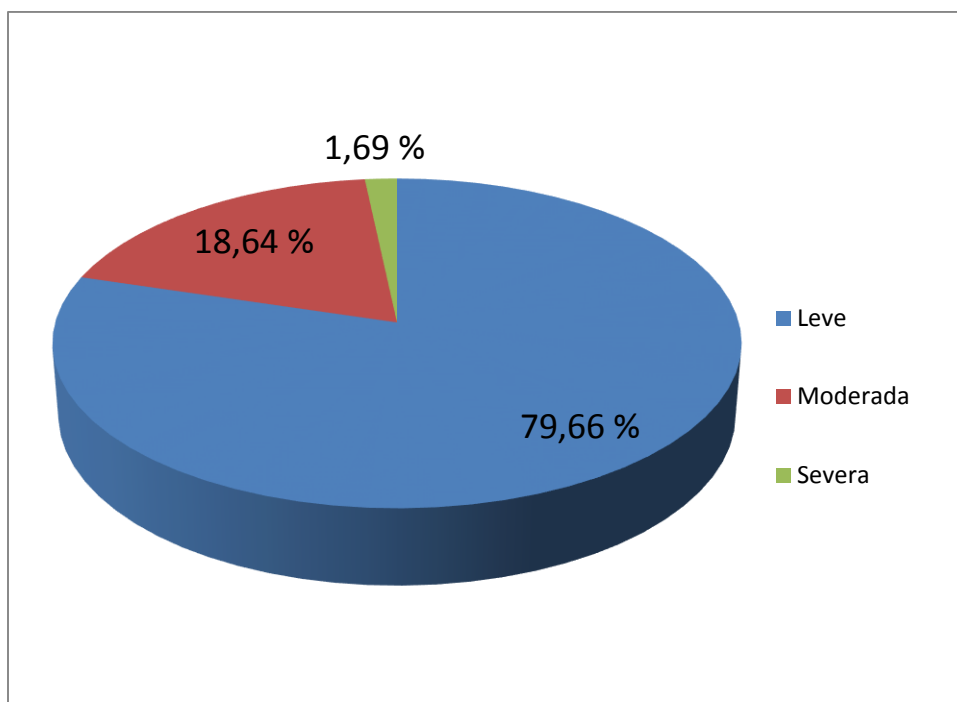


Gráfico N° 8. Frecuencia de gravedad de RAFAs en los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna, enero 2013 – junio 2016.

Fuente: Tabla N° 14.

TABLA N° 15. Frecuencia de RAFAs según su tipo

Tipo	Frecuencia	Porcentaje (%)
A	29	49,2
B	22	37,3
C	8	13,6
D	0	0,0
E	0	0,0
F	0	0,0
Total	59	100,0

Fuente: Reportes de sospecha de RAFAs procedentes de la DIRESA Tacna.

Interpretación: Para el caso de las RAFAs según su tipo (Rawlins, Thompson y otros autores) en la tabla 15 se tuvo los siguientes resultados: de tipo A fue un 49,2 % (29 RAFAs), de tipo B un 37,3 % (22 RAFAs) y de tipo C fue de 13,6 % (ocho RAFAs). No hubieron RAFAs de tipo D, E y F; el total de reportes de RAFAs fue de 59.

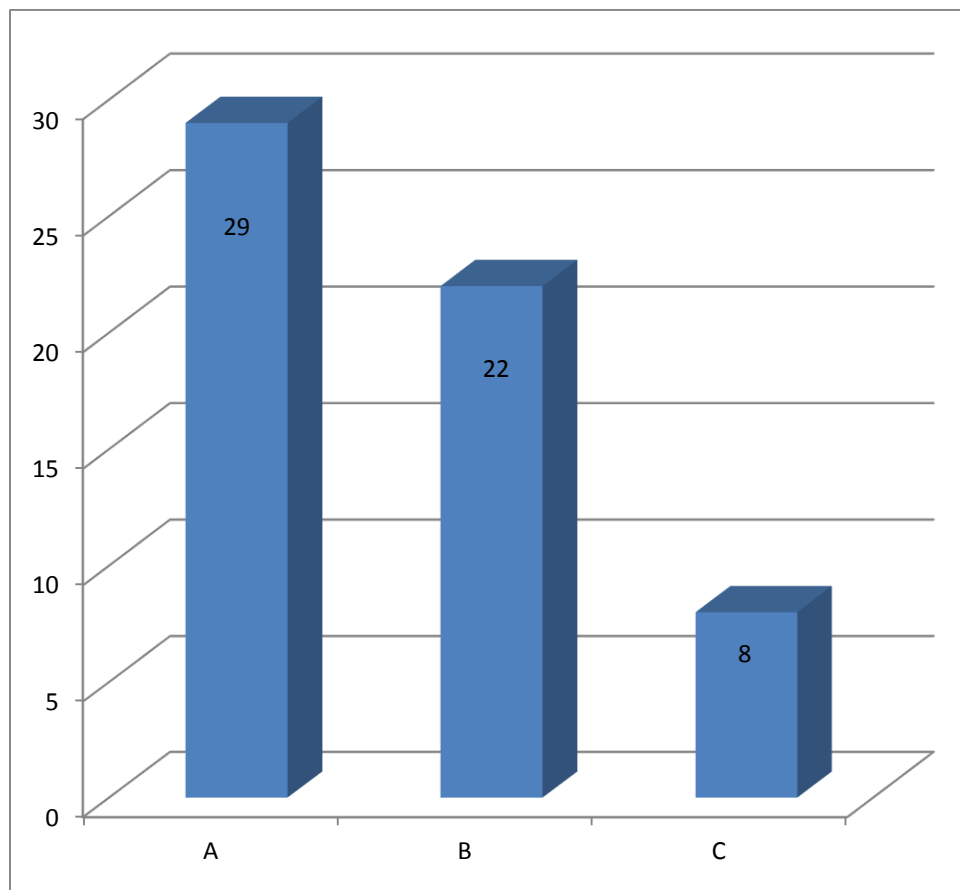


Gráfico N° 9. Frecuencia de RAFAs reportadas, según su tipo

Fuente: Tabla N° 15.

TABLA N° 16. Tipos de RAFAs por parte del cuerpo afectada

Partes del cuerpo afectados	Frecuencia	Porcentaje (%)
Dérmica	23	28,75
Gástrica	19	23,75
Neurológica	16	20,00
Hepática	9	11,25
Trastornos generales de todo el organismo	6	7,50
Osteoarticular	3	3,75
Respiratorio	2	2,50
Hematológica	1	1,25
Trastornos auditivos	1	1,25
Psiquiátrica	0	0,00
Renal	0	0,00
Ototóxica	0	0,00
Endocrinológica	0	0,00
Enfermedad Diarreica	0	0,00
Total RAFAs	80	100,00

Fuente: Reportes de sospecha de RAFAs procedentes de la DIRESA Tacna.

Interpretación: Siguiendo con la clasificación de las RAFAs, de acuerdo a parte del cuerpo afectada, se tuvo como los de mayor frecuencia el de tipo dérmico con un 28,75 % (23 RAFAs), seguido de gástrica con 23,75 % (19 RAFAs), neurológica con 20 % (16 RAFAs) y hepática con 11,25 % (nueve RAFAs). Las RAFAs reportadas fueron 80.

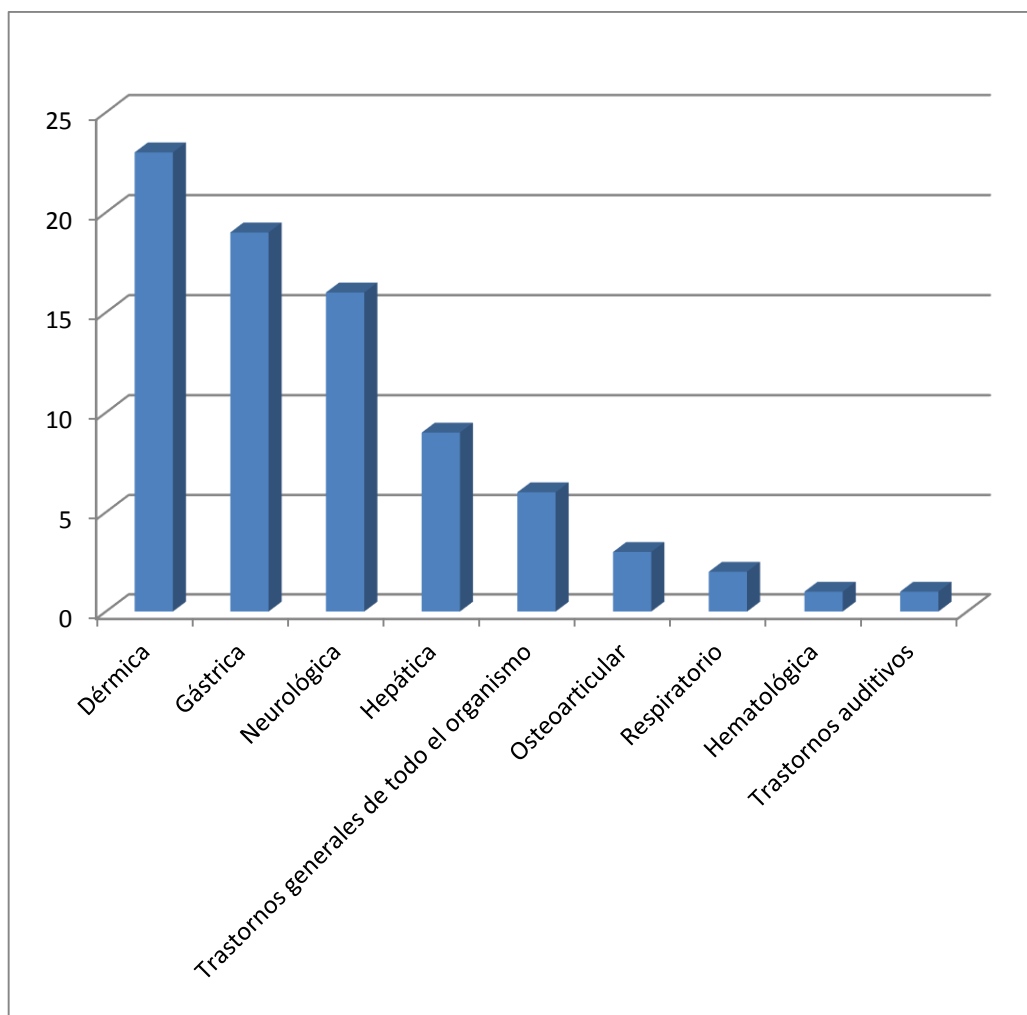


Gráfico N° 10. Frecuencia de RAFAs según parte del cuerpo afectada

Fuente: Tabla N° 16.

TABLA N° 17. Frecuencia de relación de causalidad de las RAFAs

Categoría	Frecuencia	Porcentaje (%)
Definida	28	47,5
Probable	17	28,8
Posible	12	20,3
Condicional	2	3,4
Total	59	100,0

Fuente: Fichas de evaluación de la relación de causalidad de RAFAs procedentes de la DIRESA Tacna.

Interpretación: En cuanto a la evaluación de la causalidad, se tuvo la siguiente frecuencia: fueron de categoría definida el 47,5 % (28 reportes), de categoría probable el 28,8 % (17 reportes), de categoría posible el 20,3 % (12 reportes) y de categoría condicional 3,4 % (dos reportes); de un total de 59 reportes.

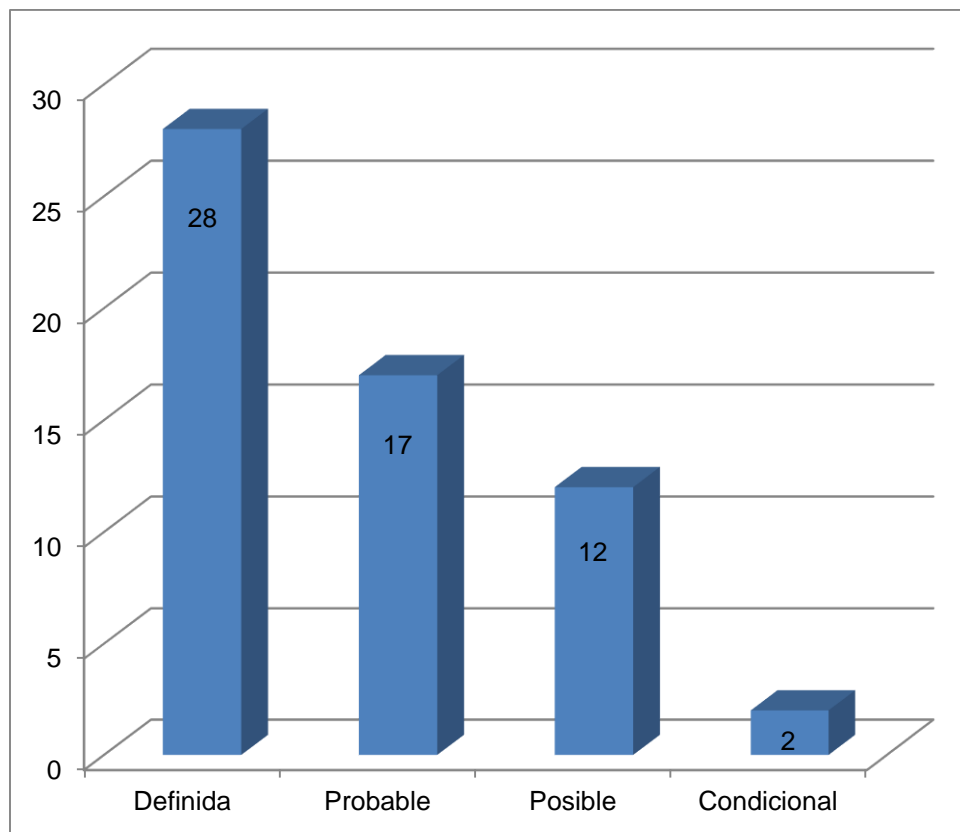


Gráfico N° 11. Frecuencia de la evaluación de la causalidad de las RAFAs.

Fuente: Tabla N° 17.

TABLA N° 18. Frecuencia de personal de salud notificador de reportes de sospecha de RAFAs

Notificadores	Frecuencia	Porcentaje (%)
Químico Farmacéutico	34	57,6
Lic. Enfermería	15	25,4
Médico Cirujano	8	13,6
Téc. Enfermería	2	3,4
Total	59	100,0

Fuente: Reportes de sospecha de RAFAs procedentes de la DIRESA Tacna.

Interpretación: Para dar cumplimiento a uno de los objetivos, también se tabuló la frecuencia del personal de salud notificador, cuyo resultado fue que el 57,6 % fueron Químicos Farmacéuticos (34 reportes), el 25,4 % fueron Licenciados en Enfermería (15 reportes), el 13,6 % fueron Médicos Cirujanos (ocho reportes) y el 3,4 % fueron Técnicos en Enfermería (dos reportes).

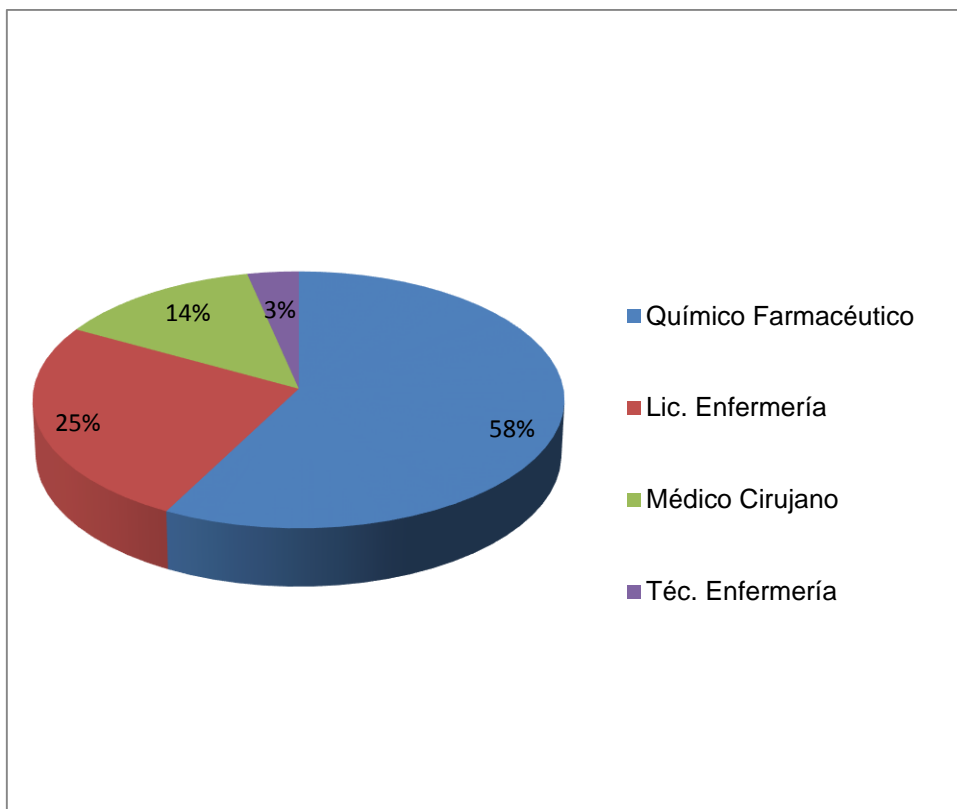


Gráfico N° 12. Frecuencia de notificadores de reportes de sospecha de RAFAs

Fuente: Tabla N° 18.

DISCUSIÓN

Las RAMs al igual que las RAFAs constituyen una preocupación permanente en salud pública dado que pueden generar desde complicaciones durante la farmacoterapia hasta la muerte. Es por ello que este estudio contribuye al campo de la Farmacovigilancia, gracias a los datos obtenidos y su posterior análisis para ilustrar la realidad en nuestra región.

Esta sección empezará a reunir y comparar los datos de otros estudios similares con los del presente estudio, comenzando por el objetivo general, el cual es la prevalencia de RAFAs, hasta el último objetivo específico establecido anteriormente.

En la tabla 7 se muestra la prevalencia de RAFAs que fue de 6,6 %. En otro trabajo similar realizado en Irán por Gholami ⁽¹⁴⁾, se evaluó la frecuencia de RAFAs y los resultados fueron elevados (53 %) en comparación a nuestros resultados. Esta diferencia puede deberse a que en nuestro trabajo se tomaron datos a nivel

regional (varios establecimientos de salud); mientras que en el otro estudio, fueron tomados a partir de un solo hospital con una capacidad de 1200 camas entre julio 2001 y julio 2002. Otro factor que condiciona el resultado del trabajo consiste en la forma con la que se registra una posible reacción adversa, ya que al existir una reacción adversa no notificada en la hoja amarilla (infranotificación), constituiría un sesgo en la información, haciendo que disminuya la frecuencia de RAFAs^{(96) (97)}.

Al comparar los resultados de la tabla 7, con un estudio realizado en Portugal⁽¹⁷⁾, apreciamos una cercanía con sus resultados (7,2 %). En este caso, la diferencia con nuestro trabajo consiste en que se habían trabajado con criterios de inclusión, como la edad, el tratamiento farmacológico de primera línea y el rango de tiempo (10 años), además en la presente investigación se trabajó con todos los tipos de tuberculosis con un periodo de 3 años y medio; otra diferencia se encuentra en que se consideraron RAFAs mayores, dando a entender que ese reducido porcentaje corresponde sólo a las de gravedad severa, mientras que los resultados obtenidos consideran todas las gravedades de la RAFA.

Las reacciones adversas más frecuentes registradas en la tabla 8 fueron la cefalea (12,26 %), erupción cutánea o rash (11,32 %), prurito (10,38 %), elevación de transaminasas (9,43 %) y náuseas (8,49 %). En comparación de la frecuencia de RAFAs reportadas en un trabajo realizado en Irán, por Gholami y colaboradores ⁽¹⁴⁾, la hepatitis (definida como un incremento de enzimas hepáticas más de cinco veces el valor basal acompañado de síntomas clínicos), fue la reacción adversa más frecuente y grave (25,9 %), seguido de estreñimiento (17,3 %), elevación de transaminasas (11,2 %) y cefalea (8,7 %). Se encuentran valores próximos respecto a la elevación de las transaminasas, pero el autor no especifica en su trabajo el tipo de éstas; mientras, que en nuestro trabajo sí, de los 10 casos de elevación de transaminasas existentes, seis casos tuvieron niveles de TGO y TGP tres veces por encima del valor normal, y sólo uno de ellos (0,94 %) tuvo más de dos veces los valores normales de bilirrubina total, elevación de fosfatasa alcalina y ambas transaminasas, el cual cumpliría el criterio de hepatotoxicidad según la literatura ⁽⁹⁸⁾ ⁽⁹⁹⁾, asimismo se consideró también que la elevación de las transaminasas por sí solas no sólo especifican un daño hepático, ya que también son indicios de patologías como enfermedad celiaca, enfermedades

musculares y cardíacas ⁽¹⁰⁰⁾ ⁽¹⁰¹⁾ ⁽¹⁰²⁾. La diferencia de la prevalencia de hepatotoxicidad de los casos mostrados y el de nuestro trabajo, se deba probablemente a su metodología empleada, ya que la nuestra sólo consideró a la hoja amarilla de los establecimientos de salud del MINSA, a comparación de Gholami en su estudio, donde además de hacer la hoja amarilla, se entrevistó al paciente y se revisó análisis clínico e historias clínicas de pacientes exclusivamente hospitalizados. Además se destacó en la teoría mostrada que la hepatotoxicidad es la principal RAFA al tratamiento de TBC sensible, pero no fue así en la presente investigación, esto pudo ser probablemente a que existió infranotificación.

Al comparar la diferencia entre la cefalea descrita por nuestro trabajo en la tabla 8 (12,26 %) y el autor (8,7 %), la cefalea se encontraba acompañada de otras RAFAs según los reportes y sólo uno (0,94 %) se encontraba sola. Esto hace suponer que algunos pacientes tuvieron alguna patología concomitante o la evolución de la enfermedad, que no se reportó en la hoja amarilla. En el caso del rash (4,9 %) recogido por el autor y el nuestro (11,32 %), hace pensar que nuestra población tiene una ligera

susceptibilidad a tener esta RAFA dérmica o que los medicamentos prescritos no hayan tenido buena calidad en su elaboración o almacenamiento. Mientras tanto, en el trabajo de Tavares en Portugal ⁽¹⁷⁾, el 7,2 % correspondía a un total de 61 pacientes con RAFAs, de los cuales 53 (86,9 %) se les consideró como hepatotoxicidad, para el autor, se definió como hepatitis a más del triple de concentración del límite superior de los valores normales de ambas transaminasas asociado a síntomas como náuseas, vómitos y dolor abdominal, o la elevación de las transaminasas en más de cinco veces el valor normal de su límite superior sin síntomas. Esta elevada hepatotoxicidad, es debido a una reacción ideosincrática de los pacientes (según el autor) y por el criterio de inclusión mostrado, además destaca que el daño hepático fue más común en jóvenes que en ancianos; estos resultados se acercan más a literatura presentada en nuestro trabajo ya que únicamente trabajaron con fármacos del primer esquema de tratamiento ⁽⁶³⁾ ⁽⁹²⁾. Comparando con nuestro trabajo, el único caso de hepatotoxicidad (0,94 %) se reportó en una paciente de 22 años. La baja prevalencia de este dato recogido puede deberse a dos factores: a la consecuencia de la aplicación de la nueva norma técnica o a que la calidad del reporte de sospecha de RAFA está incompleto.

Respecto al rash cutáneo mostrado por el autor (8,2 %) con el del presente trabajo (11,32 %), es ligeramente superior, esto debido a que en nuestro trabajo se consideraron las RAFAs de gravedad leve que no se consideraron en el trabajo del autor, los cuales pudieron haber incrementado la prevalencia de esta RAFA.

En la tabla 9, se muestra qué establecimientos reportaron más RAFAs. El Hospital Hipólito Unanue (HHUT) del distrito de Tacna reportó un 37,29 %, el C.S. La Esperanza del Distrito Alto de la Alianza, 22,03 % y el C.S. Ciudad Nueva del distrito de Ciudad Nueva, 11,86 %; estos dos últimos establecimientos poseen más de 10 mil personas asignadas para cada establecimiento según datos de la DIRESA Tacna ⁽¹⁰³⁾, siendo ambas pertenecientes a la Microrred Cono Norte; mientras, que el HHUT que posee más de 50 mil personas asignadas ⁽⁷⁾, dedica su atención abarcando a toda la población de Tacna, el cual se esperaba tenga el mayor número de casos de RAFAs (22 reportes).

Cabe destacar también en la tabla 9 que el año que tuvo más reportes fue el 2014 con 32 casos, seguido del año 2015 con

19 de éstos, y hasta junio de 2016 se tuvo 9 casos; en el año 2013 no hubo reportes. Los posibles factores de las diferencias entre el año 2013 y 2014 se centrarían en el cambio de Norma Técnica de Atención a personas con Tuberculosis, así como el fortalecimiento del Sistema Peruano de Farmacovigilancia. La disminución de estos reportes en los años 2015 y 2016, puede ser debido a la existencia de un manejo clínico mejorado de la enfermedad producto de esta nueva Norma Técnica. Aun así, no se descarta la posibilidad de casos de infra notificación que también influyen en la disminución de los reportes de RAFAs.

En cuanto se refiere a los grupos etarios y el sexo, en la tabla 10 estos fueron divididos con un margen de 10 años, siendo el grupo 10 - 20 años, el más numeroso con 32,20 % del total, seguidos del grupo 21 – 30 años con un 25,42 %. De acuerdo con el Análisis de Situación de Salud (ASIS) Tacna ⁽⁷⁾, el grupo 5 – 19 años y 20 – 29 años fueron los que más casos de tuberculosis presentaron, siendo prácticamente proporcional a las RAFAs presentadas; el sexo que tuvo más frecuencia de RAFAs, fue mujeres (30 casos) tan sólo por un caso de diferencia con hombres (29 casos), dando a entender que hay equidad en las RAFAs. Los

resultados son similares a los trabajos de Gholami (23 mujeres y 21 hombres) y Tavares (29 hombres y 26 mujeres), por lo que guardan relación.

En la tabla 12, se muestra a los medicamentos prescritos que tuvieron mayor frecuencia de RAFAs; la Rifampicina (25,62 %), Isoniazida (25,12 %), Etambutol (23,65 %) y Pirazinamida (20,20 %), los cuales representan al esquema de tratamiento de primera línea que suman el 94,59 % de los medicamentos prescritos, el cuál fue más frecuente en Tacna. El resto de los fármacos utilizados conciernen a la tuberculosis que presenta resistencia a algunos medicamentos como la MDR y monorresistentes lo cuales conforman el 5,41 % restante. Cabe mencionar que existe una diferencia leve entre los fármacos prescritos de la tabla 12 y los sospechosos de la tabla 13, ya que se suelen colocar todos los fármacos del esquema dado, haciendo difícil establecer el verdadero causante de la RAFA. De igual manera Tavares en su trabajo ⁽¹⁷⁾, sólo pudo atribuir causa de RAFA a algún fármaco en un 18 % de los casos, para el autor, este fenómeno se debe a que cuando en el momento del reto de fármacos, no hubo recurrencia de RAFAs y los antituberculosos

asociados se atribuyeron como probables responsables. El resultado en nuestro trabajo, puede deberse a una deficiencia en el conocimiento de las reacciones adversas de cada medicamento, así como la falta de monitorización intensiva de la farmacoterapia, que traería como consecuencia un reporte de sospecha de RAFAs con información deficiente.

Tratándose de los tipos de RAFAs por su gravedad, en la tabla 14 se evidencia que la gran mayoría fueron leves con 47 casos (79,66 %), en comparación con el estudio realizado por Reza y col. ⁽¹⁰⁴⁾, que trabajó con 204 pacientes y tuvo una gravedad moderada como la de mayor frecuencia con 77 casos (56,6 %), esto puede explicarse debido que en el estudio de este autor se usó el cuestionario de *Hartwig* para la evaluación de la severidad, además de la monitorización de un Químico Farmacéutico; mientras, que en el presente estudio, no estaba determinada la manera de evaluación y existió ausencia de un Químico Farmacéutico que pueda monitorizar el tratamiento.

Según la clasificación de las RAFAs establecida por Rawlins, Thompson y otros autores, en la tabla 15 se tuvo la mayor

frecuencia en reacciones de tipo A con 29 casos (49,2 %). Estas RAFAs dependientes de la dosis, podrían disminuirse aplicando una monitorización adecuada, ya que una correcta dosis y posología, no generaría una RAFA.

En cuanto a la clasificación de las RAFAs, de acuerdo a las partes del cuerpo afectada se muestra en la tabla 16, que la de mayor frecuencia fue la de tipo dérmica, agrupando un total de 23 RAFAs (28,75 %) y la gástrica con 19 RAFAs (23,75 %). Comparando con el estudio de Reza y col. ⁽¹⁰⁴⁾, los de tipo gástrico fueron los más frecuentes con 49 casos (36,1 %), seguido de los de tipo hepático con 34 casos (25 %), este estudio aplicó el método de Farmacovigilancia activa, en el cual se tiene acceso a mayor información sobre el paciente a diferencia este estudio, el cual se basó en reportes de RAFAs, correspondientes al método de Farmacovigilancia pasiva. Comparando con el estudio de Gholami ⁽¹⁴⁾, las molestias gastrointestinales (21 %) se asemejaron al de nuestro estudio. Estos tipos de RAFAs pueden constituir un motivo de abandono de tratamiento, por lo que un manejo clínico rápido y eficaz es requerido para asegurar el éxito de la farmacoterapia.

En la tabla 17, se puede observar respecto a la causalidad de las RAFAs, las mayores frecuencias fueron en las categorías definida (47,5 %) y probable (28,8 %), comparado con el estudio de Rafael ⁽²⁰⁾ sus categorías frecuentes fueron: posible (63 %) y probable (23 %), esto debido a que se trabajó solo con casos de TBC MDR, donde los pacientes reciben entre 5 a 7 fármacos, haciendo más difícil establecer la causalidad exacta. Frente a estos resultados se recalca nuevamente la necesidad de discernir el o los fármacos causantes entre el grupo de medicamentos prescritos, a través de la monitorización intensiva y de la buena calidad en el llenado de hojas amarillas.

Debemos agregar, algo muy importante como es el determinar la frecuencia de los notificadores, ya que esta información puede decirnos cuál es el profesional que tiene un mayor compromiso con la Farmacovigilancia en la tuberculosis; en la tabla 18 se muestra que el personal de salud notificador que tuvo la mayor frecuencia reportando las RAFAs, fue el Químico Farmacéutico (57,6 %), seguido del Licenciado en Enfermería (25,4 %). La integración de los demás profesionales de la salud en la cultura del reporte es un reto para poder lograr uno de los

objetivos más importantes de la Farmacovigilancia, el cual es velar por el cuidado y la seguridad de los pacientes en relación con el uso de medicamentos ⁽⁶⁶⁾.

Por último se agrega también una limitante existente en el estudio, el cual fue encontrar algunos reportes incompletos y formatos de reportes de sospecha de RAFA antiguos, los cuales difieren levemente con el nuevo formato utilizado.

CONCLUSIONES

- 1) La prevalencia de RAFAs en los establecimientos de salud de la DIRESA Tacna, fue del 6,6 % y el total de RAFAs fue 106 en 59 pacientes en una población de 895 casos de tuberculosis. La frecuencia de las RAFAs, fueron: la cefalea, con un 12,26 % (13 casos), erupciones cutáneas con un 11,32 % (12 casos).
- 2) El grupo etario más frecuente que presentó RAFAs, fue el de adolescentes y adultos jóvenes de 10 – 20 años con 32,20 % (19 casos) y de acuerdo al sexo fue prácticamente equitativa para ambos, las mujeres con 50,85 % y los hombres con 49,15 % (30 y 29 casos respectivamente). El establecimiento de salud que más RAFAs reportó, fue el HHUT con 37,29 % (22 reportes).
- 3) Los fármacos antituberculosis más frecuentemente presentes y que causaron RAFAs pertenecen al esquema de primera línea (94,59 %); siendo, el más frecuente la rifampicina (25,62 %).

- 4) Según su gravedad la frecuencia de las RAFAs fueron: 79,66 % leve; según las partes del cuerpo afectado, las dérmicas con un 28,75 % y según el tipo, la de tipo A fue de 49,2 %.

- 5) La causalidad de las RAFAs cuya categoría más frecuente dentro de las 106 RAFAs fue: Definida, con 47,5 % de los casos.

- 6) De acuerdo al personal de salud notificador de RAFAs, el Químico Farmacéutico tuvo la mayor cantidad de reportes de RAFAs (57,6 %).

RECOMENDACIONES

- 1) Realizar programas de Farmacovigilancia Intensiva en los diversos establecimientos de salud, para un monitoreo constante del paciente y una mejor calidad de información, por parte del personal de salud, principalmente por el Químico Farmacéutico.
- 2) Capacitar a los profesionales de salud comprometidos con el bienestar de los pacientes en el proceso de notificación de reacciones adversas a medicamentos, en referencia al correcto llenado de la hoja amarilla.
- 3) Realizar más estudios de incidencia y prevalencia de RAMs y RAFAs, en la región de Tacna.
- 4) Promover el trabajo en equipo de los profesionales de salud en el uso seguro de medicamentos, a través de la DEMID.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cubero N. Detección de Mycobacterium tuberculosis en estado de latencia en muestras clínicas. Tesis doctoral. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina; 2009.
2. Daniel T. Pioneers of Medicine and Their Impact on Tuberculosis. Primera ed. Nueva York: University of Rochester Press; 2001.
3. Pro Pharma Research Organization. Pro Pharma Research Organization. [En línea].; 2017 [citado 2017 Marzo 19. Disponible en: <https://www.propharmaresearch.com/es/difusion/33-historia-de-la-farmacovigilancia>.
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. Reporte Global. Génova: WHO; 2015.
5. Organización Panamericana de la Salud. La tuberculosis en las Américas. Informe regional 2013. Washington D.C.: OPS/OMS; 2014.
6. Ministerio de Salud del Perú. Análisis de la situación epidemiológica de la tuberculosis en el Perú 2015. Edición electrónica. Lima: MINSA, Dirección General de Epidemiología; 2016.
7. Región de Salud Tacna. Análisis de Situación de Salud Tacna 2014. Tacna: DIRESA TACNA, Dirección Ejecutiva de Epidemiología; 2014.
8. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Boletín de Farmacovigilancia. Boletín Vol. 1 Num 1. Lima: MINSA, DIGEMID; 2008.

9. Dirección Ejecutiva de Medicamentos Insumos y Drogas. Boletín de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. Boletín N°1. Tacna: DIRESA TACNA, DEMID; 2015.
10. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Boletín de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. Boletín N°8. Lima: MINSA, DIGEMID; 2014.
11. Ministerio de Salud. Ley General de Salud N° 26842. Ley. Lima: Ministerio de Salud; 1997.
12. Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de la Tuberculosis. Ley de Prevención y de Control de la Tuberculosis en el Perú N° 30287. Lima: Ministerio de Salud; 2016.
13. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la Investigación. Sexta ed. México D.F.: McGraw-Hill; 2014.
14. Gholami K, Kamali E, Hajiabdolbaghi M, Shalviri G. Evaluación de las reacciones adversas de los antituberculosos en pacientes hospitalizados. *Pharmacy Practice*. 2006; 4(3).
15. Rodríguez M. Detección de reacciones adversas y posibles interacciones medicamentosas en pacientes con tuberculosis. Tesis de grado. Santiago: Universidad de Chile; 2010.
16. Bezu H, Seifu D, Yimer G, Mebrhatu T. Prevalence and Risk Factors of Adverse Drug Reactions Associated Multidrug Resistant Tuberculosis Treatments in Selected Treatment Centers in Addis Ababa Ethiopia. *Journal of Tuberculosis Research*. 2014 Setiembre; 2.
17. Tavares A, Mendes M, Freitas S, Cravo P. Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line antituberculosis drugs for latent and activetuberculosis during a period of 10 years. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2014 junio; 21(3).

18. Singh A, Prasad R, Balasubramanian V, Gupta N, Gupta P. Prevalence of adverse drug reaction with first-line drugs among patients treated for pulmonary tuberculosis. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2015 Diciembre; 3(1).
19. Peña N, Echevarría V. Incidencia de reacciones adversas en pacientes hospitalizados del servicio de emergencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Tesis de Grado. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2004.
20. Rafael E. Reacciones adversas a fármacos en pacientes con tuberculosis multidrogo resistente. Tesis de Grado. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo; 2012.
21. Dávila C, Estrada R. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en la división de medicina del Hospital Nacional de la Policía Nacional del Perú Luis N. Sáenz. Tesis de grado. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2014.
22. Laporte J, Tognoni G. Principios de Epidemiología del Medicamento. Segunda ed. Madrid: Ediciones Científicas y Técnicas; 1993.
23. Rothman K. *Modern Epidemiology* Boston; 1986.
24. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. *Epidemiología básica*. Segunda ed. Salud OPdl, editor. Washington D.C.: Biblioteca Sede OPS; 2008.
25. Jenicek M, Cléroux R. *Epidémiologie. Principes, techniques, applications* París; 1983.
26. Organización Mundial de la Salud. sitio web de OMS. [En línea]; 2016 [citado 2016 octubre 10. Disponible en: <http://www.who.int/topics/tuberculosis/es/>].
27. Ministerio de Salud del Perú. Tuberculosis en el Perú. Informe. Lima: MINSA, Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la

Tuberculosis; 2006.

28. Ministerio de Salud del Perú. Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis. Norma técnica. Lima: MINSA, Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis; 2013.
29. Ministerio de Salud del Perú. Norma Técnica de Salud para el Control de la Tuberculosis. Lima: MINSA, Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis; 2006.
30. Uribarren Berrueta T. Universidad Nacional Autónoma de México. [En línea].; 2016 [citado 2016 Octubre 4. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/bacteriologia/tuberculosis.html>].
31. Lozano JA. Tuberculosis. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. Offarm. 2002 Setiembre; XXI(8).
32. Fitzgerald D, Sterling T, Haas D. Mycobacterium Tuberculosis. In Mandell G, Bennett J, Dolin R. Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica. Barcelona: Editorial Elsevier; 2012. p. 4106.
33. Rodríguez de Marco J. Comisión Honoraria para la lucha antituberculosa y enfermedades prevalentes - CHLAEP. [En línea]. [citado 2016 Octubre 8. Disponible en: <http://www.chlaep.org.uy/descargas/publicaciones/definicion-y-patogenia.pdf>].
34. Ferrufino J. Patología de la tuberculosis pulmonar. Revisión. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia, Departamento de Patología.
35. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. CDC. [En línea].; 2015 [citado 2016 Octubre 3. Disponible en: <http://www.cdc.gov/spanish/especialescdc/sintomastuberculosis/>].

36. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. ESNPCyT. [En línea].; 2012 [citado 2016 Noviembre 22]. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/>.
37. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Guía de Práctica Clínica. Cataluña: Ministerio de Sanidad e Innovación, Centro Cochrane Iberoamericano; 2010.
38. Hospital Muñiz/Instituto Vaccarezza. Guías de Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Tuberculosis. Guía de Práctica Clínica. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires, Instituto de Tisineumonología Dr. Raúl Vaccarezza; 2010.
39. American Thoracic Society, Infectious diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2003 Junio; 52.
40. D'Orazio J. Medscape. [En línea].; 2016 [citado 2016 Octubre 24]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/180554-overview>.
41. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Rifampicina. Información de medicamento. Lima: MINSA, Centro de Atención Farmacéutica DIGEMID; 2016.
42. Gumbo T. Chemotherapy of Tuberculosis, mycobacterium avium complex disease, and leprosy. In Brunton L, editor. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. California: Editorial McGraw-Hill; 2011. p. 2108.
43. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Pirazinamida. Información de medicamento. Lima: MINSA, Centro de Atención Farmacéutica DIGEMID; 2016.

44. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Etambutol. Información de Medicamento. Lima: MINSA, Centro de Atención Farmacéutica DIGEMID.
45. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Estreptomina. Información de Medicamento. Lima: MINSA, Centro de Atención Farmacéutica DIGEMID.
46. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Kanamicina. Información de medicamento. Lima: MINSA, Centro de Atención Farmacéutica DIGEMID.
47. Drugbank. Drugbank Drug & Drug Target Database. [En línea]; 2005 [citado 2016 Octubre 22. Disponible en: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00314>.
48. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Capreomicina. Información de medicamento. Lima: MINSA, Centro de Atención Farmacéutica DIGEMID.
49. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Amikacina (como sulfato). Información de medicamento. Lima: MINSA, Centro de Atención Farmacéutica DIGEMID.
50. Drugbank. Drugbank Drug & Drug Target Database. [En línea]. [citado 2016 Octubre 22. Disponible en: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00479>.
51. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Moxifloxacino. Informe Técnico N°004-2010. Lima: MINSA; 2010.
52. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Levofloxacino. Informe Técnico N°05-2010. Lima: MINSA; 2010.
53. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Etionamida. Información de medicamento. Lima: MINSA, Centro de Atención Farmacéutica DIGEMID.

54. Drugbank. Drug Bank Drug & Drug Target Database. [En línea].; 2005 [citado 2016 Octubre 22. Disponible en: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00260>].
55. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Cicloserina. Información de medicamento. Lima: MINSA, Centro de Atención Farmacéutica DIGEMID.
56. Ratledge C. Iron, mycobacteria and tuberculosis. *Tuberculosis*. 2004;(84).
57. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Ácido Para-aminosalicílico. Información de medicamento. Lima: MINSA, Centro de Atención Farmacéutica DIGEMID.
58. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Guías de tratamiento. Suiza: OMS; 2008.
59. Zhang D, Wang Y, Lu J, Pang Y. In vitro Activity of beta-lactams in combination with beta-lactamase inhibitors against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016 Enero; LX(1).
60. Bayona J. Nuevos fármacos antituberculosos. *Acta Médica Peruana*. 2009; XXVI(4).
61. Instituto Nacional de Salud. Uso del Linezolid para el tratamiento de la Tuberculosis XDR. Informe de producto. Lima: MINSA, Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública - UNAGESP; 2012.
62. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Linezolid. Informe N°01 - 2011. Lima: MINSA, DIGEMID; 2011.
63. Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health. Drug-Resistant Tuberculosis: A survival guide for

clinicians. Tercera ed. California; 2016.

64. Amaral L, Boeree M, Gillespie S, Udwadia Z, Soolingen D. Thioridazine cures extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) and the need for global trials is now! *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2010; XXXV(6).
65. Pecho S. Tuberculosis extensivamente-resistente (TB XDR): primer caso peruano de tratamiento exitoso con linezolid - moxifloxacino - tioridazina. *Revista Médica Rebagliati*. 2012 Octubre/Diciembre; IV(4).
66. Organización Panamericana de la Salud. Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas. Documento técnico. Washington D.C.: Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica; 2010.
67. Vargas C. La notificación de los efectos adversos de los medicamentos. *Anales de Medicina Interna*. 2002; XIX(6).
68. Peña M. Incidencia de reacciones adversas medicamentosas en pacientes hospitalizados del Servicio de Neumología del Instituto de Salud del Niño en el periodo enero - junio 2006. Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Departamento de Farmacotecnia y Administración Farmacéutica; 2007.
69. Gómez O, Téllez L, López O. Importancia de establecer programas de farmacovigilancia en los hospitales mexicanos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 2005; XXXVI(2).
70. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia farmacológica internacional : función del hospital. Informe de una reunión de la OMS. Ginebra: OMS; 1969.
71. González A, García-Rodríguez L. Estudios de cohortes y de casos y controles: qué podemos esperar de ellos. *Gastroenterología y*

Hepatología continuada. 2003 Febrero; II(1).

72. Delgado D, Carreño Q, Barreto R, Hernández P. Atención Farmacéutica. Primera ed. Lima; 2004.
73. World Health Organization. Uppsala Monitoring Center. [En línea].; 2016 [citado 2016 Octubre 23. Disponible en: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=100653&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7442>.
74. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Resolución Directorial N° 354-99-DG-DIGEMID. Lima: DIGEMID; 1999.
75. World Health Organization. International drug monitoring: the role of national centers. Reporte de una reunión de la OMS. Ginebra: WHO; 1972.
76. Kessler D. A new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems. Journal of American Medical Association. 1993 Junio; CCLXIX(21).
77. Ministerio de Salud del Perú. Reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos médicos y Productos Sanitarios. Decreto Supremo 016-2011-SA. Lima: MINSA, DIGEMID; 2011.
78. Valsecia M. Farmacovigilancia y Mecanismo de Reacciones Adversas a Medicamentos. In Malgor L, Valsecia M. Farmacología Médica. Buenos Aires: Limusa; 1999.
79. Shepherd G, Mohorn P, Yacoub K, Williams D. Adverse drug reactions deaths reported in United States vital statistics, 1999-2006. The Annals of Pharmacotherapy. 2012 Febrero; XLVI.
80. Banda S, Torres E, Chávez H. Farmacogenética y farmacogenómica: hacia una medicina personalizada. Revista de la Facultad de Medicina UNAM. 2010 Marzo-Abril; LIII(2).

81. Di Leonardo A. Actualizaciones Terapéuticas Dermatológicas y Estéticas. [En línea].; 2016 [citado 2017 Enero 20. Disponible en: <http://www.atdermae.com/pdfs/XV-reunion-05.pdf>.
82. Gell P, Coombs R. Clinical Aspects of Immunology. Primera ed. Oxford: Blackwell; 1963.
83. Ministerio de Salud del Perú. Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos. Resolución Directoral N° 813-2000-DG-DIGEMID. Lima: DIGEMID, Centro Nacional de Farmacovigilancia; 2000.
84. Naranjo C, Busto U. Método de ensayos Clínicos de Medicamentos: Conceptos esenciales para la evaluación de la eficacia de los medicamentos. Informe. Organización Panamericana de la Salud; 1992.
85. Rawlins M, Thompson J. Mechanism of Adverse Drug Reactions. In Davis D. Textbook of Adverse Drug Reactions. Oxford; 1991.
86. Edwards I, Aronson J. Adverse drug reaction: definitions, diagnosis and management. The Lancet. 2000 Octubre; CCCLVI.
87. Page C. Seguridad Farmacológica y Farmacovigilancia. In Page C. Farmacología Integrada. Madrid: Harcourt; 1998.
88. Organización Mundial de la Salud. Terminología de Reacciones Adversas de la OMS. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre; 2012.
89. Jamal M. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). Saudi Pharmaceutical Journal. 2014; XXII.
90. Khan L, Al-Harhi S, Osman A, Sattar M, Ali A. Dilemmas of the causality assessment tools in the diagnosis of adverse drug reactions. Saudi Pharmaceutical Journal. 2016; XXIV.
91. Organización Mundial de la Salud. Comités de farmacoterapia - Guía Practica. [En línea].; 2003 [citado 2016 Julio 10. Disponible en:

<http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/7.7.html>.

92. Aronson J. Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. Decimosexta ed. Aronson J, editor. Amsterdam: Elsevier; 2016.
93. Center of Disease Control & United States Agency International Development. Módulos de capacitación para el manejo de la tuberculosis. Módulo 3: Tratamiento para las personas con tuberculosis Salud Se, editor. Lima; 2011.
94. García J. Medicina Interna de Galicia. Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso. [En línea].; 2003 [citado 2016 Octubre 24. Disponible en: <http://www.meiga.info/guias/EATB.asp>.
95. Llerena E y col. Manual de manejo de reacciones adversas a fármacos antituberculosis. Lima: Sociedad Peruana de Neumología.
96. Herrera R, Alesso L. Farmacovigilancia: hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos Córdoba; 2012.
97. Irujo M, Beitia G, Bes-Rastrollo M, Figueiras A, Hernandez-Díaz S, Lasheras B. Factors that influence under-reporting of suspected Adverse Drug Reactions among community Pharmacists in a Spanish region. Drug Safety. 2007; XXX(11).
98. Risso M. Hepatotoxicidad. Enfoque clínico toxicológico. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina; 2008.
99. Reto L, Castillo J, Pichilingue P, Pichilingue O. Hepatotoxicidad por Fármacos Antituberculosos en Pediatría. Revista de Gastroenterología Perú. 2005.
100. Álvarez H, Pérez E. El paciente con hipertransaminasemia. Revista de la Facultad de Medicina UNAM. 2005 Marzo-Abril; XLVIII(2).

101. García M, Zurita A. Asociación Española de Pediatría. [En línea].; 2016 [citado 2017 Febrero 24. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/transaminasas.pdf>.
102. Medicentro. Medicentro. [En línea].; 2016 [citado 2017 Febrero 24. Disponible en: http://www.medicentro.com.co/lab-clinico/analisis/f_z/TGP.html.
103. Dirección Regional de Salud Tacna. DIRESA Tacna. [En línea].; 2016 [citado 2016 Diciembre 13. Disponible en: <http://www.tacna.minsa.gob.pe/portal/>.
104. Reza M y col. Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2007 Julio; XVI(1104-1110).

ANEXOS

ANEXO 01. MATRIZ DE CONSISTENCIA

TITULO: "PREVALENCIA DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSIS EN LOS ESTABLECIMIENTOS DE LA DIRECCIÓN REGIONAL DE SALUD TACNA, ENERO 2013 - JUNIO 2016"					
PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS
<p>PRINCIPAL</p> <p>¿Cuál es la prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosis en los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna, entre enero 2013 y junio 2016?</p> <p>SECUNDARIOS</p> <p>¿Cuál es la frecuencia con que se presentan las reacciones adversas a fármacos antituberculosis de acuerdo al grupo etario, sexo y establecimientos de salud, de los pacientes que asisten a los establecimientos de la DIRESA Tacna, entre enero 2013 y junio 2016?</p> <p>¿Cuál es la frecuencia de los medicamentos que reciben los pacientes que asisten a los programas de control de tuberculosis de los establecimientos de la DIRESA Tacna, entre enero 2013 y junio 2016?</p> <p>¿Cuál es la clasificación de las reacciones adversas a fármacos antituberculosis que presentan los pacientes que asisten a los programas de control de tuberculosis de los establecimientos de la DIRESA Tacna, entre enero 2013 y junio 2016?</p> <p>¿Cuál es la causalidad de las reacciones adversas a fármacos antituberculosis, que presentan los pacientes que asisten a los programas de control de tuberculosis de los establecimientos de la DIRESA Tacna, entre enero 2013 y junio 2016?</p> <p>¿Quiénes y cuál es la frecuencia con que el personal de salud notifica las reacciones adversas a medicamentos en pacientes que asisten al programa de control de tuberculosis de los establecimientos de la DIRESA Tacna, entre enero 2013 y junio 2016?</p>	<p>GENERAL</p> <p>Determinar la prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosis, en los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna, entre enero 2013 y junio 2016.</p> <p>ESPECÍFICOS</p> <p>Determinar la frecuencia con que se presentan las reacciones adversas a fármacos antituberculosis de acuerdo al grupo etario, sexo y establecimientos de salud, de los pacientes que asisten a los establecimientos de la DIRESA Tacna, entre enero 2013 y junio 2016.</p> <p>Determinar los medicamentos que se prescriben con mayor frecuencia a los pacientes que asisten a los programas de control de tuberculosis de los establecimientos de la DIRESA Tacna, entre enero 2013 y junio 2016.</p> <p>Clasificar según la gravedad, tipo y parte del organismo afectado a las reacciones adversas a fármacos antituberculosis, que presentan los pacientes que asisten a los programas de control de tuberculosis de los establecimientos de la DIRESA Tacna, entre enero 2013 y junio 2016.</p> <p>Determinar la frecuencia de la causalidad de las reacciones adversas a fármacos antituberculosis, que presentan los pacientes que asisten a los programas de control de tuberculosis de los establecimientos de la DIRESA Tacna, entre enero 2013 y junio 2016.</p> <p>Detallar la frecuencia con que el personal de salud notifica las reacciones adversas a fármacos antituberculosis, en pacientes que asisten al programa de control de tuberculosis de los establecimientos de la DIRESA Tacna, entre enero 2013 y junio 2016.</p>	<p>No lleva hipótesis, dado que no se pretende pronosticar una cifra o proporción exacta</p>	<p>VARIABLE DE INTERÉS</p> <p>Prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosis.</p> <p>VARIABLE INTERVINIENTE</p> <p>Características tales como edad, sexo y lugar de atención.</p>	<p>TIPO DE INVESTIGACIÓN</p> <p>Es observacional, no experimental, retrospectivo, transversal y descriptivo.</p> <p>DISEÑO</p> <p>Estudio epidemiológico descriptivo simple, estudiando la morbilidad mediante frecuencias.</p> <p>NIVEL</p> <p>Descriptivo</p> <p>POBLACIÓN</p> <p>Todos los casos de personas diagnosticadas con TBC, desde enero 2013 a junio 2016, que asisten al programa de control de tuberculosis en los establecimientos de la DIRESA Tacna. Fueron 895 personas.</p> <p>MUESTRA</p> <p>Se hizo un muestreo no probabilístico por conveniencia, obteniendo 59 reportes de RAFAs de la DIRESA Tacna.</p>	<p>TÉCNICAS</p> <p>La observación, la cual permite seleccionar los datos que son de utilidad para esta investigación.</p> <p>La técnica documental: permite recoger información y hacer una evaluación de los datos tomados. Estos se procesaron en el programa <i>Microsoft Excel 2010</i>. Se usó la estadística descriptiva.</p> <p>INSTRUMENTOS</p> <p>Formato de reporte de sospecha de reacciones adversas a fármacos antituberculosis (Hoja amarilla)</p> <p>Ficha de evaluación de la relación de causalidad de RAM</p>

ANEXO 03. FICHA DE EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD DE UNA REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS

DIGEMID	CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA	MINISTERIO DE SALUD
FICHA DE EVALUACION DE LA RELACION DE CAUSALIDAD DE RAM Para ser llenado durante el proceso de evaluación		
Medicamento Sospechoso:.....	RAM:.....	Nº Ficha
Resultado de la Evaluación (Ver Algoritmo e Instructivo)		
A. Criterio de Evaluación	Número	Puntaje
a) Secuencia temporal		
b) Conocimiento previo		
c) Efecto de retiro del fármaco		
d) Efecto de reexposición al medicamento sospechoso		
e) Existencia de causas alternativas		
f) Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad		
g) Exploraciones complementarias		
Puntaje Total		
B. Categorías del Algoritmo de Causalidad (1) Definida > = 8 (2) Probable 6 – 7 (3) Posible 4 – 5 (4) Improbable <= 0 (5) Condicional 1 – 3 (6) No clasificable Falta información		
C. Gravedad (1) Leve (2) Moderado (3) Grave		
Evaluador Responsable		
_____ Firma y Sello		

ANEXO 04. INSTRUCTIVO PARA EL ALGORITMO DE DECISIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD DE UNA REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS

