



Universidad Nacional
Federico Villarreal

VRIN | VICERRECTORADO
DE INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA “HIPÓLITO UNANUE”

**FACTORES ASOCIADOS A REACCIONES ADVERSAS A
FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS EN PACIENTES CON
TUBERCULOSIS PULMONAR EN EL CENTRO DE SALUD
COOPERATIVA UNIVERSAL SANTA ANITA, LIMA 2015-2022**

Línea de Investigación:

Enfermedades Infecciosas Y No Infecciosas Tropicales

Tesis Para optar el Título Profesional De Médico Cirujano

Autor:

Fredes Humpire, Fernando Santiago

Asesor:

Gonzales Toribio, Jesús Ángel
(ORCID: 0000-0001-6597-5114)

Jurado:

Mendez Campos, Julia Honorata
Sullon Zavaleta, Pedro Alberto
Benavides Lopez, Melva Teodora

Lima – Perú
2023

Dedicatoria

A mi familia, a mis padres por apoyar mi formación personal y profesional al ser mi apoyo incondicional en todo momento.

Agradecimiento

Agradezco a mi universidad Federico Villareal, por los diversos docentes que han brindado sus conocimientos y sus experiencias, ya que gracias a ello me han permitido una formación como médico y como mejor ser humano. Agradezco a mi hermana Milagros por ser mi sostén y apoyo en estos últimos años más importantes de formación. Y finalmente, agradezco a mis revisores y asesores por su tiempo, por las constantes revisiones y el otorgarme diferentes medios para mejorar mi tesis.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	7
1.1	DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	7
1.2.	ANTECEDENTES.....	10
1.3.	OBJETIVOS.....	14
1.3.1.	OBJETIVO GENERAL.....	14
1.3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
1.4.	JUSTIFICACIÓN.....	15
1.5.	HIPÓTESIS	16
II.	MARCO TEÓRICO.....	17
2.1.	BASES TEÓRICAS SOBRE EL TEMA DE INVESTIGACIÓN	17
III.	MÉTODO	27
3.1	TIPO DE INVESTIGACIÓN	27
3.2	ÁMBITO TEMPORAL Y ESPACIAL.....	27
3.3	VARIABLES	27
3.4	POBLACIÓN Y MUESTRA.....	27
3.5	INSTRUMENTOS	30
3.6	PROCEDIMIENTOS.....	31
3.7	ANÁLISIS DE DATOS	31
3.8	CONSIDERACIONES ÉTICAS	33
IV.	RESULTADOS.....	34
V.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	43
VI.	CONCLUSIONES	48
VII.	RECOMENDACIONES.....	49
VIII.	REFERENCIAS	50
IX.	ANEXOS	59

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, Lima 2015-2022. **Metodología:** observacional, analítica, retrospectiva y transversal, cuya muestra estuvo conformada por 120 pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, además para la recolección de la información se usó la técnica documental y el instrumento fue la ficha de recolección, mientras que para responder a los objetivos se aplicó la prueba Chi cuadrado y la Razón de prevalencia (RP). **Resultados:** Se muestra que al menos el 50% de pacientes con tuberculosis tenía hasta 34 años, el 69.2% fueron varones, el 60% tenían IMC normal y el 65% tenía hábitos nocivos, además el 65.8% de pacientes presentó alguna comorbilidad, el 90% no recibió tratamiento previo para TBC, el 53.3% tuvo antecedente de retraso diagnóstico mayor a 30 días y el 55% presentó resultado frotis BK \geq ++. Respecto al análisis multivariado, se evidenció que existe mayor riesgo de presentar reacciones adversas en pacientes con edad entre 20 y 39 años ($p=0.025$, $RP=1.153$) y antecedente de retraso diagnóstico mayor a 30 días ($p=0.021$, $RP=1.146$). **Conclusión:** Los factores asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos fueron la edad entre 20 y 39 y el antecedente de retraso diagnóstico mayor a 30 días.

Palabras clave: Factores asociados, reacciones adversas, tuberculosis pulmonar

ABSTRACT

Objective: To determine the factors associated with adverse reactions to antituberculous drugs in patients with pulmonary tuberculosis at the Santa Anita Universal Cooperative Health Center, Lima 2015-2022. **Methodology:** observational, analytical, retrospective and cross-sectional, whose sample consisted of 120 patients diagnosed with pulmonary tuberculosis, in addition to the collection of information, the documentary technique was used and the instrument was the collection sheet, while to answer the questions the objectives were applied the Chi square test and the prevalence ratio (PR). **Results:** It is shown that at least 50% of patients with tuberculosis were up to 34 years old, 69.2% were male, 60% had normal BMI and 65% had harmful habits, in addition 65.8% of patients presented some comorbidity, 90% did not receive prior treatment for TB, 53.3% had a history of delay in diagnosis of more than 30 days and 55% had BK smear results $\geq++$. Regarding the multivariate analysis, it was evidenced that there is a greater risk of presenting adverse reactions in patients aged between 20 and 39 years ($p=0.025$, $RP=1.153$) and a history of diagnostic delay greater than 30 days ($p=0.021$, $RP=1.146$). **Conclusion:** The factors associated with adverse reactions to antituberculous drugs were age between 20 and 39 and a history of diagnostic delay greater than 30 days.

Keywords: Associated factors, adverse reactions, pulmonary tuberculosis

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción y formulación del problema

1.1.1. Descripción del problema

A partir de las constantes investigaciones y colaboración de instituciones sanitarias e industrias farmacéuticas para entender y curar la tuberculosis pulmonar, se ha logrado implementar una cartera de fármacos prometedores para el régimen terapéutico antituberculoso; asimismo, el uso combinado de estos medicamentos favorece la adherencia al tratamiento y la reducción de la farmacoresistencia (Dartois y Rubin, 2022; Moya et al. 2022). Empero, al igual que el consumo de todos los fármacos, los antituberculosos pueden generar, con frecuencia, reacciones adversas potencialmente peligrosas como las defunciones hepáticas, reacciones gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso, hematológico, renal, etc. (Moya et al., 2022; Yang et al., 2019).

La multirresistencia a fármacos como la rifampicina implica la administración de medicamentos que presentan similares efectos adversos, motivo por el cual se dificulta la identificación de la droga específica causante de complicaciones, las que producen en el organismo efectos tóxicos de consideración (Caminero et al. 2021).

Ante la gravedad de las reacciones adversas en pacientes ya afectados por la tuberculosis pulmonar, la comunidad científica mundial ha considerado prudente el estudio de la incidencia de las reacciones adversas a fármacos antituberculosos, ejemplo de ello es el estudio realizado en la región de Rabat-Salé-Kénitra de Marruecos, donde se encontró una incidencia del 10% (El

Hamdouni et al., 2020); mientras que en el Hospital Pulau Pinang en Malasia, se evidenció una incidencia del 37.5% (Meng et al, 2018).

Latinoamérica no es ajena a este interés, pues en el Salvador un estudio con pacientes reportados en el Sistema Nacional de Farmacovigilancia encontró que la prevalencia de reacciones adversas farmacológicas era de 5.8 por 1 000 pacientes, además evidenció que la tendencia de las reacciones adversas al 2018 había aumentado en contraste con lo reportado el 2016 (Barahona et al., 2019).

En el territorio nacional, el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión reportó una incidencia de reacciones adversas de 0.75 casos por cada 100 dosis-paciente (Hervias, 2018); en el Hospital Militar Central se estableció una incidencia del 100% (Guiop, 2018); mientras que en el Centro de Salud Catalina Huanca-El Agustino se exteriorizó una mayor incidencia en pacientes de sexo masculino (78.6%), con edades comprendidas entre 18 a 29 años (50%) (Fernandez y Rojas, 2022).

Ante la evidencia de la problemática de las reacciones adversas a fármacos antituberculosos en el mundo, se infiere la susceptibilidad de los pacientes no solo al inicio del tratamiento, sino que también en el proceso de adherencia, situaciones que dan como resultado el incremento del riesgo de exacerbación de la enfermedad, el desarrollo de complicaciones, e inclusive, la conducción a desenlaces fatales (Imanuel y Ascobat, 2019). En función de dichas consecuencias, la comunidad científica ha buscado prever el riesgo de la manifestación de reacciones adversas estudiando los factores asociados, encontrando que la malnutrición, edad avanzada, anemia, el sobrepeso, la obesidad, el antecedente de tabaquismo, la medicación para

tuberculosis multidrogorresistente y el incremento de la duración del tratamiento constituyen agentes asociados a los eventos adversos (Vega, 2018; Gutierrez, 2020; Nasasira et al., 2022).

Sobre la base de dicha información, se puede inferir que los factores asociados a las reacciones adversas a fármacos antituberculosos son de carácter epidemiológico, clínico y farmacológico, sin embargo, los resultados hallados pertenecen a estudios realizados en entornos geográficos disimiles y con poblaciones dispares a las propuestas en esta investigación, en ese sentido, surge la necesidad de identificar los factores asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, Lima 2015-2022.

1.1.2. Formulación del problema

problema general

¿Cuáles son los factores asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, Lima 2015-2022?

Problema específico

¿Cuáles son factores epidemiológicos asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, Lima 2015-2022?

¿Cuáles son los factores clínicos asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, Lima 2015-2022?

¿Cuáles son los factores de la terapia farmacológica asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, Lima 2015-2022?

1.2. Antecedentes

1.2.1. Internacionales

Fei et al. (2018), realizaron una investigación con el objetivo de evaluar la incidencia y el impacto de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) en el tratamiento de la tuberculosis en el Hospital Pulau Pinang. Metodología del estudio transversal retrospectivo en el que se incluyeron a 91 participantes. Se obtuvo que 35,7% de los pacientes presentaron al menos una RAM, las RAM que fueron detectadas con mayor frecuencia son las reacciones adversas cutáneas a medicamentos (21%), hepatitis inducida por fármacos (7,1 %) y trastornos gastrointestinales (4,8 %), donde el 15,7% de los pacientes demandaron una modificación del tratamiento por esta causa. Se reportó como factor asociado para el desarrollo de RAM al sexo con una relación significativa ($p = 0,009$), existiendo en las mujeres una mayor tendencia (50%) a presentarlas a diferencia de los hombres (30,5%); y se constata que el desarrollo de RAM no tuvo afectación en los resultados del tratamiento para la enfermedad ($p = 0,955$).

Han et al. (2017), realizaron una investigación con el objetivo de evaluar la incidencia de RAM antituberculosos y los factores de riesgo para su desarrollo en pacientes con tuberculosis en China. Estudio retrospectivo conformado por 354 participantes. Obteniéndose que el 74% de los pacientes experimentaron RAM, entre las principales reacciones se reporta a la hiperuricemia (65%), hepatotoxicidad (6,2%) y trastornos auditivos (4,8%); además, se presentó asociación significativa con la diabetes mellitus (OR: 15,5), mientras que el peso >50 kg (OR: 0,41) fue un factor protector de RAM durante el tratamiento para tuberculosis.

Ahmad et al. (2018), realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la incidencia y los factores de riesgo de RAM en pacientes con tuberculosis sobre el impacto en el tratamiento. Estudio observacional conformado por 181 participantes. Teniendo como resultados que el 72,4% de los pacientes manifestaron por lo menos 1 RAM, presentándose como efectos adversos los trastornos gastrointestinales (42%), trastornos psiquiátricos (29,3%), artralgias (24,3%) y ototoxicidad (21%); mientras que las reacciones adversas consideradas potencialmente mortales fueron la nefrotoxicidad (2,7 %) y la hipopotasemia (2,8 %), siendo el peso corporal ≥ 40 kg el único factor de riesgo para RAM ($p= 0,013$) y además, se recalca que las RAM no llevaron a la interrupción ni afectaron negativamente los resultados del tratamiento.

Tao et al. (2021), realizaron una pesquisa con el objetivo de identificar los factores de riesgo asociados con la lesión hepática inducida por fármacos antituberculosos (AT-DILI) en aquellos pacientes con tuberculosis pulmonar. Metodología del estudio retrospectivo incluyendo 757 participantes. Se reportaron como resultados una tasa de positividad de AT-DILI del 37,9%, de los cuales 42,91 % para los hombres y 28,52 % para las mujeres, siendo la tasa positiva

significativamente mayor en los hombres ($p < 0,001$). El régimen de prescripción más frecuente entre los casos positivos fue la combinación de clorhidrato de etambutol, pirazinamida, rifampicina e isoniazida en tabletas seguido de rifampicina e isoniazida en cápsulas al 56,03%, exponiendo que los pacientes bajo prescripción de varios medicamentos tuvieron un aumento gradual en la positividad de AT-DILI.

1.2.2. Nacionales

Luperdi (2020), realizaron una investigación con el propósito de determinar si la diabetes mellitus es un factor de riesgo para la presencia de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos de primera línea. Metodología cuantitativa, no experimental, de casos y controles conformado por 124 participantes. Obteniéndose como resultados que el 31.6% de pacientes con DM2 manifestaron alguna reacción adversa a los fármacos antituberculosos que a su vez presentan un incremento de transaminasas y elevación transitorias de bilirrubinas; mientras que en el 75% de los pacientes con TB que no presentaron DM2 se mostró un 68.4% con reacción adversa a los medicamentos; por lo cual se evidencia que no existe relación significativa entre la DM2 y la RAM antituberculosos de primera línea.

Romero (2021), realizaron una pesquisa con el propósito de determinar si la hipoalbuminemia es factor de riesgo para RAM antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar. Estudio de metodología analítica, observacional, de cohortes, retrospectivo que incluyeron 116 participantes. Se obtuvieron como resultados que no se apreciaron diferencias significativas respecto a las variables de edad, género, procedencia, diabetes mellitus, insuficiencia renal y anemia entre los pacientes con o sin hipoalbuminemia ($p > 0.05$). Además, la incidencia de RAM antituberculosos en pacientes con hipoalbuminemia fue del 63% y en los pacientes sin

hipoalbuminemia fue del 37%, mostrando a la hipoalbuminemia como factor de riesgo para RAM antituberculosos en los casos de tuberculosis pulmonar ($p < 0.05$).

Vega (2018), realizaron una pesquisa con el objetivo de demostrar que la malnutrición es un factor de riesgo asociado a RAM antituberculosos en los pacientes del Hospital Militar Central. Metodología analítica, observacional, retrospectivo conformado por 183 participantes. Mostrándose como resultados obtenidos del estudio que el IMC promedio fue de 21.73, y se señala como factores de riesgo para el desarrollo de RAM antituberculosos a la malnutrición (OR = 3.901), desnutrición (OR = 3.240) y sobrepeso (OR = 2.743), mientras que se evidencia que no hubo alguna asociación estadísticamente significativa entre la edad y la RAM antituberculosos.

Gutiérrez (2020), realizaron una investigación con el propósito de analizar los factores asociados a RAM en pacientes con tratamiento antituberculoso en Cusco. Estudio con metodología retrospectiva, transversal en el que abarcaron 309 participantes. Los resultados que se muestran como factores para un mayor riesgo de presentar RAM ($p < 0.05$) fueron el tiempo prolongado de tratamiento (OR: 1.14), tratamiento resistente a fármacos de segunda línea (OR: 39.79), tratamiento con corticoides (OR: 24.87) y otros hábitos nocivos (OR: 4.55); mientras que se detecta como un factor protector a los valores altos de albumina.

Hernández (2022), realizaron una pesquisa con el objetivo de determinar los factores asociados a la severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos (RAFA) de un centro médico. Estudio metodológicamente observacional, correlacional, retrospectivo y transversal conformado por 30 participantes. Los resultados fueron 80% de casos

con RAFA hepática leve y 20% de severidad moderada. Además, se encontró que el 62.5% de los casos con severidad leve presentaron hipoalbuminemia y el medicamento sospechoso de RAFA de tipo hepático fue la Pirazinamida, tanto para los de reacción leve (70,8%) como para los de reacción moderada (83,3%).

Hervias (2018), realizaron una investigación con el propósito de evaluar los factores asociados a las RAFA. Estudio prospectivo que abarcó a 176 participantes. Se obtuvo que la tasa de incidencia fue de 0.75 casos por cada 100 dosis administrada al paciente; además, de acuerdo con la gravedad de las reacciones estas fueron moderadas en un 72.2%, leves en un 22.2% y graves en un 5.6%. Mientras que los factores asociados fueron la infección por hepatitis B, infección por VIH, IMC y hemoglobina basal ($p < 0.001$).

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Determinar los factores asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, Lima 2015-2022.

1.3.2. Objetivos específicos

Determinar los factores epidemiológicos asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, Lima 2015-2022.

Determinar los factores clínicos asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, Lima 2015-2022.

Determinar los factores de la terapia farmacológica asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, Lima 2015-2022.

1.4. Justificación

Las reacciones adversas a fármacos antituberculosos constituyen un problema que ocurre a consecuencia de la hipersensibilidad al tratamiento asignado para combatir la tuberculosis pulmonar. Su incidencia y asociación con complicaciones de mayor gravedad ha sido demostrado a través de estudios a nivel mundial.

En ese sentido, los principales beneficiarios serán los profesionales de la salud en general, especialmente los médicos, pues a través del empleo de bibliográfica científica actualizada de entornos nacionales e internacionales, se proporcionarán conceptos y definiciones específicas con el fin de saciar la necesidad de conocimientos.

A partir del enriquecimiento académico, los profesionales podrán emplear los saberes adquiridos para el desarrollo de sus funciones en la práctica clínica, de modo que la identificación de los factores asociados prevea el surgimiento de reacciones adversas, así los siguientes beneficiarios serán los pacientes con tuberculosis pulmonar del Centro de Salud Cooperativa

Universal, pues el reconocimiento precoz y oportuno favorecerá el mantenimiento de la calidad de vida de estas personas.

Además, la tipificación de los factores asociados contribuirá a la comunidad científica especializada en la actualización de guías, normas técnicas, o estrategias preventivas que puedan ser evaluadas para su continua implementación en las diversas entidades sanitarias a nivel local y nacional.

Así pues, el desarrollo del presente favorecerá el contraste de los resultados obtenidos con los reconocidos en estudios nacionales e internacionales; por otro lado, el diseño del estudio y el instrumento a emplear, podrán ser empleados como base referencial para la gestación de futuras investigaciones.

1.5. Hipótesis

Hi: Existen factores asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar. Centro de Salud Cooperativa Universal, 2015-2022.

Ho: No existen factores asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar. Centro de Salud Cooperativa Universal, 2015-2022.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación

2.1.1. Tuberculosis (TBC)

Se refiere aquella patología que es causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, también llamado bacilo de Koch que la hace altamente contagiosa, afectando principalmente a los pulmones, pero también puede abarcar otros órganos y sistemas como los ganglios linfáticos, sistema nervioso central, hígado, huesos, tracto genitourinario y gastrointestinal (Fajardo et al., 2019; Horne y Narita, 2023).

Es además, un problema de salud pública mundial considerada como la decimotercera causa de mortalidad y una de las enfermedades infecciosas más mortífera posterior a la COVID-19 y por encima del VIH/SIDA, por ello es que se fija como meta de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) a erradicar para el 2030; ya que se estima que en promedio durante el año 2020 se reportaron 9,9 millones de casos en todo el mundo, dentro de las cuales 1,5 millones de ellas fallecieron (Organización Mundial de la Salud, 2021).

La tuberculosis pulmonar es una de las variedades más frecuentes y también la más contagiosa entre todas las formas de tuberculosis, por lo cual representa cerca del 80 al 85% de los casos en total. Entre los síntomas para la sospecha de TBC pulmonar se encuentran:

- Presencia de tos y expectoración por más de 15 días.
- Hemoptisis con presencia o no de dolor torácico, incluyendo la dificultad para la respiración.

- Aparición de síntomas generales como la pérdida de peso y apetito, fiebre, sudoración nocturna, cansancio y decaimiento (Villalba et al., 2020).

Además, se reporta que la probabilidad de contagio de una persona infectada a otra dependerá de la cantidad de microorganismos que se encuentren presentes en los pulmones, así como la capacidad de propagación con la que se cuente. De acuerdo a las evidencias, se señala que los casos más contagiosos son de aquellos pacientes que contengan múltiples microorganismos que pueden detectarse en el microscopio mediante las muestras de esputo; mientras que las personas con pocos microorganismos que son indetectables directamente al microscopio son menos contagiosas y la gravedad de la enfermedad puede ser más leve que en las personas con baciloscopia positiva (Dlodlo et al., 2019).

2.1.2. Diagnóstico:

El diagnóstico de TBC aún se basa en un conjunto de pruebas que permiten hallazgos precisos al complementarse, estas pueden ser la sospecha clínica, radiología y pruebas microbiológicas (Caminero et al., 2017).

2.1.2.1. Baciloscopia directa:

Es uno de los métodos efectivos para detectar la enfermedad, la cual se obtiene mediante una muestra de esputo que se especifica según los criterios preestablecidos:

Figura 1.

Crterios establecidos para el examen de microscopio.

No se observan bacilos ácido alcohol resistente (BAAR) en 100 campos observados	Negativo (-)
Se observan de 1 a 9 BAAR en 100 campos observados (paucibacilar)*	Número exacto de bacilos en 100 campos
Menos de 1 BAAR promedio por campo en 100 campos observados (10-99 bacilos en 100 campos)	Positivo (+)
De 1 a 10 BAAR promedio por campo en 50 campos observados	Positivo (++)
Más de 10 BAAR promedio por campo en 20 campos observados.	Positivo (+++)

Fuente: (Culqui, 2022).

También se indica que la microscopía de frotis de esputo resulta ser menos sensible que el cultivo en medios sólidos, dando como resultado la identificación de diferentes especies de micobacterias en función de su velocidad para originar colonias, pigmentación de colonias y su patrón de crecimiento en inclinación, permitiendo observar la susceptibilidad de las micobacterias cultivadas a medicamentos antituberculosos. No obstante, para aquellos pacientes que por cierta condición no pueden producir esputo o aquellos en los que no se han encontrado bacilos se puede emplear la radiografía de tórax (López-Romero et al., 2019).

2.1.2.2. Radiografía de tórax:

Es uno de los estudios más útiles que se emplean para el diagnóstico de la tuberculosis, la obtención de los resultados puede ser variable dependiendo del grado o afectación en la que se encuentre la enfermedad.

2.1.3. Tuberculosis primaria:

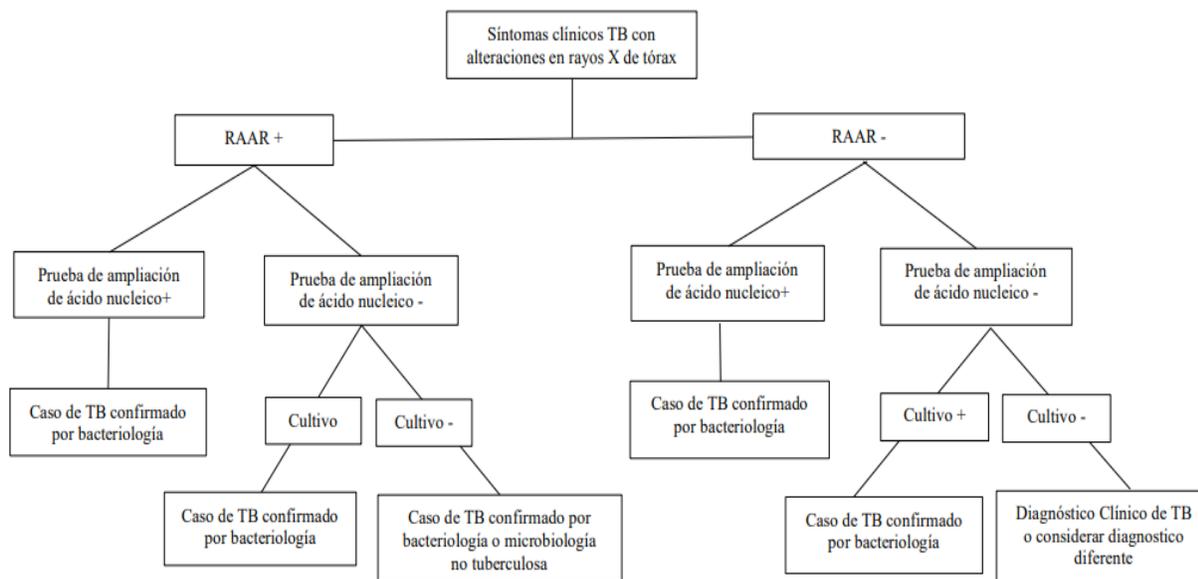
En la tuberculosis primaria se diferencian en la afectación del parénquima que se puede dar en cualquier segmento del pulmón y se muestra que sólo hay una ligera predilección por los lóbulos superiores; además, los segmentos anterior y posterior pueden verse afectados. Mientras que la consolidación del espacio aéreo aparece como una densidad homogénea con bordes mal definidos, y la cavitación es rara excepto en pacientes que tengan otra condición aparte como desnutrición u otros inmunocomprometidos.

2.1.4. Reactivación Tuberculosis:

Puede afectar a cualquier segmento pulmonar y la distribución característica es sugerente de la enfermedad, siendo el 95% de los casos de tuberculosis pulmonar localizada, las lesiones están presentes en el segmento apical o posterior de los lóbulos superiores o en el segmento superior de los lóbulos inferiores; mientras que el segmento anterior del lóbulo superior casi nunca es la única área manifiesta de afectación. Asimismo, se observa con mayor frecuencia, una lesión descrita como inactiva o estable por radiografía que progresa a tuberculosis sintomática; y como patrón parenquimatoso típico de la reactivación de la tuberculosis es una consolidación del espacio aéreo de naturaleza irregular o confluyente (Lyon y Rossman, 2017).

Figura 2.

Esquema diagnóstico de tuberculosis con ayuda de pruebas laboratoriales.



Fuente: (Nurwidya et al., 2018)

2.1.5. Tratamiento:

Se señala que todo tratamiento de esta enfermedad es necesario que se deba cumplir con dos requisitos bacteriológicos básicos en los que se encuentra la combinación de fármacos para evitar la selección de resistencias y la duración del tratamiento para asegurar el restablecimiento y evitar la reincidencia (Caminero et al., 2017).

Tratamiento farmacológico consiste:

- Primera fase o fase principal:

Duración aproximada entre 2 a 3 meses (50 a 75 dosis) por 5 días a la semana en los que se administran medicamentos, para conseguir una reducción de manera eficiente de la carga bacilar.

- Segunda fase o fase de consolidación:

Duración de la administración por 4 o 5 meses (50 a 60 dosis) por 3 días a la semana, con la finalidad de una eliminación de los bacilos y esterilización de las lesiones (Correa y Farez, 2017).

Figura 3.

Fármacos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*.

<i>Fármacos de primera línea</i>			
Isoniazida	oral, i.v., i.m.	5 mg/kg/día ^c	No precisa
Rifampicina	oral, i.v.	10 mg/kg/día ^d	No precisa
Rifabutina	oral	5 mg/kg/día	50% de dosis habitual
Pirazinamida	oral	25-30 mg/kg/día	25-35 mg/kg 3 veces a la semana
Etambutol	oral	25 mg/kg/día 15 mg/kg en fase de continuación	20-25 mg/kg 3 veces a la semana
<i>Fármacos de segunda línea</i>			
Levofloxacin	oral, i.v.	500-1.000 mg/día	750-1.000 mg 3 veces a la semana
Moxifloxacin	oral	400-800 mg/día	No precisa
Amikacina/kanamicina/estreptomina Capreomicina	i.v., i.m.	15 mg/kg/día 25 mg/kg 3 veces a la semana	15 mg/kg 2-3 veces a la semana
Etionamida	oral	15-20 mg/kg/día (1 o 2 veces/día)	250-500 mg/día
Cicloserina	oral	10-15 mg/kg/día ^e (1 o 2 veces al día)	250 mg diarios o 500 mg 3 veces a la semana
Linezolid	oral, i.v.	600 mg/día ^f	No precisa
Clofazimina	oral	100-200 mg/día	No precisa
Ácido paraaminosalicílico (PAS)	oral	8-12 g/día (4 g, 2 o 3 veces al día)	4 g, 2 veces al día
Bedaquilina	oral	400 mg/día durante 2 semanas, luego 200 mg/3 veces por semana ^g	Usar con cuidado
Delamanid	oral	100 mg/12 h ^g	No recomendado
Imipenem-cilastatina	i.v.	1 g/12 h	500 mg/12 h
Meropenem	i.v.	1 g/8-12 h	500 mg/12 h
Amoxi-clavulánico	oral, i.v.	125 mg/8-12 h	125 mg/12 h
Tioacetazona	oral	150 mg/día	No recomendado

Fuente: (Pascual-Parejaa et al., 2018)

- **Isoniacida:** Presenta una marcada actividad bactericida frente a los microorganismos de rápida división y actúa específicamente sobre el complejo M. tuberculosis, careciendo de actividad sobre otras bacterias como los hongos. Actúa como inhibidor de la biosíntesis de los ácidos micólicos, los cuales son componentes lipídicos específicos de la membrana de las micobacterias. Mientras que los principales efectos adversos son a nivel hepático y del sistema nervioso (Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad de Cataluña, 2018).

- **Rifampicina:** Actúa bloqueando la proliferación tanto de bacterias gram-positivas y gram-negativas, siendo su principal mecanismo de acción sobre la enzima RNA polimerasa de las bacterias. Puede causar reacciones gastrointestinales como náuseas y dolor abdominal, así como elevaciones transitorias de la bilirrubina, que en combinación con isoniacida la hepatotoxicidad suele ser más frecuente (Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad de Cataluña, 2018).

- **Pirazinamida:** Es aquel fármaco de primera línea con la cual se trata todas las formas de tuberculosis, actuando principalmente sobre los microorganismos de división lenta y en medio ácido. Presenta como principal efecto adverso la hepatotoxicidad la cual se relaciona con el uso de dosis frecuentes (Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad de Cataluña, 2018).

- **Etambutol:** Es uno de los fármacos de primera línea que se administra en las fases iniciales de la enfermedad, ya que suprime la proliferación de los bacilos resistentes a isoniacida. Presenta como mecanismo de acción la alteración de la biosíntesis

de la pared celular de los bacilos, siendo su principal efecto adverso la neuritis óptica con una disminución de la agudeza visual o una reducida discriminación de los colores que suele afectar a uno o ambos ojos (Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad de Cataluña, 2018).

2.1.6. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA)

Los fármacos antituberculosos también llegan a producir con frecuencia ciertos efectos adversos, que pueden llegar a ser potencialmente graves al administrar un tratamiento. De esta manera ocasionan RAFA como respuesta nociva y no deseada hacia un fármaco que son utilizadas para la profilaxis o manejo de la enfermedad que incluso pueden poner en riesgo la vida del paciente (Vega, 2018).

Se debe considerar que, ante la presencia de una RAFA, se debe evaluar el grado de severidad sea leve en la que no es necesario suspender el tratamiento, o moderadas y graves en las que se requiere la suspensión de los fármacos hasta evaluar y establecer un esquema alternativo (Vera et al., 2021).

Según la severidad de las reacciones adversas que se citan, éstas se clasifican en:

- Leves:

Son aquellas manifestaciones clínicas de baja intensidad que requieren establecer un manejo sintomático y que no ameritan la suspensión del tratamiento.

- Moderadas:

Son las manifestaciones clínicas significativas que, si bien no amenazan en forma inmediata la vida del paciente, se requiere de adoptar medidas terapéuticas inmediatas o la suspensión del tratamiento temporal.

- Severas o graves:

Son aquellas manifestaciones clínicas que amenazan la vida del paciente, al producir una incapacidad permanente o considerable que requiere hospitalización, pueden producir anomalías o procesos malignos que llevar a la muerte del paciente, siendo necesario la suspensión del tratamiento y una evaluación con enfoque multidisciplinario (Hernández, 2022).

2.1.7. Factores asociados a RAFA

Entre aquellos factores asociados que se señalan, se muestra que la proporción de pacientes femeninas presentan una mayor tendencia a desarrollar RAFA debido a que existen posibles mecanismos hormonales que a lo largo de las diferentes etapas de la vida se manifiestan, como son el embarazo y la menarquia, los cuales llegan a modificar las respuestas del organismo a los medicamentos. Asimismo, se considera que las interacciones entre los fármacos antituberculosos y los anticonceptivos también podrían contribuir a la aparición de RAFA, por lo cual se debe considerar estos hallazgos como precauciones especiales en la prescripción de los medicamentos antituberculosos al grupo de mujeres (Fei et al., 2018).

La insuficiencia ponderal es un factor significativo de alto riesgo para el desarrollo de RAFA porque conduce a una alta concentración sérica del medicamento en aquellos pacientes con bajo peso corporal que resulta en mayores RAFA a diferencia de los pacientes que presentan un mayor peso corporal (Han et al., 2017).

La DM considerado como factor que se asocia a un mayor riesgo de aparición de RAFA se detalla que la hiperglucemia crónica durante la diabetes es causante del daño, la disfunción y la

falla de diferentes órganos a largo plazo, fundamentalmente los riñones, los nervios y los ojos; esto se sostiene en que los riñones son el sitio principal del metabolismo de los medicamentos, por lo cual el daño renal inducirá a una reducción del metabolismo de los fármacos antituberculosos, mientras que las semividas más prolongadas de estos fármacos facilitarían una mayor concentración sérica de estos en un período de tiempo más largo conllevando a una alta prevalencia de RAM (Han et al., 2017).

Igualmente, se sostiene que los pacientes afectados por la enfermedad que cuentan con mayores ingresos presentan más probabilidades de desarrollar una reacción inducida por fármacos debido a una posible disminución de la inmunidad provocada por la carga de trabajo cotidiano que experimentan. Los tratamientos combinados, tienden a provocar la acumulación de la toxina hepática endógena protoporfirina IX o de ácidos biliares al regular a la baja el transportador de ácidos biliares por lo cual este proceso conlleva a una destrucción de la función hepática y por ende el desarrollo de RAFA. Ello sumado a que los períodos más prolongados del uso de medicamentos conducen a la acumulación gradual de metabolitos de fármacos en el hígado también aumentan la probabilidad de RAFA con intensidades más graves (Tao et al., 2021).

Finalmente, las actividades diarias agregan una modificación en el equilibrio del régimen alimentario que en un contexto negativo ocasionan un porcentaje por debajo del IMC normal, esto sumado a la susceptibilidad inmunológica de la población, el riesgo a desarrollar RAFA es mayor (Vega, 2018).

III. MÉTODO

3.1 Tipo de investigación

El tipo de investigación fue observacional, analítico, retrospectivo y transversal.

3.2 Ámbito temporal y espacial

Ámbito temporal: El estudio se llevó a cabo en 6 meses (febrero-julio) y los datos a recolectar corresponderán al periodo 2015-2022.

Ámbito espacial: El estudio se realizó en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, ubicado en José Carlos Mariátegui Santa Anita 15008.

3.3 Variables

- Variable Independiente: Factores asociados.
- Variable dependiente: Reacciones adversas a fármacos antituberculosos.

3.4 Población y muestra

3.4.1. Población

Todos los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar atendidos en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, Lima 2015-2022.

3.4.2. Criterios de inclusión

Grupo de estudio

- Pacientes de ambos sexos, de todas las edades, con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y atendidos en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, Lima 2015-2022.
- Pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar que *si presentaron alguna reacción adversa a fármacos antituberculosos*.
- Pacientes con formatos de notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos e historias clínicas completas y legibles.

Grupo comparativo

- Pacientes de ambos sexos, de todas las edades, con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y atendidos en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, Lima 2015-2022.
- Pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar que *no presentaron reacción adversa a fármacos antituberculosos*.
- Pacientes con formatos de notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos e historias clínicas completas y legibles.

Criterios de exclusión

- Pacientes con VIH.
- Pacientes con arritmia cardíaca grave.
- Pacientes con hepatopatía crónica.
- Pacientes con disfunción renal severa.
- Pacientes que ingieran medicamentos con alto riesgo de hepatotoxicidad.

3.4.3. Muestra

La muestra estuvo calculada mediante la fórmula de comparación de proporciones y, además se tomó un nivel de confianza del 95% y potencia de prueba del 80%. La relación entre los grupos fue de 1 a 1. Según una investigación anterior de Fei et al. (2018), el 30.5% de los pacientes que presentaron reacciones adversas por fármacos antituberculosos fueron del sexo masculino. La fórmula se presenta a continuación:

$$n = \frac{[z_{1-\alpha/2}\sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta}\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

$Z_{1-\alpha/2} = 1.96$: Nivel de confianza del 95%.

$Z_{1-\beta/2} = 0.84$: Potencia de prueba del 80%.

$p_1 = 0.305$: Proporción de pacientes expuestos a tuberculosis del sexo masculino con reacciones adversas por fármacos antituberculosos.

$p_2 = 0.555$: Proporción de pacientes expuestos a tuberculosis del sexo masculino sin reacciones adversas por fármacos antituberculosos.

$p = (p_1 + p_2) / 2 = 0.430$: Proporción de pacientes expuestos a tuberculosis del sexo masculino con/sin reacciones adversas por fármacos antituberculosos.

$n_1 = 60$: Tamaño de muestra para el grupo de estudio.

$n_2 = 60$: Tamaño de muestra para el grupo comparativo.

En tal sentido, la muestra estuvo conformada por 120 pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar atendidos en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, Lima

2015-2022. Asimismo, 60 pacientes presentaron reacción adversa a fármacos antituberculosos (grupo de estudio) y otros 60 pacientes no presentaron (grupo comparativo).

3.4.4. Tipo y técnica de muestreo

Se trabajó con un muestreo de tipo probabilístico y la técnica fue el aleatorio, es decir, cada paciente fue seleccionado de la población hasta completar el tamaño de muestra estimado por cada grupo evaluado en la investigación.

3.5 Instrumentos

La técnica fue documental y el instrumento una ficha de recolección de datos. Esta última estuvo constituida por las siguientes secciones:

Sección I: En esta sección se incluyeron a todos aquellos factores que posiblemente se asocien a la presencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos, en particular factores epidemiológicos (edad, sexo, índice de masa corporal y hábitos nocivos(alcohol, tabaco, drogas, no)), clínicos (comorbilidades, tratamiento previo de tuberculosis, antecedente de retraso diagnóstico (>30 días) y resultados del frotis de esputo BK) y de la terapia farmacológica (esquema de tratamiento, duración del tratamiento y régimen terapéutico).

Sección II: En esta sección se definió la ausencia o presencia de reacciones adversas, se enlistaron los sucesos indeseables más frecuentes y se establecerá el nivel de gravedad.

Si bien la ficha de recolección de datos no requirió validación per se, se realizó un juicio de expertos mediante el cual se comprobó la validez de contenido del instrumento.

Este procedimiento se realizó empleado un formato ad hoc en el cual los jueces validadores consignaron su opinión con respecto al instrumento (Anexo 3). Donde uno de ellos brindó la realización de una sugerencia, la cual se tomó en consideración para su aprobación; posteriormente los otros dos expertos coincidieron en la aplicabilidad del instrumento; de esta manera se pudo manifestar que los tres jueces expertos concluyeron que el instrumento era aplicable, llegando al 100% de concordancia.

3.6 Procedimientos

- Se solicitó la aprobación del proyecto a la oficina de grados y títulos de la Universidad Nacional Federico Villarreal (UNFV) y se tramitaron los permisos correspondientes para el acceso a la información en mesa de partes del Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita.
- Una vez obtenidos los permisos se recurrió al encargado de la estrategia sanitaria para el control de la tuberculosis y se le solicitaron los formatos de notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos.
- Una vez que se obtenga la muestra, se coordinaron las fechas y horas de acceso al área de archivo, para extraer la información requerida de las historias clínicas.
- Finalmente, la información recabada fue vaciada a una base de datos creada en el programa SPSS V.25, para pasar por un proceso de consistencia y el respectivo análisis estadístico.

3.7 Análisis de datos

Se creó una base de datos en el programa IBM SPSS V.25, la cual pasó por un control de calidad de registros, es decir, solo se tomaron en cuenta aquellos datos según los criterios de

inclusión planteados anteriormente y una clasificación conforme a la operacionalización de las variables, de esta manera se procederá con análisis estadísticos univariados, bivariados y multivariado que respondieron a los objetivos de la investigación.

3.7.1. Análisis descriptivo

Las variables cuantitativas fueron calculadas por mediana y rango intercuartílico. Pero las variables cualitativas fueron estimadas por frecuencias absolutas (n) y relativas (%).

3.7.2 Análisis bivariado

Para determinar los factores asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar, las variables cualitativas fueron calculadas por la prueba Chi-Cuadrado, y para identificar la mayor posibilidad de asociación se calculó la Razón de Prevalencia (RP). Las pruebas estadísticas contaron con un nivel de significancia del 5%, es decir, un p-valor < 0.05 fue significativo.

3.7.3. Análisis multivariado

La variable de interés en relación a los factores epidemiológicos, clínicos y de terapia farmacológica fueron analizados mediante el modelo de regresión Poisson, donde solo se identificaron aquellos factores con los mejores coeficientes significativos y un RPa ajustado, incluyendo intervalos de confianza del 95%. Se consideraron un nivel de significancia del 5%. Por último, la presentación de los resultados fue a través de tablas de frecuencia simples y bidimensionales. Además, se incluyeron diagramas estadísticos (barras y/o circular) elaborados en el programa Microsoft Excel 2019.

3.8 Consideraciones éticas

La presente investigación será revisada por el comité de ética de la Universidad Nacional Federico Villarreal, responsable del rigor científico, cumplimiento de la normativa y ausencia de plagio académico. Por tratarse de un estudio retrospectivo no se precisará de la firma de un consentimiento informado; no obstante, se codificarán las fichas de recolección de datos para resguardar la identidad del paciente.

Finalmente, para ser consecuentes con los principios éticos y deontológicos el investigador usará de forma obligatoria la mascarilla y ejecutará la recolección de datos en un espacio ventilado.

IV. RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados basados en 120 pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar atendidos en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita durante el periodo 2015-2022.

La **Tabla 1** muestra que al menos el 50% de pacientes con tuberculosis tenía menos de 34 años, donde el grupo etario con mayor frecuencia fue entre 20 y 39 años (46.7%). El 69.2% fueron varones, el 60% tuvieron un IMC normal y el 65% tenían hábitos nocivos.

Tabla 1.

Características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, 2015-2022

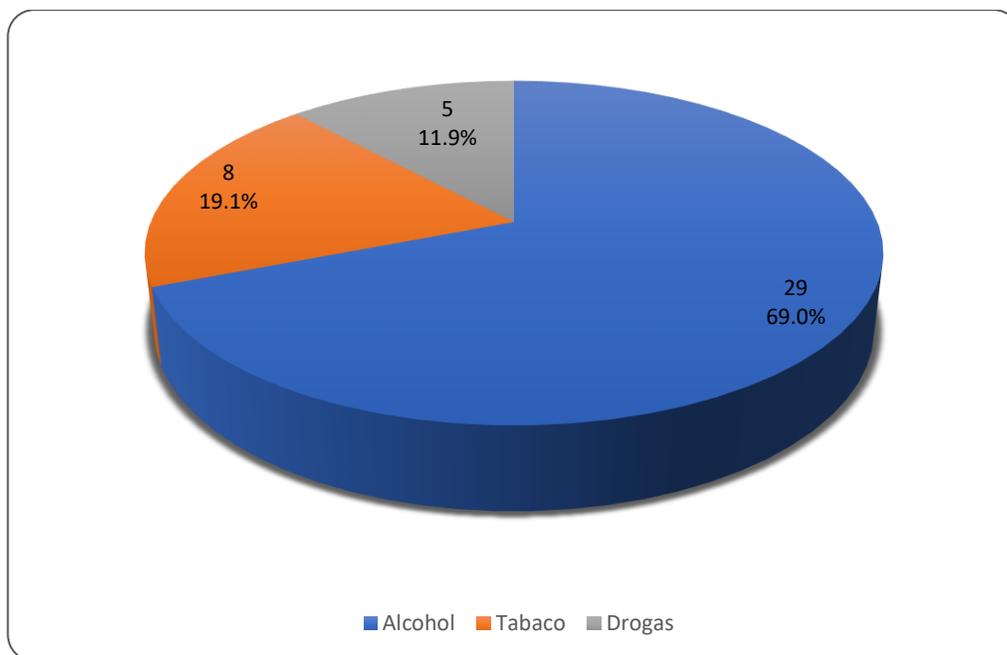
Características epidemiológicas	N	%
Edad (Me: RI)	34(28)	
<20 años	18	15.0%
20-39 años	56	46.7%
>40 años	46	38.3%
Sexo		
Masculino	83	69.2%
Femenino	37	30.8%
IMC		
Bajo peso	16	13.3%
Peso normal	72	60.0%
Sobrepeso	22	18.3%
Obesidad	10	8.3%
Hábitos nocivos		
Sí	42	35.0%
No	78	65.0%
Total	120	100%

Nota: Me: Mediana/ RI: Rango Intercuartílico

En la **Figura 1** muestra que de los 42 pacientes que tenían hábitos nocivos, el 69% (29) de pacientes con tuberculosis tenía como hábito nocivo el consumo de alcohol, el 19.1% consumía tabaco y el 11.9% consumía drogas.

Figura 1.

Hábitos nocivos en los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, 2015-2022



La **Tabla 2** muestra que el 65.8% de pacientes con tuberculosis presentó alguna comorbilidad. El 90% no recibió tratamiento previo para TBC, el 53.3% tuvo antecedente de retraso diagnóstico mayor a 30 días y el 55% presentó resultado frotis BK $\geq++$.

Tabla 2.

Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, 2015-2022

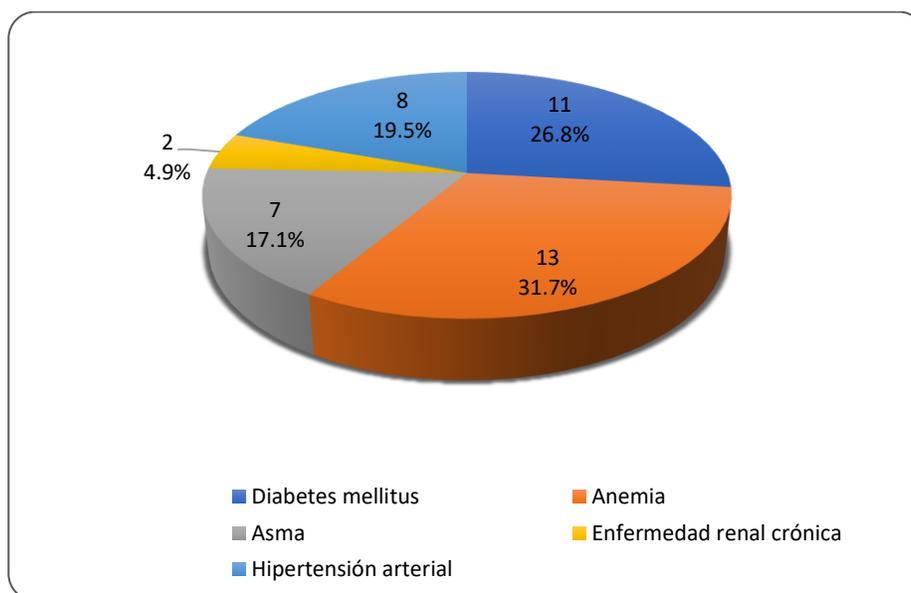
Características clínicas	N	%
Comorbilidades		
Sí	41	34.2%
No	79	65.8%
Tratamiento previo para TBC		
Sí	12	10.0%
No	108	90.0%
Antecedente de retraso diagnóstico. (>30 días)		
Sí	64	53.3%
No	56	46.7%
Resultado frotis BK		
$\geq++$	66	55.0%
$<++$	54	45.0%
Total	120	100%

La **Figura 2** muestra que del total de pacientes que presentaron comorbilidades, el 31.7% (13) presentaron anemia, el 26.8% (11) diabetes mellitus, el 19.5% (8) hipertensión arterial, el 17.1% (7) asma y el 4.9% (2) enfermedad renal crónica.

Con respecto a las características de terapia farmacológica todos los pacientes con tuberculosis tuvieron un esquema de tratamiento en primera línea, duración del tratamiento mayor a 2 meses y régimen terapéutico que contiene pirazinamida.

Figura 2.

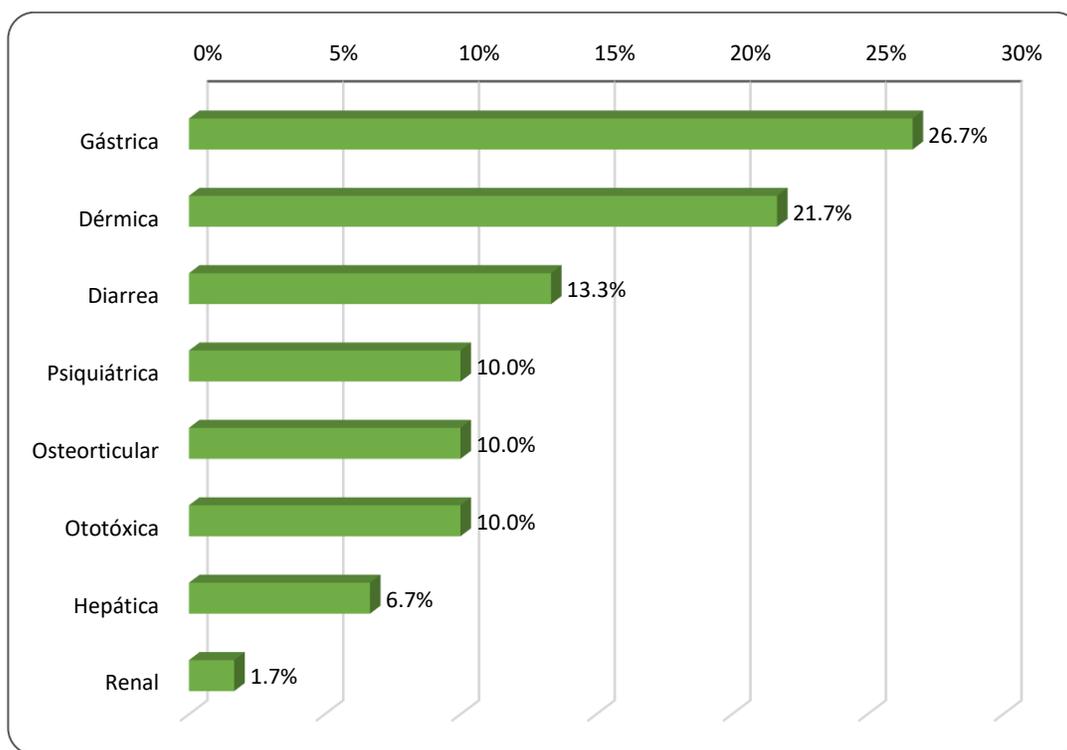
Comorbilidades en los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, 2015-2022



La **Figura 3** muestra que el 26.7% de los pacientes que presentaron reacciones adversas a fármacos antituberculosas tuvieron reacción gástrica, el 21.7% dérmica, el 13.3% evidenció diarrea y el 10% psiquiátrica osteoarticular y ototóxica respectivamente.

Figura 3.

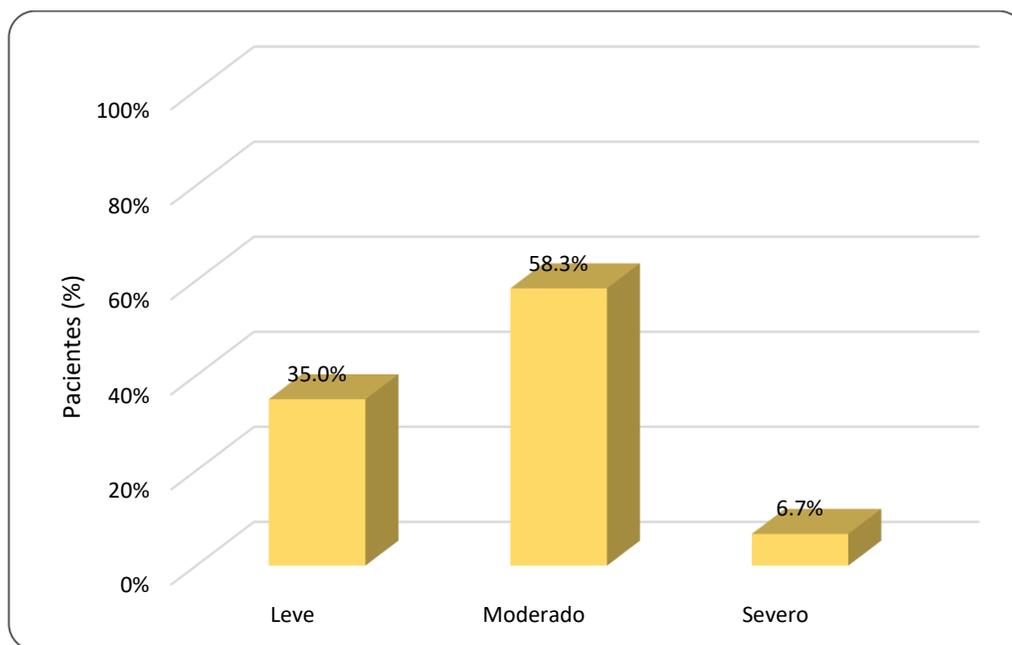
Tipo de reacción adversa en los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, 2015-2022



La **Figura 4** muestra que el 58.3% de pacientes que presentaron reacciones adversas tuvieron un nivel moderado, el 35% un nivel leve y el 6.7% un nivel severo.

Figura 4.

Gravedad de la reacción adversa en los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, 2015-2022



La **Tabla 3** muestra que la variable sexo es un factor asociado a reacciones adversas a fármacos antituberculosos ($p=0.030$), asimismo se observa mayor probabilidad de presentar reacciones adversas en los pacientes varones (RP=1.150), donde el 78.3% de los pacientes que presentaron reacciones adversas a fármacos antituberculosos fueron varones comparados con los pacientes que no evidenciaron reacciones adversas, el cual fue de 60.0%

Tabla 3.

Factores epidemiológicos asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, 2015-2022

Factores epidemiológicos	Reacciones adversas a fármacos antituberculosos				p*	RP (IC 95%)
	Sí		No			
	N	%	N	%		
Edad						
<20 años	8	13.3%	10	16.7%	0.609	0.958(0.815-1.126)
20-39 años	33	55.0%	23	38.3%	0.067	1.119(0.993-1.260)
>40 años	19	31.7%	27	45.0%	0.133	0.911(0.809-1.026)
Sexo						
Masculino	47	78.3%	36	60.0%	0.030	1.150(1.021-1.296)
Femenino	13	21.7%	24	40.0%		
IMC						
Bajo peso	9	15.0%	7	11.7%	0.591	1.050(0.877-1.931)
Peso normal	33	55.0%	39	65.0%	0.264	0.932(0.825-1.054)
Sobrepeso	13	21.7%	9	15.0%	0.345	1.079(0.920-1.266)
Obesidad	5	8.3%	5	8.3%	1	-
Hábitos nocivos						
Sí	19	31.7%	23	38.3%	0.444	0.953(0.842-1.077)
Alcohol	13	21.7%	16	26.7%	0.522	0.868(0.553-1.361)
Tabaco	4	6.7%	4	6.7%	1	-
Drogas	2	3.3%	3	5.0%	0.648	0.793(0.267-2.386)
No	41	68.3%	37	61.7%		
Total	60	100.0%	60	100.0%		

Nota: Chi cuadrado/RP: Razón de prevalencia/ IC: Índice de confianza

La **Tabla 4** muestra que el antecedente de retraso diagnóstico es un factor asociado a reacciones adversas a fármacos antituberculosos ($p=0.010$), asimismo se observa mayor probabilidad de presentar reacciones adversas en los pacientes con antecedente de retraso diagnóstico mayor a 30 días ($RP=1.169$), donde el 65% de pacientes con tuberculosis que presentaron RAFA tuvieron antecedente de retraso diagnóstico comparados con los pacientes que no evidenciaron reacciones adversas, el cual fue de 41.7%

Tabla 4.

Factores epidemiológicos asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, 2015-2022

Factores clínicos	Reacciones adversas a fármacos antituberculosos				p*	RP (IC 95%)
	Sí		No			
	N	%	N	%		
Comorbilidades						
Sí	23	38.3%	18	30.0%	0.336	1.064(0.937-1.209)
No	37	61.7%	42	70.0%		
Tratamiento previo para TBC						
Sí	4	6.7%	8	13.3%	0.224	0.889(0.748-1.056)
No	56	93.3%	52	86.7%		
Antecedente de retraso diagnóstico. (>30 días)						
Sí	39	65.0%	25	41.7%	0.010	1.169(1.040-1.312)
No	21	35.0%	35	58.3%		
Resultado frotis BK						
≥++	35	58.3%	31	51.7%	0.463	1.046(0.928-1.178)
<++	25	41.7%	29	48.3%		
Total	60	100%	60	100%		

Nota: Chi cuadrado/RP: Razón de prevalencia/ IC: Índice de confianza

La **Tabla 5** evidenció que existe mayor riesgo de presentar reacciones adversas en pacientes con edad entre 20 y 39 años ($p=0.025$, $RP=1.153$) y antecedente de retraso diagnóstico mayor a 30 días ($p=0.021$, $RP=1.146$)

Tabla 5.

Regresión de Poisson para determinar los factores asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar

Parámetro	B	Sig.	RPa	95% de intervalo de confianza de Wald para Exp(B)	
				Inferior	Superior
(Intersección)	-0.455	0.545	0.635	0.145	2.769
De 20 a 39	0.142	0.025	1.153	1.018	1.305
Antecedente retraso diagnóstico. (>30 días)	0.136	0.021	1.146	1.021	1.286

Nota: Variable dependiente: Reacciones adversas a fármacos antituberculosos/Modelo: (Intersección), Resultado frotis BK, Menor20, De20a39, Mayor40, Sexo, Bajo Peso, Peso Normal, Sobrepeso, Obesidad, Hábitos nocivos (alcohol, tabaco y drogas), Comorbilidades, Tratamiento previo para TBC, Antecedente retraso Diagnóstico. (>30 días)

V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La población de estudio estuvo conformada por 120 pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, entre ellos el 46.7% perteneció al grupo etario 20 - 39 años y 69.2% al sexo masculino; además el 60% presentó un peso normal y 35% tuvo hábitos nocivos. La mayoría de investigaciones nacionales e internacionales concordaron con lo obtenido (Zhong et al., 2021; Luperdi, 2020; Romero, 2020; Vega, 2018; Hervias, 2018; Hernández, 2017), probablemente por la preponderancia de la tuberculosis pulmonar en los años más productivos de la vida del ser humano, vulnerabilidad de los varones a comportamientos de riesgo (consumo de alcohol, tabaquismo, entre otros) (Organización Mundial de la Salud, 2021) y éxito de los programas de alimentación y nutrición para el paciente ambulatorio con tuberculosis y su familia (Instituto Nacional de Salud, 2018).

En lo que respecta a las características clínicas el 34.2% tuvo enfermedades comórbidas, como anemia (31.7%), diabetes mellitus (26.8%), hipertensión arterial (19.5%), asma (17.1%) y enfermedad renal crónica (4.9%), todas ellas responsables de la inmunosupresión del huésped e ingreso hacedero del *Mycobacterium tuberculosis* (Echazarreta et al., 2018). Así mismo, el 90% no recibió tratamiento previo para tuberculosis, 53.3% tuvo antecedentes de retraso diagnóstico (>30 días) y 55% presentó un BK en esputo mayor o igual a 2 cruces. Ahmad et al. (2016) avalaron parcialmente los resultados, pues informaron en una cohorte similar una incidencia baja de comorbilidades (13.3%) y un BK en esputo mayor o igual a 2 cruces (56.4%); sin embargo, el 90.1% recibió tratamiento previo para tuberculosis. Farazi et al. (2014) obtuvieron resultados

análogos y adicionalmente notificaron un retraso diagnóstico mayor a 30 días en 433 de 940 pacientes iraníes con tuberculosis.

Por otro lado, es preciso mencionar que todos los pacientes con tuberculosis pulmonar recibieron un esquema de tratamiento de primera línea, que duró más de 2 meses e incluyó entre sus medicamentos a la pirazinamida. De ellos, el 26.7% presentó reacciones adversas gástricas, 21.7% dérmicas, 13.3% diarrea, 10% psiquiátricas, 10% osteoarticulares, 10% ototóxicas, 6.7% hepáticas y 1.7% renales. La hegemonía de las reacciones adversas gástricas (anorexia, náuseas, vómitos, dolor epigástrico) se suele asociar a las interacciones medicamentosas nutricionales, pues fármacos como la pirazinamida, rifampicina y estreptomycinina pueden afectar la ingesta de los alimentos, las características motoras del tracto gastrointestinal y la absorción y/o biodisponibilidad de los nutrientes (Kalaiselvan et al., 2021; Instituto de Investigación para el Desarrollo de la Nutriología, 2022).

Ahmad et al. (2016) y Farazi et al. (2014) estuvieron de acuerdo con los resultados descritos en el acápite anterior, dado que posicionaron a las perturbaciones gastrointestinales (42% y 91.9%) como las reacciones adversas de mayor asiduidad en pacientes bajo tratamiento antituberculoso; sin embargo, Meng et al. (2018) y Hervias (2018) difirieron, ya que imputaron una frecuencia superior a las reacciones cutáneas (48.4%) y hepatotoxicidad (4.5%), ambas posiblemente asociadas a una respuesta inmune precoz que puede causar erupciones, elevación asintomática de enzimas hepáticas y menoscabos en el hígado (Vera et al., 2020; Tholey, 2021).

La gravedad de las reacciones adversas fue moderada en la mayoría de casos (58.3%), quizás porque el uso de terapias combinadas potencia la intensidad de los efectos no deseados e inopinados, que suelen ser transitorios o parcialmente limitantes (Kalaiselvan et al., 2021; Moya et al., 2022). Hervias (2018) llegó a la misma conclusión (7.4% para reacciones adversas moderadas); mientras que Farazi et al. (2014) atribuyeron una frecuencia superior a las reacciones adversas menores o leves (84.2%).

En ese marco la detección de aquellas características o condiciones que incrementen la razón de prevalencia de dichos sucesos es esencial, pues permitiría reducir la tendencia epidemiológica de casos y su respuesta nociva; por ello, se procedió con la identificación de sus factores epidemiológicos y clínicos. El sexo masculino fue el único factor epidemiológico que se asoció a las reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RP=1.150 p=0.030), coincidiendo con Zhong et al. (2021) estuvieron de acuerdo con lo obtenido, pues refirieron que el sexo masculino fue un factor de riesgo de lesión hepática inducida por fármacos antituberculosos (OR=1.715 p<0.5), a diferencia de Farazi et al. (2014), que posicionaron al sexo femenino como un factor de riesgo del evento en estudio (OR=1.94 p<0.05), estas evidencias podrían relacionarse con la preponderancia de la tuberculosis pulmonar en la población masculina (Zhong et al., 2021; Rodrigo, 2019), ello posiblemente a que los varones al ser considerados como los proveedores del entorno familiar están más expuestos a presentar patologías infecciosas como la evaluada, pero su tratamiento esta guiado por la pareja, quien es la encargada del cumplimiento de la terapéutica, independientemente de la presencia de eventos adversos o no, pero ante la intolerancia de estos por los varones, se genera el incumplimiento del tratamiento lo que ocasiona el retraso de la recuperación.

Mientras que el antecedente de retraso diagnóstico fue el único factor clínico (RP=1.169 p=0.010), oponiéndose con lo evidenciado por Farazi et al. (2014), quienes reportaron ausencia de significancia estadística al analizar esta variable (p=0.90). Esta variable podría estar relacionada con el impacto de los medicamentos en órganos afectados por el avance de la enfermedad (estadios clínicos avanzados) (Zhong et al., 2021; Rodrigo, 2019), pero las discrepancias en los resultados podrían deberse al entorno geográfico, pues se considera que presencia o ausencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos es multifactorial, ya que dependerá mucho del entorno hospitalario, personal, social, entre otros aspectos.

Al aplicar la regresión de Poisson el antecedente de retraso diagnóstico mantuvo su condición de riesgo (Rpa=1.146 p=0.021), el sexo no evidenció significancia estadística y la edad entre 20 y 39 años incrementó en 1.153 la prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos (p=0.025). Este último factor se justifica en la preponderancia de la enfermedad en los años más productivos de la vida del ser humano (Organización Mundial de la Salud, 2021); no obstante, la mayor parte de investigaciones posicionan a la edad mayor a 40 años como factor de riesgo (Ahmad et al., 2016; Farazi et al., 2014) o no adjudican significancia estadística a la variable en mención (Vega, 2018; Meng, 2018; Hervias, 2018; Xin et al., 2017; Hernández, 2017).

Finalmente, es necesario precisar que este estudio no se encuentra exento de limitaciones, pues la recolección retrospectiva de los datos implica un riesgo en la veracidad o exactitud de la información registrada y recabada, dado que las historias clínicas no siempre están diseñadas para la investigación científica; además los resultados obtenidos no podrán ser extrapolados a otras realidades, pues no es lógico suponer que el curso de acontecimientos continuará en el futuro o

serán aplicables a una población distinta. Por tanto, nuestros hallazgos representarán únicamente a los pacientes con tuberculosis pulmonar atendidos en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita.

VI. CONCLUSIONES

- El análisis multivariado mostró que la edad entre 20 y 39 y el antecedente de retraso diagnóstico mayor a 30 días fueron factores asociados para reacciones adversas a fármacos antituberculosos pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, 2015-2022.
- La edad entre 20 y 39 años fue un factor epidemiológico asociado para reacciones adversas a fármacos antituberculosos pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, 2015-2022. Evidenciándose que más del 50% de pacientes con tuberculosis pulmonar que presentaron reacciones adversas tenían entre 20 y 39 años.
- El antecedente de retraso diagnóstico mayor a 30 días fue un factor clínico asociado y de gran probabilidad para reacciones adversas a fármacos antituberculosos pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, 2015-2022. Evidenciándose que más de los 2/3 de pacientes con tuberculosis pulmonar que presentaron reacciones adversas tuvieron antecedente de retraso diagnóstico.
- No se evidenciaron factores de la terapia farmacológica asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, Lima 2015-2022.

VII. RECOMENDACIONES

- Se recomienda socializar los resultados con los directivos del Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, para que sean considerados como sustento al momento de diseñar estrategias abocadas a la prevención de reacciones adversas a fármacos antituberculosos. Además, dicha acción permitirá iniciar un plan operativo que sistematice las prioridades sanitarias, delimite a la población vulnerable (pacientes entre 20 y 39 años con antecedentes de retraso diagnóstico) y corrija o elimine las condiciones de riesgo susceptibles al cambio.
- Se aconseja a los profesionales de salud encargados del programa de control de la tuberculosis focalizar la atención y aumentar la rigurosidad del seguimiento médico en pacientes susceptibles a reacciones adversas a fármacos antituberculosos, que según los resultados del estudio corresponderían al grupo etario 20 - 39 años con antecedentes de retraso diagnóstico.
- Se sugiere al área de recursos humanos del centro de salud capacitar al personal en el control y prevención de la tuberculosis pulmonar, tomando en consideración los siguientes aspectos: identificación y diagnóstico oportuno, implementación inmediata y adherencia a las políticas de separación o aislamiento, e inicio raudo de un abordaje supervisado en casos confirmados.
- Se recomienda a la comunidad científica ejecutar investigaciones estructuradas bajo el mismo enfoque temático, para corroborar las tendencias observadas e indagar en nuevas características, rasgos, condiciones o situaciones que puedan aumentar la prevalencia del evento en estudio.

VIII. REFERENCIAS

- Ahmad, N., Javaid, A., Syed, S., Syed, A., Afridi, A., Zainab, P., y Khan, A. (2018). Occurrence, Management, and Risk Factors for Adverse Drug Reactions in Multidrug Resistant Tuberculosis Patients. *American Journal of Therapeutics*, 25(5), e533-e540. Obtenido de <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000421>
- Barahona, S., Cubas, F., Henríquez, S., Monge, A., y Muñoz, K. (2019). "Prevalencia de reacciones adversas por antifímicos en Tuberculosis, El Salvador, 2016-2018". [Tesis de Grado, Universidad DR. José Matías Delgado, Antiguo Cuscatlán]. Obtenido de <http://redicces.org.sv/jspui/bitstream/10972/4132/1/00029024-ADDIPBP.pdf>
- Caminero, J., Cayla, J., García-García, J., García-Pérez, F., Palacios, J., y Ruiz-Manzano, J. (2017). Diagnosis and Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. *Arco Bronconeumol*, 53(9), 501-509. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2017.07.005>
- Caminero, J., Pérez, G., y Rodríguez, F. (2021). Multi-drug resistant tuberculosis, ten years later. *Medicina Clínica*, 156(8), 393-401. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.08.018>
- Clínica Universidad de Navarra. (2023). *Tratamiento*. Obtenido de Diccionario Médico CUN: <https://www.cun.es/diccionariomedico/terminos/tratamiento#:~:text=m.,un%20medio%20especial%20de%20cura>.
- Correa, V., y Farez, M. (2017). *Caracterización epidemiológica de los usuarios con tuberculosis que acuden a un centro de salud de la ciudad de Guayaquil*. [Tesis de Grado, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador]. Obtenido de <http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/7588/1/T-UCSG-PRE-MED-ENF-364.pdf>

- Culqui, C. (2022). *Factores de riesgo asociados a tuberculosis multidrogorresistente en pacientes de establecimientos de salud del primer nivel de atención en el norte del Perú entre los años 2016-2022*. [Tesis de Grado, Universidad Nacional de Piura, Piura, Perú]. Obtenido de <https://repositorio.unp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12676/3438/MHUM-CUL-CAR-2022.pdf?sequence=1>
- Dartois, V., y Rubin, E. (2022). Anti-tuberculosis treatment strategies and drug development: challenges and priorities. *Nat Rev Microbiol*, 20(11), 685-701. Obtenido de <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00731-y>.
- Dlodlo, R., Brigden, G., Heldal, E., Allwood, B., Chiang, C., Fujiwara, P., . . . Van, A. (2019). *Una guía de buenas prácticas esenciales para el manejo de tuberculosis*. París, Francia: Unión Internacional Contra la Tuberculosis. Obtenido de <https://theunion.org/sites/default/files/2020-08/Manejo-de-la-Tuberculosis-Septima-edicion.pdf>
- Echazarreta, A., Zerbini, E., De Sandro, J., Sáenz, C., Yessi, L., Saad, R., Manonelles, G., Cuello, M. (2018). Tuberculosis and comorbidities in urban areas in Argentina. A gender and age perspective. *Biomédica*, 38, 180-188. Obtenido de <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3904>
- El Hamdouni, M., Samir, A., Eddine, J., Benamor, J., Hassar, M., y Cherrah, Y. (2020). Incidence of adverse reactions caused by first-line anti-tuberculosis drugs and treatment outcome of pulmonary tuberculosis patients in Morocco. *Infection*, 48(1), 43-50. Obtenido de <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01324-3>

- Fajardo, G., Reyes, O., Varela, D., y Medina, K. (2019). Tuberculosis pulmonar y métodos diagnósticos laboratoriales actuales. *Rev. Fac. Cienc. Méd.*, 35-44. Obtenido de <http://www.bvs.hn/RFCM/pdf/2018/pdf/RFCMV0115-2-2018-6.pdf>
- Farazi, A., Sofian, M., Jabbariasl, M., y Sara, K. (2014). Adverse Reactions to Antituberculosis Drugs in Iranian Tuberculosis Patients. *Tuberc Res Treat*, 1-6. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25506427/>
- Fei, C., Zainal, H., y Ali, I. (2018). Evaluation of Adverse Reactions Induced by Anti-Tuberculosis Drugs in Hospital Pulau Pinang. *Malays J Med Sci*, 25(5), 103-114. Obtenido de <https://doi.org/10.21315/mjms2018.25.5.10>.
- Fernandez, M., y Rojas, I. (2022). *Incidencia de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes tuberculosos atendidos en el Centro de Salud Catalina Huanca - El Agustino, Julio - Diciembre 2021*. [Tesis, Universidad Roosevelt, Huancayo]. Obtenido de <https://repositorio.uoosevelt.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14140/1106/TESIS%20FERNANDEZ%20-%20ROJAS.pdf?sequence=4&isAllowed=y>
- Guiop, J. (2018). *Incidencia de Reacciones Adversas a Medicamentos en Pacientes Crónicos y No Crónicos en el servicio de emergencia del Hospital Militar Central, Período Junio 2016 a Mayo 2017*. [Tesis, Universidad Roosevelt]. Obtenido de <https://repositorio.uoosevelt.edu.pe/handle/20.500.14140/111>
- Gutierrez, K. (2020). *Factores asociados a reacciones adversas medicamentosas en pacientes con tratamiento antituberculoso de la región Cusco, 2015- 2019*. [Tesis de Grado, Universidad Nacional De San Antonio Abad Del Cusco, Cusco]. Obtenido de <http://repositorio.unsaac.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12918/5393/253T20200215.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

- Han, X., Pang, Y., Ma, Y., Liu, Y., Guo, R., Shu, W., . . . Gao, W. (2017). Prevalence and Risk Factors Associated with Adverse Drug Reactions among Previously Treated Tuberculosis Patients in China. *Biomed Environ Sci*, 30(2), 139-142. Obtenido de <https://doi.org/10.3967/bes2017.018>. PMID: 28292352.
- Hernández, M. (2022). *Factores asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos, Centro Médico Naval 2012 - 2015*. [Tesis de Grado, Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú]. Obtenido de <https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14138/5152/MED-Hernandez%20Bendez%20Mar%20Del%20Rosario.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Hervias, S. (2018). *Incidencia y factores asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos durante el tratamiento para tuberculosis sensible en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, año 2016* . [Tesis, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú] . Obtenido de http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/8442/Hervias_ms.pdf?sequence=3&isAllowed=y
- Horne, D., y Narita, M. (2023). Tuberculosis Pulmonar. *BMJ Best Practice*. Obtenido de <https://bestpractice.bmj.com/topics/es-es/165>
- Instituto Nacional de Salud (2018). *Nutrición de pacientes con tuberculosis: Revisión sistemática*. Lima, Ministerio de Salud del Perú. Obtenido de https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/authenticated%20administrator%20editor/publicaciones/2019-06-19/RS%2003-2018%20Nutricion%20en%20TB_0.pdf
- Imanuel, S., y Ascobat, P. (2019). Adverse reactions to first-line anti-tuberculosis drugs as a risk factor of pulmonary tuberculosis treatment default in jakarta, indonesia. *Int J App Pharm*,

11(6), 80-83. Obtenido de https://www.researchgate.net/profile/Stefanus-Setiawan/publication/337678881_ADVERSE_REACTIONS_TO_FIRST-LINE_ANTI-TUBERCULOSIS_DRUGS_AS_A_RISK_FACTOR_OF_PULMONARY_TUBERCULOSIS_TREATMENT_DEFAULT_IN_JAKARTA

Instituto de Investigación para el Desarrollo de la Nutriología. (2022). *Interacción fármaco nutriente el tratamiento de la tuberculosis*. Obtenido de IIDENUT: <https://www.iidenut.org/instituto/2022/03/01/interaccion-farmaco-nutriente-el-tratamiento-de-la-tuberculosis/>

Kakausekvan, V., Shukla, S., Ramesh, S., Mishra, N., Kumar, P., y Singh, R. (2021). Adverse drug reactions associated with anti-tuberculosis therapy. In Herdeiro, M., Roque, F., Figueiras, A., y Magalhaes, S. (Eds.), *New insights into the future of pharmacoepi demiology and drug safety*. IntechOpen. Obtenido de <https://www.intechopen.com/chapters/77033>

López-Romero, W., Flores-Valdez, M., y Camacho-Villegas, T. (2019). Métodos actuales empleados para el diagnóstico de tuberculosis y su eficacia en diversos entornos clínicos. *RevSalJa*, 6(3), 170-180. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/saljalisco/sj-2019/sj193e.pdf>

Luperdi, R. (2020). *Diabetes mellitus como factor de riesgo para reacciones adversas a medicamentos antituberculosos de primera línea*. [Tesis de Grado, Universidad César Vallejo, Trujillo, Perú]. Obtenido de https://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/60269/Luperdi_RRA-SD.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Lyon, S., y Rossman, M. (2017). Tuberculosis pulmonar. *Revistas ASM*, 5(1). Obtenido de <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0032-2016>

- Meng, C., Zainal, H., y Hyder, I. (2018). Evaluation of Adverse Reactions Induced by Anti-Tuberculosis Drugs in Hospital Pulau Pinang. *Malays J Med Sci*, 25(5), 103-114. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30914867/>
- Moya, V., Velarde, J., Villarroel, S., Triveño, R., y Rivera, M. (2022). Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en mayores de 15 años del centro Maurer de Yamparaez. *RIIS UNIVALLE*, 17(43), 47-57. Obtenido de <https://doi.org/10.52428/20756208.v17i43.341>.
- Muñoz-Torrico, M., Caminero-Luna, J., Migliori, G., D'Ambrosio, L., y Carrillo-Alduenda, J. (2017). La diabetes se asocia con reacciones adversas graves en la tuberculosis multirresistente. *Arch Bronconeumol.*, 53(5), 245-250. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2016.10.003>
- Nasasira, M., Kalyango, J., Mupere, E., y Baluku, J. (2022). Incidence and Predictors of Adverse Drug Events Among People Receiving Drug Resistant Tuberculosis Treatment in Uganda: 8-Year Retrospective Cohort Study. *Ther Clin Risk Manag*, 15(18), 1117-1127. Obtenido de <https://doi.org/10.2147/TCRM.S381800>
- Nurwidya, F., Handayani, D., Burhan, E., y Yunus, F. (2018). Molecular Diagnosis of Tuberculosis. *Chonnam Med J*, 54(1), 1-9. Obtenido de <https://doi.org/10.4068/cmj.2018.54.1.1>
- Organización Mundial de la Salud. (2021). *Tuberculosis*. Obtenido de OMS: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
- Organización Panamericana de la Salud. (2023a). *Índice de masa corporal*. Obtenido de DeCS: <https://decs2019.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>
- Organización Panamericana de la Salud. (2023b). *Hábitos*. Obtenido de DeCS: <https://decs2019.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>

Organización Panamericana de la Salud. (2023c). *Comorbilidades*. Obtenido de DeCS: <https://decs2019.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>

Organización Panamericana de la Salud. (2023d). *Tratamiento Farmacológico* . Obtenido de DeCS: <https://decs2019.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>

Pascual-Parejaa, J., Carrillo-Gómez, R., Hontañón-Antoñana, V., y Martínez-Prieto, M. (2018). Tratamiento de la enfermedad tuberculosa pulmonar y extrapulmonar. *Elsevier*, 36(8), 507-516. Obtenido de <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.018>

Real Academia de la Lengua Española. (2023a). *Edad*. Obtenido de RAE: <https://dle.rae.es/edad>

Real Academia de la Lengua Española. (2023b). *Sexo*. Obtenido de RAE: <https://dle.rae.es/sexo?m=form>

Real Academia de la Lengua Española. (2023c). *Duración* . Obtenido de RAE: <https://dle.rae.es/duraci%C3%B3n>

Rodrigo, R. (2019). Análisis del retraso diagnóstico en tuberculosis. *Rev Enf Emerg*, 18(3), 113-118. Obtenido de http://www.enfermedadesemergentes.com/articulos/a725/3_ORIGIN_AL_ENF-EMERG002-2019_teresa-rodrigo.pdf

Romero, K. (2021). *Hipoalbuminemia como factor de riesgo para reacciones adversas a fármacos antituberculosos en el Hospital Belén de Trujillo*. [Tesis de Grado, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo – Perú]. Obtenido de http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/20.500.12759/7590/1/REP_MEHU_KATIUSKA_ROMERO_HIPOALBUMINEMIA.FACTOR.RIESGO.REACCIONES.ADVERSAS.F%c3%81RMACOS.ANTITUBERCULOSOS.HOSPITAL.BEL%c3%89N.TRUJILLO.pdf

- Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad de Cataluña. (2018). *Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis*. Obtenido de https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_473_Tuberculosis_IAQS_compl.pdf
- Tao, Z., Yuzheng, F., Xiao-Li, D., Xujun, G., Ka, H., Wing, W., . . . Shengyuan, L. (2021). An Investigation of the Risk Factors Associated With Anti-Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury or Abnormal Liver Functioning in 757 Patients With Pulmonary Tuberculosis. *Frente. Pharmacol.*, 12. Obtenido de <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.708522>
- Tholey, D. (2021). *Lesión hepática causada por fármacos*. Obtenido de Manual MSD: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-hep%C3%A1ticos-y-biliares/f%C3%A1rmacos-e-h%C3%ADgado/lesi%C3%B3n-hep%C3%A1tica-causada-por-f%C3%A1rmacos?query=Da%C3%B1o%20hep%C3%A1tico%20causado%20por%20f%C3%A1rmacos>
- Vega, M. (2018). *Malnutrición como factor de riesgo para reacción adversa a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis en el Hospital Militar Central durante el período julio 2012 a julio 2017*. [Tesis de Grado, Universidad Ricardo Palma, Lima]. Obtenido de <https://repositorio.urp.edu.pe/handle/20.500.14138/1267>
- Vera, O., Calderón, T., Granado, M., Moreno, N., y Romañuk, C. (2021). Reacción adversa causada por fármacos antituberculosos en un paciente con tuberculosis pulmonar y meníngea. *Rev. OFIL-ILAPHAR*, 30(2), 147-149. Obtenido de <https://dx.doi.org/10.4321/s1699-714x2020000200016>

Villalba, P., Rotolo, M., y Cuevas, N. (2020). Tuberculosis pulmonar. Primaria grave. *Situaciones Clínicas*, 509-519. Obtenido de <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/03/983150/pediatria-509-519.pdf>

Yang, M., Pan, H., Lu, L., y et al. . (2019). Home-based Anti-Tuberculosis Treatment Adverse Reactions (HATTAR) study: a protocol for a prospective observational study. *BMJ Open*, 9(1), e027321. Obtenido de <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027321>

IX. ANEXOS

Anexo A: Matriz de consistencia

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES Y DIMENSIONES	METODOLOGÍA
<p>¿Cuáles son los factores asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar atendidos en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, Lima 2015-2022?</p>	<p style="text-align: center;"><u>OBJETIVO GENERAL</u></p> <p>Determinar los factores asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, Lima 2015-2022.</p> <p style="text-align: center;"><u>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</u></p> <p>Determinar los factores epidemiológicos asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, Lima 2015-2022.</p> <p>Determinar los factores clínicos asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, Lima 2015-2022.</p> <p>Determinar los factores de la terapia farmacológica asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, Lima 2015-2022.</p>	<p>Hi: Existen factores asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, Lima 2015-2022.</p> <p>Ho: No existen factores asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, Lima 2015-2022.</p>	<p style="text-align: center;"><u>VARIABLE INDEPENDIENTE</u></p> <p>Factores asociados</p> <p style="text-align: center;"><u>VARIABLE DEPENDIENTE</u></p> <p>Reacciones adversas a fármacos antituberculosos</p>	<p style="text-align: center;"><u>TIPO DE INVESTIGACIÓN</u></p> <p>El tipo de investigación fue observacional, analítico, retrospectivo y transversal.</p> <p style="text-align: center;"><u>POBLACIÓN</u></p> <p>Todos los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar atendidos en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, Lima 2015-2022.</p> <p style="text-align: center;"><u>TÉCNICA DE RECOLECCIÓN E INSTRUMENTO</u></p> <p>La técnica fue documental y el instrumento una ficha de recolección de datos.</p> <p style="text-align: center;"><u>MUESTRA</u></p> <p>120 pacientes.</p> <p style="text-align: center;"><u>ANÁLISIS DE DATOS</u></p> <p>Media, mediana, desviación estándar, rango intercuartílico, frecuencia absoluta y relativa, Chi-cuadrado, RP y RPa.</p>

Anexo: Operacionalización de variables

VARIABLES		DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR DE CALIFICACIÓN	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN	
Variable independiente: Factores asociados	Factores epidemiológicos	Edad	Tiempo que ha vivido una persona (Real Academia de la Lengua Española, 2023a).	Tiempo transcurrido entre el nacimiento del paciente con tuberculosis pulmonar y el registro en el formato de notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos.	Cuantitativa	Ordinal	<20 años 20-39 años ≥40 años	Ficha de recolección de datos
		Sexo	Condición orgánica que diferencia a los varones de las mujeres (Real Academia de la Lengua Española, 2023b).	Condición orgánica que diferencia a los pacientes con tuberculosis pulmonar del sexo femenino y masculino.	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino	
		Índice de masa corporal	Indicador de densidad corporal, que resulta de dividir el peso corporal por la estatura al cuadrado (Organización Panamericana de la Salud, 2023a).	Peso en kilogramos de un paciente con tuberculosis pulmonar dividido por el cuadrado de la estatura en metros.	Cualitativa	Ordinal	Bajo peso (<18.5 kg/m ²) Peso normal (18.5-24.9 kg/m ²) Sobrepeso (25-29.9 kg/m ²) Obesidad (≥30 kg/m ²)	
		Hábitos nocivos	Respuestas adquiridas o aprendidas de índole negativa (Organización Panamericana de la Salud, 2023b).	Presencia o ausencia de conductas reiterativas del paciente con tuberculosis pulmonar que provocan daños a corto y largo plazo.	Cualitativa	Nominal	Alcohol Tabaco Drogas No	
	Factores clínicos	Comorbilidades	Enfermedades coexistentes o adicionales al diagnóstico del paciente (Organización Panamericana de la Salud, 2023c).	Morbilidad asociada a la tuberculosis pulmonar.	Cualitativa	Nominal	Diabetes mellitus Anemia Asma Infección VIH Otros	Ficha de recolección de datos
		Tratamiento previo de tuberculosis	Uso anterior de fármacos antituberculosos (Organización Panamericana de la Salud, 2023d).	Paciente con tuberculosis pulmonar que tuvo una prescripción preliminar de fármacos antituberculosos.	Cualitativa	Nominal	Si No	
		Antecedente de retraso diagnóstico (>30 días)	Historia preliminar de demora diagnóstica (Farazi, et al., 2014).	Tiempo >30 días entre el inicio de los síntomas y el etiquetado anterior de paciente tuberculoso.	Cualitativa	Nominal	Si No	
		Resultados del frotis de esputo BK	Valoración final de la presencia de bacilos en una muestra biológica (Farazi, et al., 2014).	Carga bacilar de pacientes con tuberculosis pulmonar.	Cualitativa	Nominal	≥++ <++	
	Factores de riesgo	Esquema de tratamiento	Conjunto de medios farmacológicos que curan	Esquema antituberculoso estándar o secundario de pacientes con tuberculosis pulmonar.	Cualitativa	Nominal	Primera línea Segunda línea	Ficha de recolección de datos

		enfermedades (Clínica Unviersidad de Navarra, 2023).					
	Duración del tratamiento	Tiempo que transcurre ente el inicio y fin del esquema terapéutico (Real Academia de la Lengua Española, 2023c).	Tiempo que transcurre entre el inicio del esquema terapéutico antituberculoso y su fin.	Cualitativa	Nominal	>2 meses ≤2 meses	
	Régimen terapéutico	Programa de tratamiento de una enfermedad (Meng et al., 2018).	Contenido del esquema terapéutico de pacientes con tuberculosis pulmonar.	Cualitativa	Nominal	Régimen terapéutico que contenga un aminoglucósido Régimen terapéutico que contenga linezolid Régimen terapéutico que contenga pirazinamida	
Variable dependiente: Reacciones adversas a fármacos antituberculosos		Efecto indeseado que sucede tras la administración de un fármaco antituberculoso.	Respuestas nocivas y no intencionales en pacientes con tuberculosis pulmonar en tratamiento.	Cualitativa	Nominal	Si No	Ficha de recolección de datos

Anexo C: Instrumento

“Factores asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar en el Centro de Salud Cooperativa Universal Santa Anita, Lima 2015-2022”

ID: _____

Fecha: / /

Sección I: Factores asociados

Factores epidemiológicos

Edad: <20 años ()
 20-39 años ()
 ≥40 años ()

Sexo: Femenino ()
 Masculino ()

Índice de masa corporal: Bajo peso ()
 Peso normal ()
 Sobrepeso ()
 Obesidad ()

Hábitos nocivos: Si () Alcohol ()
 Tabaco ()
 Drogas ()
 No ()

Factores clínicos

Comorbilidades: Diabetes mellitus ()
 Anemia ()
 Asma ()
 Otros: _____

Tratamiento previo de tuberculosis: Si ()
 No ()

Antecedente de retraso diagnóstico (>30 días): Si ()
 No ()

Resultados del frotis de esputo BK: ≥++ ()
 <++ ()

Factores de la terapia farmacológica

Esquema de tratamiento: Primera línea ()
 Segunda línea ()

Duración del tratamiento:	>2 meses	()
	≤2 meses	()
Régimen terapéutico:	Régimen terapéutico que contenga un aminoglucósido	()
	Régimen terapéutico que contenga linezolid	()
	Régimen terapéutico que contenga pirazinamida	()

Sección II: Reacciones adversas a fármacos antituberculosos

Reacciones adversas a fármacos antituberculosos:	Si	()
	No	()
Tipo de reacción adversa:	Gástrica	()
	Psiquiátrica	()
	Hematológica	()
	Endocrinológica	()
	Dérmica	()
	Renal	()
	Osteoarticular	()
	Hepática	()
	Neurológica	()
	Ototóxica	()
	Enfermedad diarreica	()
Otros: _____	()	
Gravedad de la reacción adversa:	Leve	()
	Moderada	()
	Grave	()

Anexo D: Juicio de expertos

Juez 1

"FACTORES ASOCIADOS A REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR. EN EL CENTRO DE SALUD COOPERATIVA UNIVERSAL SANTA ANITA, LIMA, 2015-2022"

Estimado juez experto (a): Pedro Alberto Sullón Zavaleta

Teniendo como base los criterios que a continuación se presenta, se le solicita dar su opinión sobre el instrumento de recolección de datos que se adjunta:

Marque con una (X) en SI o NO, en cada criterio según su opinión.

Id	Criterios	Si	No	Observación
1	El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación.	X		
2	El instrumento responde a los objetivos del estudio.	X		
3	La estructura del instrumento es adecuada.	X		
4	Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.	X		
5	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.	X		
6	Los ítems son claros y comprensibles.	X		
7	El número de ítems es adecuado para su aplicación.	X		

Sugerencias: Especificar los Hábitos Nocivos

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE

Dr. Pedro A. Sullón Zavaleta
MÉDICO INFECTÓLOGO
C.M.P. 38378 - R.N.E. 28015
Firmado

Juez 2

"FACTORES ASOCIADOS A REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR. EN EL CENTRO DE SALUD COOPERATIVA UNIVERSAL SANTA ANITA, LIMA, 2015-2022"

Estimado juez experto (a): Dias Higar Franklin R.

Teniendo como base los criterios que a continuación se presenta, se le solicita dar su opinión sobre el instrumento de recolección de datos que se adjunta:

Marque con una (X) en SI o NO, en cada criterio según su opinión.

Id	Criterios	Si	No	Observación
1	El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación.	X		
2	El instrumento responde a los objetivos del estudio.	X		
3	La estructura del instrumento es adecuada.	X		
4	Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.	X		
5	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.	X		
6	Los ítems son claros y comprensibles.	X		
7	El número de ítems es adecuado para su aplicación.	X		

Sugerencias: Ninguna

MINISTERIO DE SALUD
 Dirección de Redes Integradas de Salud I.R.E.
 UGB-ATE C.S. Alfa y Omega
 Dr. DIAZ HIGAR FRANKLIN R.
 Resp. de Personal
 COP 12738
 Firma y sello

Juez 3

"FACTORES ASOCIADOS A REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR. EN EL CENTRO DE SALUD COOPERATIVA UNIVERSAL SANTA ANITA, LIMA, 2015-2022"

Estimado juez experto (a): **Juan Carlos Castro Vargas**

Teniendo como base los criterios que a continuación se presenta, se le solicita dar su opinión sobre el instrumento de recolección de datos que se adjunta:

Marque con una (X) en SI o NO, en cada criterio según su opinión.

Id	Criterios	Si	No	Observación
1	El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación.	X		
2	El instrumento responde a los objetivos del estudio.	X		
3	La estructura del instrumento es adecuada.	X		
4	Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.	X		
5	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.	X		
6	Los ítems son claros y comprensibles.	X		
7	El número de ítems es adecuado para su aplicación.	X		

Sugerencias:

Ninguna.

Dr. JUAN CARLOS CASTRO VARGAS
 ESP. ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y FONGICIAS
 CMP: 033262 RNE: 020970

Firma y sello

Anexo E: Validación por juicio de expertos

ID	JUECES		
	1	2	3
1	1	1	1
2	1	1	1
3	1	1	1
4	1	1	1
5	1	1	1
6	1	1	1
7	1	1	1

Total de acuerdos	21
Total en desacuerdos	0
<hr/>	
Total de respuestas	21
 Grado de concordancia	 100.0%

Toma de decisión: Debido a que el grado de concordancia entre los jueces fue del 100%, podemos decir que el instrumento es válido en contenido.