

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

“Hipoalbuminemia como factor de riesgo para reacciones adversas a fármacos antituberculosos en el Hospital Belén de Trujillo”

Área de Investigación:

Enfermedades Infecciosas y Tropicales

Autora:

Br. Romero Vasquez, Katuska

Jurado Evaluador:

Presidente: Segura Plasencia, Niler Manuel

Secretario: Mejia Sanchez, Gilmar Robert

Vocal: Arroyo Sánchez, Gisel Eliana

Asesor:

Cornejo Cruz, Marco Antonio

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6898-3670>

Trujillo – Perú

2020

Fecha de Sustentación: 2020/08/14

DEDICATORIA

*Para mis amados padres Eduardo y Blanca,
mis maravillosos hermanos Joaquín, Omar
y Jhonatan, mis adorados abuelos Oswaldo,
América, Roberto y Josefa, y a mis dilectos
padrinos Carlos y Fany. Los amo inmensamente.*

AGRADECIMIENTO

A Dios, por su don inefable, eres tú quien me engrandece y fortalece. Contigo lo puedo todo, te alabo y doy gracias Dios mío. A ti sea la gloria por siempre.

A mis padres Eduardo y Blanca, por su infinito amor, apoyo y motivación, por ser mis eternos cómplices y siempre confiar en mí, no me alcanzará la vida para agradecer todo su amor y sacrificio.

A mi querido maestro y asesor Dr. Marco Cornejo Cruz, por su tiempo, conocimiento y constante apoyo en esta investigación.

A todos mis queridos maestros que formaron parte de mi formación universitaria, por enseñarme con ejemplo esta noble profesión y ser mi inspiración.

A mis hermanos y mejores amigos, por los innumerables e inolvidables momentos compartidos y sobre todo gracias por siempre estar conmigo.

ÍNDICE

CONTENIDO	Pág.
RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
MATERIAL Y MÉTODO.....	11
RESULTADOS.....	19
DISCUSIÓN.....	20
LIMITACIONES	22
CONCLUSIONES.....	23
RECOMENDACIONES.....	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
ANEXOS.....	27

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la hipoalbuminemia es factor de riesgo para reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar.

Material y Métodos: Se llevó a cabo un estudio de tipo analítico, observacional, de cohortes, retrospectivo. La población de estudio estuvo constituida por 116 pacientes con tuberculosis pulmonar según criterios de inclusión y exclusión establecidos distribuidos en dos grupos: con hipoalbuminemia o sin ella registrando la frecuencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en cada grupo de estudio; se calculó el riesgo relativo y la prueba chi cuadrado.

Resultados: No se apreciaron diferencias significativas respecto a las variables edad, género, procedencia, diabetes mellitus, insuficiencia renal ni anemia entre los pacientes con o sin hipoalbuminemia ($p > 0.05$). La incidencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar e hipoalbuminemia fue de 63%. La incidencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar sin hipoalbuminemia fue de 37%. La hipoalbuminemia es factor de riesgo para reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar con un riesgo relativo de 4.8 el cual es significativo ($p < 0.05$).

Conclusiones: La hipoalbuminemia es factor de riesgo para reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar.

Palabras claves: *Hipoalbuminemia, factor de riesgo, reacciones adversas, fármacos antituberculosos.*

ABSTRACT

Objective: To determine if hypoalbuminemia is a risk factor for adverse reactions to anti-tuberculosis drugs in patients with pulmonary tuberculosis.

Material and Methods: An analytical, observational, cohort, retrospective study was carried out. The study population consisted of 116 patients with pulmonary tuberculosis according to established inclusion and exclusion criteria distributed in two groups: with or without hypoalbuminemia, recording the frequency of adverse reactions (liver, skin and gastric) in each study group; Relative risk and chi square test were calculated.

Results: No significant differences were observed with respect to the variables age, gender, provenance, diabetes mellitus, renal failure or anemia among patients with or without hypoalbuminemia ($p > 0.05$). The incidence of adverse reactions to anti-tuberculosis drugs in patients with pulmonary tuberculosis and hypoalbuminemia was 63%. The incidence of adverse reactions to anti-tuberculosis drugs in patients with pulmonary tuberculosis without hypoalbuminemia was 37%. Hypoalbuminemia is a risk factor for adverse reactions to anti-tuberculosis drugs in patients with pulmonary tuberculosis with a relative risk of 4.8, which is significant ($p < 0.05$).

Conclusions: Hypoalbuminemia is a risk factor for adverse reactions to anti-tuberculosis drugs in patients with pulmonary tuberculosis.

Key words: *Hypoalbuminemia, risk factor, adverse reactions, antituberculosis drugs.*

I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es un problema significativo de la salud mundial; hay más tuberculosis en el mundo hoy que en cualquier otro momento en la historia. La tuberculosis sigue siendo una de los problemas fundamentales de la salud pública en América Latina y el Caribe (ALC). De hecho, el control de la tuberculosis está lejos de ser completo. (1)

En esta década las cifras son más altas, con un estimado de 8,5 a 9,2 millones de casos y 1.2 a 1.5 millones de muertes anuales, incluyendo muertes por TB en personas inmunosuprimidas. La amenaza actual de una emergencia de TB es de gran preocupación por la comunidad internacional. Es la primordial causa de muerte en las personas de grupos de edad más económicamente productivos, especialmente en los países en desarrollo. (2)

La tuberculosis es causada por *Mycobacterium tuberculosis*, que se cree que infecta de manera latente a un tercio de la población mundial, lo que coloca a estos individuos en un riesgo promedio de por vida de 5 a 10% de progresar a la forma activa de la enfermedad. Los infectados con VIH tienen riesgo de 12 a 20 veces más de desarrollar tuberculosis. (3)

La tuberculosis requiere tratamiento con múltiples medicamentos antituberculosos durante al menos 6 meses. Alrededor de 500 000 casos a nivel mundial son de tuberculosis multiresistente, que deben tratarse con medicamentos de segunda línea caros y de larga duración. (4,5)

La finalidad del tratamiento de la tuberculosis, consiste en curar y restaurar la calidad y productividad de la vida, además de prevenir la muerte por una tuberculosis activa o sus efectos tardíos en el paciente. También precaver una recaída, disminuir la transmisión y prevenir el desarrollo y la transmisión de la resistencia a los medicamentos. (6) El tratamiento para los casos nuevos es un régimen de cuatro medicamentos de primera línea: isoniacida (H), rifampicina (R), etambutol (E) y pirazinamida (Z). (7)

El Curso Corto de Tratamiento Observado Directamente es un régimen estándar que requiere que el paciente tome continuamente combinaciones de medicamentos basados en el peso de H, R, E, Z y / o estreptomicina (S) durante un período de tiempo designado. (8)

La reacción adversa a un medicamento (RAM) se explica como una respuesta involuntaria, dañina o nociva, originada por un medicamento con cantidades usualmente utilizadas en personas, para evitar, diagnosticar o tratar la enfermedad, o para el cambio de la función fisiológica. (9)

Las RAM causan problemas graves como la morbilidad, la mortalidad y el alto costo de la atención al paciente. La prevalencia general de las RAM con medicamentos antituberculosos de primera línea varía de 8,4% a 83,5%. (10) El uso de regímenes de múltiples medicamentos en el tratamiento de la tuberculosis se ha asociado con reacciones adversas no deseadas en diversos grados de gravedad, como hepatotoxicidad, erupciones cutáneas, trastornos gastrointestinales, trastornos neurológicos y trastornos musculoesqueléticos. (11) Las reacciones adversas se observan con mayor frecuencia en la fase intensiva del tratamiento de tuberculosis y no difieren entre la ingesta intermitente o diaria de medicamentos. (12)

La aparición de RAMs fue influenciada por múltiples factores. El manejo de las RAM debido a los medicamentos antituberculosos depende de la gravedad de las reacciones. (13) Abarca desde la monitorización regular, la terapia sintomática, la hospitalización hasta la modificación del régimen antituberculoso. (14) En comparación con los pacientes sin RAM, los pacientes que desarrollaron RAM tenían más probabilidades de tener resultados positivos en la prueba de frotis al final de la fase intensiva y resultados de tratamiento de la tuberculosis sin éxito. (15)

Existe una asociación entre bajos ingresos y malnutrición, esta última relacionada con cambios fisiológicos; un régimen de alimentación bajo en proteínas se vinculo con los cambios en el cometido inmunitario mediado por

células T, lo que aumenta la vulnerabilidad a la infección y las enfermedades causadas por M. tuberculosis. (16)

No se puede descartar la posibilidad de que la hipoalbuminemia se deba en parte al desarrollo de la hepatitis, el consumo elevado de alcohol y la tuberculosis pulmonar avanzada. (17) En pacientes con enfermedad avanzada, múltiples factores pueden jugar un papel en el desarrollo de reacciones adversas; esto incluye el estado nutricional subyacente, la hipoalbuminemia, el abuso del alcohol y la naturaleza de larga data de la enfermedad, lo que conducirá a la desnutrición de una persona. (18)

Gafar F, et al (India, 2019); en 41 pacientes de los cuales se registró reacción adversa a fármacos, el 27% de pacientes, se observó que la frecuencia de hipoalbuminemia fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con reacción adversa a fármacos (OR= 2.3 IC 95% 1.7 – 4.3) ($p<0.05$). (19)

Castro A, et al (Portugal, 2015); en 764 pacientes de los cuales se reportaron 61 eventos de reacción adversa; no se encontró diferencia en la frecuencia de hipoalbuminemia entre el grupo de casos o de controles (OR= 1.4 IC95% 0.8 – 1.9) ($p>0.05$). (20)

Resende L, et al (Brasil, 2015); llevaron a cabo un estudio para perfilar los factores de riesgo vinculados con reacción adversa a fármacos antituberculosos a través de una revisión sistemática, en el que incluyeron a 16 estudios analíticos; reconociendo como factor de riesgo para reacción adversa a la hipoalbuminemia; siendo la frecuencia de esta alteración de 83% en los casos y de 44% en los controles (OR= 6.11; IC 95% 2.7 – 13.6; $p<0.05$). (21)

Gaude G, et al (India, 2015); llevaron a cabo un estudio para identificar los factores de riesgo relacionados con reacción adversa a fármacos antituberculosos mediante una investigación analítica prospectiva de casos y controles en el que se incorporaron 3900 personas con tuberculosis pulmonar, registrándose 150 de estas personas con efectos adversos; observando que la

frecuencia de hipoalbuminemia fue superior en el grupo de casos (OR= 2.1; IC 95% 1.4 – 3.7 $p<0.05$). (22)

Considerando todas las referencias teóricas mencionadas y desarrolladas; planteamos la necesidad y la obligación de identificar, precisar y analizar en nuestro medio, la vinculación en toda condición de riesgo asociada con la presentación de estos eventos adversos de creciente prevalencia en nuestra comunidad, considerando una población específica de pacientes, siendo prioritaria un control de esta amenaza sanitaria con una estrategia que nos permita seleccionar a aquellos individuos que por tener un mayor número de estos factores sean tributarios de un seguimiento detallado y minucioso, ofreciendo estrategias de vigilancia adecuadas y oportunas; con la expectativa de adquirir una mejor adherencia terapéutica y por consiguiente una menor resistencia bacteriana, generando un mayor control de esta enfermedad y su morbilidad asociada. Siendo la hipoalbuminemia una comorbilidad observada con frecuencia en este grupo de pacientes, creemos precisamente valorar su influencia respecto al riesgo de aparición de RAMs, también considerando y tomando en cuenta que dentro de los procedimientos para el inicio y monitoreo del tratamiento antibuculoso del Hospital Belén de Trujillo, se encuentra el perfil hepático como examen basal, encontrándose ahí la albúmina, haciendo viable y factible esta investigación.

1.1 Enunciado del problema:

¿La hipoalbuminemia es un factor de riesgo para reacciones adversas a fármacos antituberculosos en el Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2014-2018?

1.2 Hipótesis

Hipótesis nula (Ho):

La hipoalbuminemia no es factor de riesgo para reacciones adversas a fármacos antituberculosos.

Hipótesis alterna (Ha):

La hipoalbuminemia es factor de riesgo para reacciones adversas a fármacos antituberculosos.

1.3 Objetivos

Objetivos generales:

- ✓ Analizar si la hipoalbuminemia es factor de riesgo para reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar.

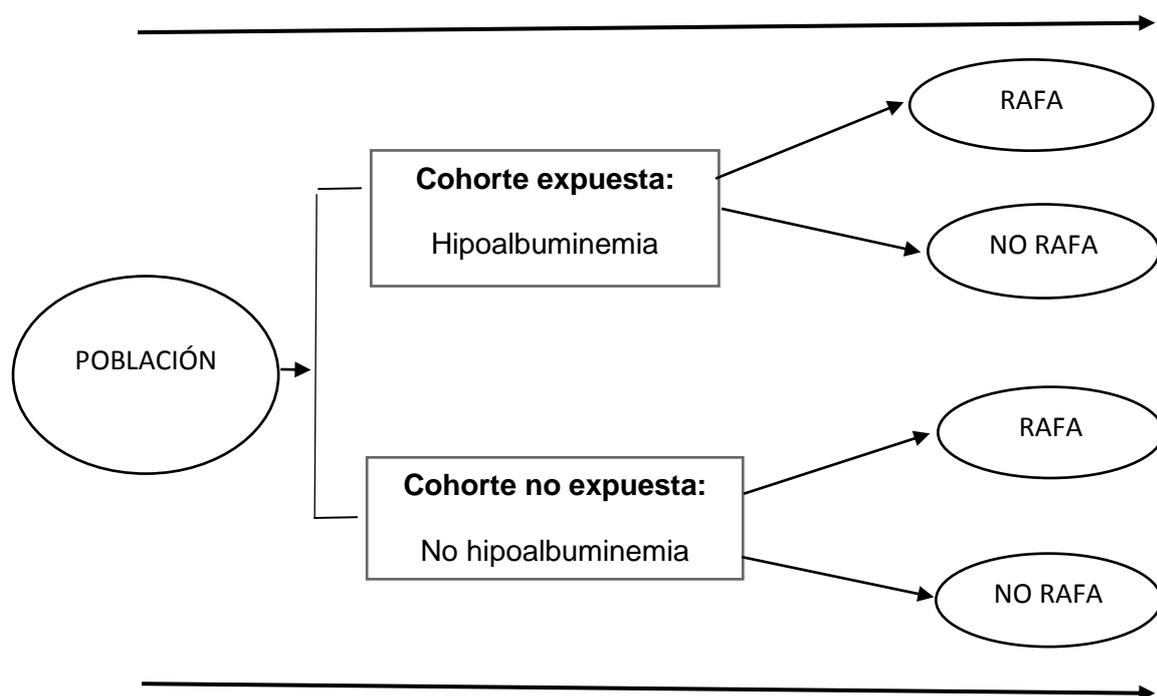
Objetivos específicos:

- ✓ Determinar la incidencia de hipoalbuminemia en pacientes con reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar.
- ✓ Determinar la incidencia de hipoalbuminemia en pacientes sin reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar.
- ✓ Calcular el riesgo relativo de la hipoalbuminemia en relación a reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar controlado por las variables intervinientes.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Diseño de Estudio:

- Cohorte histórica retrospectiva, longitudinal, observacional y analítica.



2.2. Población, muestra y muestreo:

POBLACIÓN:

Poblaciones de Estudio:

Pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar sensibles a fármacos de primera línea: isoniacida (H), rifampicina (R), etambutol (E), pirazinamida (Z) y / o estreptomycin (S); atendidos en el Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Belén de Trujillo durante los años 2014 – 2018 y que cumplieron con los siguientes criterios de selección:

Criterios de selección:

- **Criterios de Inclusión**

- **Cohorte expuesta:**

Pacientes con hipoalbuminemia; mayores de 15 años; de ambos sexos.

- **Cohorte no expuesta:**

Pacientes sin hipoalbuminemia; mayores de 15 años; de ambos sexos.

- **Criterios de Exclusión**

Pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar multidrogoresistente; con hepatopatía crónica; en tratamiento con fármacos con riesgo de hepatotoxicidad (hidroxicloroquina, ciclofosfamida, doxiciclina y paracetamol en uso crónico) además de las drogas antituberculosas; con infección del virus de inmunodeficiencia adquirida; con cáncer; con alcoholismo; con trastorno por abuso de sustancias ilegales; con IMC menor a 18.5; con transaminasas anormales al ingreso.

MUESTRA Y MUESTREO:

Unidad de Análisis

Estuvo constituido por cada paciente con diagnóstico de tuberculosis pulmonar sensible a fármacos de primera línea atendido en el PCT del HBT durante el período 2014 – 2018.

Tamaño Muestral:

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para 2 comparaciones de 2 proporciones (23):

$$n = \frac{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}{(p_1 - p_2)^2} * (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2$$

Dónde:

p_1 = Proporción de la cohorte expuesta que tiene RAFA

p_2 = Proporción de la cohorte no expuesta que tiene RAFA

n = Número de casos

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$ para $\beta = 0.20$

$P_1 = 0.83$ (Ref. 21).

$P_2 = 0.44$ (Ref. 21).

R: 3

Reemplazando los valores, se tiene:

$n = 29$

COHORTE EXPUESTA: (Hipoalbuminemia) = 29 pacientes

COHORTE NO EXPUESTA: (No hipoalbuminemia) = 87 pacientes.

2.3 VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN:

Caracterización de la Variable	Dimensión de la Variable	Definición Operacional	Indicador	Índices
<p><u>Variable Dependiente:</u></p> <p>REACCIÓN ADVERSA A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS</p> <p>Cualitativa, Nominal, Politómica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hepática • Dérmica • Gástrica 	<p>Presencia de ictericia, transaminasas >40 UI/L en varones y >34 UI/L en mujeres.</p> <p>Rash, erupciones cutáneas maculo/papular pruriginosas tipificado como RAFA por el dermatólogo.</p> <p>Náuseas, vómitos, dolor abdominal tipificado como RAFA por gastroenterólogo.</p>	<p>>40 UI/L en varones y >34 UI/L en mujeres.</p> <p>Diagnóstico del dermatólogo de dermatitis por fármacos antituberculosos .</p> <p>Diagnóstico del gastroenterólogo o de gastritis por fármacos antituberculosos .</p>	<p>Si - No</p> <p>Si - No</p> <p>Si - No</p>

Variable	Tipo y Escala	Indicador	Índices
<u>Variable Independiente:</u> HIPOALBUMINEMIA	Cualitativa, Nominal	Albúmina sérica <3.5 g/dL registrado en la Historia Clínica del paciente por el médico del HBT.	Si - No
<u>Variable Interviniente:</u> EDAD	Cuantitativa, De razón	Registrado en la Historia Clínica del paciente por el médico del HBT.	Años
<u>Variable Interviniente:</u> SEXO	Cualitativa, Nominal	Registrado en la Historia Clínica del paciente por el médico del HBT.	Femenino - Masculino
<u>Variable Interviniente:</u> PROCEDENCIA	Cualitativa, Nominal	Registrado en la Historia Clínica del paciente por el médico del HBT.	Urbano - rural
<u>Variable Interviniente:</u> ÍNDICE DE MASA CORPORAL	Cuantitativa, De razón	Registrado en la Historia Clínica del paciente por el médico del HBT.	Kg/m ²
<u>Variable Interviniente:</u> ANEMIA	Cualitativa, Nominal	Registrado en la Historia Clínica del paciente por el médico del HBT.	Si - No
<u>Variable Interviniente:</u> INSUFICIENCIA RENAL	Cualitativa, Nominal	Diagnosticado por el médico especialista del HBT en la Historia Clínica del paciente.	Si - No
<u>Variable Interviniente:</u> DIABETES MELLITUS	Cualitativa, Nominal	Diagnosticado por el médico especialista del HBT en la Historia Clínica del paciente.	Si - No

2.4 DEFINICIONES OPERACIONALES:

Reacción adversa a fármacos antituberculosos: respuesta dañina originado por un fármaco antituberculoso, se tomarán en cuenta los tres tipos de RAFA: Hepáticas, dérmicas y gástricas por diagnóstico del médico especialista del HBT registrado en la historia clínica, durante la primera fase o segunda fase del tratamiento, y además que la RAFA esté reportada al Comité de Fármaco Vigilancia del Hospital Belén.

Hipoalbuminemia: Corresponde a valores de albumina séricas inferiores al punto de corte de 3.5 g/dl, registrados por el médico especialista del HBT en la historia clínica el primer día de ingreso del paciente previos al inicio del tratamiento tuberculoso. (20)

Edad: Número de años del paciente registrado por el médico del HBT en la historia clínica del paciente. (20)

Sexo: Condición de género del paciente evidenciado por su fenotipo registrado por el médico del HBT en la historia clínica del paciente. (20)

Procedencia: Ámbito geográfico de residencia del paciente registrado por el médico del HBT en la historia clínica del paciente. (20)

Índice de masa corporal: Cociente entre el peso del paciente en kilogramos y el cuadrado de su talla en metros en la evaluación de ingreso, antes de iniciar tratamiento antituberculoso, registrado en su historia clínica. (24)

Anemia: Valores de hemoglobina sérica inferiores a 11 g/dL en la evaluación de ingreso, registrados por el médico del HBT, antes de iniciar tratamiento antituberculoso. (25)

Insuficiencia renal: Valores de creatinina sérica superiores a 1.2 mg/dL en varones o 1.4 mg/dl en mujeres, diagnosticada y registrada en la historia clínica por el médico especialista del HBT, previo al inicio tratamiento antituberculoso. (26)

Diabetes Mellitus: Valores glucosa en sangre en ayunas ≥ 126 mg/dL o hemoglobina glicosilada $\geq 6.5\%$, diagnosticado y registrado en la historia clínica por el médico especialista del HBT, antes de iniciar tratamiento antituberculoso.
(27)

2.5 PROCEDIMIENTO Y TÉCNICAS:

Ingresaron al estudio los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar sensibles a fármacos de primera línea atendidos en el PCT del HBT durante los años 2014 – 2018 y que cumplieron con los criterios de selección; se solicitó el permiso al director del nosocomio para poder:

- Acudir a la oficina de estadística en donde se identificaron a los pacientes con tuberculosis pulmonar atendidos durante el periodo de estudio correspondiente.
- Acudir al programa de control de tuberculosis del hospital en donde se recaba información para precisar el número de pacientes con RAFA y el número de pacientes sin esta complicación durante el periodo de estudio.
- Escoger a los pacientes que formaran parte de la muestra requerida a través de la técnica de muestreo aleatorio simple.
- Recabar el expediente clínico del paciente a fin de verificar los valores de albúmina sérica para definir la presencia o ausencia de hipoalbuminemia.
- Concretar la existencia de las variables independientes en la hoja de recolección de datos correspondiente (Anexo1).

2.6 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS:

Se utilizó paquete Estadístico IBM SPSS Statistics 25

Estadística Descriptiva:

Los resultados se presentaron con frecuencias absolutas y porcentuales (Tablas cruzadas).

Estadística Analítica

Se recabó el riesgo relativo para hipoalbuminemia a través de su asociación con la presencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos, si es superior a 1 se efectuó el cálculo del intervalo de confianza al 95% y prueba Chi Cuadrado de Person para determinar la significancia estadística. Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizó T de Student para grupos independientes que comparó el promedio de los valores de edad e IMC, aceptando diferencia significativa si $p > 0.05$.

Estadígrafo propio del estudio:

	Enfermos	Sanos	Total
Factor de riesgo			
Expuestos	a	b	a+b
No Expuestos	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

$$\text{Riesgo Relativo} = \frac{\text{Incidencia en expuestos}}{\text{Incidencia en no expuestos}} = \frac{I_e}{I_o} = \frac{a / (a+b)}{c / (c+d)}$$

2.7 ASPECTOS ÉTICOS:

Se cumplieron con los principios básicos éticos; justicia, no maleficencia y beneficencia. Se respetaron los datos registrados en las historias clínicas sin adulterar o modificar su contenido respetando el art. 93, se solicitó además al nosocomio la autorización para utilización de historias clínicas respetando el art. 94, y se conservó el anonimato del enfermo respetando el art. 95 del código de Ética y Deontología del CMP. (28,29)

III. RESULTADOS:

Tabla N° 01: Características de los pacientes incluidos en el estudio del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2014 – 2018

Variables intervinientes	Hipoalbuminemia (n=29)	No hipoalbuminemia (n=87)	RR (IC 95%)	Valor p
Edad:	42.3 +/- 17.4	40.6 +/- 15.2	NA	0.076
Índice masa corporal:	23.1 +/- 2.7	22.6 +/- 2.5	NA	0.068
Sexo:				
Masculino	17 (59%)	48 (55%)	RR : 1.1	0.073
Femenino	12 (41%)	29 (45%)	(IC 95% 0.8 – 1.5)	
Procedencia:				
Urbano	27 (93%)	84 (97%)	RR :0.96	0.085
Rural	2 (7%)	3 (3%)	(IC 95% 0.7 – 1.4)	
Anemia:				
Si	7 (24%)	12 (14%)	RR : 1.7	0.078
No	22 (76%)	75 (86%)	(IC95% 0.8 – 2.3)	
Insuficiencia renal:				
Si	2 (7%)	4 (5%)	RR :1.4	0.081
No	27 (93%)	83 (95%)	(IC 95% 0.8– 1.9)	
Diabetes mellitus:				
Si	4 (14%)	7 (8%)	RR :1.75	0.073
No	25 (86%)	80 (92%)	(IC 95% 0.8– 2.2)	

FUENTE: Hospital Belén de Trujillo–Fichas de recolección: 2014 - 2018.

Tabla N° 02: Hipoalbuminemia como factor de riesgo para reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2014 – 2018

Hipoalbuminemia	RAFA	
	Si	No
Si	7 (63%)	22 (21%)
No	4 (37%)	83 (79%)
Total	11	105

FUENTE: Hospital Belén de Trujillo–Fichas de recolección: 2014 - 2018.

- Chi cuadrado: 5.7
- $p < 0.001$
- Riesgo relativo: 4.8
- Intervalo de confianza al 95%: (1.5 –7.5)

IV. DISCUSIÓN:

Existe una asociación entre bajos ingresos y malnutrición, esta última relacionada con cambios fisiológicos; un régimen alimenticio bajo en proteínas vinculado con los cambios en la competencia inmunitaria mediada por células T, lo que aumenta la susceptibilidad a la infección y las enfermedades causadas por *M. tuberculosis*. (16) En pacientes con enfermedad avanzada, múltiples factores pueden jugar un papel en el desarrollo de reacciones adversas; esto incluye el estado nutricional subyacente, la hipoalbuminemia, el abuso del alcohol y la naturaleza de larga data de la enfermedad, lo que conducirá a la desnutrición de una persona. (18) La aparición de RAMs es influenciada por múltiples factores. El manejo de las RAM debido a los medicamentos antituberculosos depende de la gravedad de las reacciones.

(13) Abarca desde la monitorización regular, la terapia sintomática, la hospitalización hasta la modificación del régimen antituberculoso. (14)

En la Tabla N° 1 se compara información general de los pacientes, que podrían considerarse como variables intervinientes en tal sentido comparan las variables edad, género, procedencia, anemia, diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica; sin verificar diferencias significativas respecto a estas características entre los pacientes de uno u otro grupo de estudio; estos hallazgos son coincidentes con lo descrito por Gafar F, et al en la India en el 2019 (19) y Castro A, et al en Portugal en el 2015 (20); quienes tampoco registran diferencia respecto a las variables edad, género, anemia y diabetes mellitus entre los pacientes con reacción adversa a fármacos antituberculosos o sin ella.

En la Tabla 2 realizamos la valoración de la incidencia de reacción adversa a fármacos antituberculosos en primer término en el grupo de pacientes con hipoalbuminemia, encontrando que de los 29 pacientes de este grupo, en el 63% se documentó la presencia del efecto adverso en estudio.

Por otra parte también se verifica la incidencia de reacción adversa a fármacos antituberculosos en el grupo de pacientes sin hipoalbuminemia; encontrando en este grupo que únicamente una incidencia de 37% presentó el efecto adverso en estudio.

En cuanto a los trabajos previos observados se puede considerar al estudio de Gafar F, et al en la India en el 2019 quienes en 41 pacientes de los cuales se registró reacción adversa a fármacos, el 27% de pacientes, se observó que la incidencia de hipoalbuminemia fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con reacción adversa a fármacos (OR= 2.3 IC 95% 1.7 – 4.3) ($p < 0.05$). (19)

Dentro de los antecedentes encontrados tenemos el estudio de Castro A, et al en Portugal en el 2015 quienes en 764 pacientes de los cuales se reportaron 61 eventos de reacción adversa; no se encontró diferencia en la frecuencia de hipoalbuminemia entre el grupo de casos o de controles (OR= 1.4 IC 95% 0.8 – 1.9) ($p > 0.05$). (20)

También se verifica el impacto de la hipoalbuminemia en relación con el riesgo de desarrollar reacción adversa a fármacos antituberculosos; reconociendo un riesgo relativo de 4.8; realizado a través de la prueba chi cuadrado; siendo el valor de $p < 0.05$; con lo que es posible reconocer que existe asociación de riesgo entre las variables en estudio.

Hacemos referencia también a lo descrito por Resende L, et al en Brasil en el 2015 quienes en 16 estudios analíticos; reconociendo como factor de riesgo para reacción adversa a la hipoalbuminemia; siendo la frecuencia de esta alteración de 83% en los casos y de 44% en los controles (OR= 6.11; IC 95% 2.7 – 13.6; $p < 0.05$). (21)

Reconocemos los hallazgos descritos por Gaude G, et al en la India en el 2015 quienes identificaron los factores de riesgo relacionados con reacción adversa a fármacos antituberculosos en un estudio de casos y controles en 3900 personas con tuberculosis pulmonar, registrándose 150 con efectos adversos; observando que la frecuencia de hipoalbuminemia fue superior en el grupo de casos (OR= 2.1; IC 95% 1.4 – 3.7 $p < 0.05$). (22)

V. LIMITACIONES:

Con respecto a nuestros límites, tuvimos como posibles sesgos la fidelidad del nivel de la albúmina obtenido por el laboratorio del Hospital Belén de Trujillo, también existió la posibilidad de recurrir al sesgo de información porque solo se realizó la revisión de historias clínicas, teniendo la posibilidad de un sub-registro o mal registro de la información contenida en la historia clínica, las cuales no pudieron ser controladas al ser este un estudio retrospectivo.

VI. CONCLUSIONES

1. No se observaron diferencias significativas respecto a las variables edad, genero, procedencia, anemia, insuficiencia renal ni diabetes mellitus entre los pacientes con o sin hipoalbuminemia ($p>0.05$).
2. La incidencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar e hipoalbuminemia fue de 63%
3. La incidencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar sin hipoalbuminemia fue de 37%
4. La hipoalbuminemia es factor de riesgo para reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar con un riesgo relativo de 4.8 el cual es significativo ($p<0.05$).

VII. RECOMENDACIONES

1. Los hallazgos documentados en esta investigación debieran ser considerados como sustento al momento de diseñar estrategias orientadas a la prevención de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar.
2. Nuevos estudios de tipo prospectivo, multicéntricos y con mayor tamaño muestral deberían ser llevadas a cabo, con el objetivo de corroborar y extrapolar las tendencias observadas entre las variables en estudio a nivel local y regional.
3. Es oportuno emprender estudios observacionales con el objetivo de caracterizar el impacto adverso de los niveles disminuidos de albumina sérica en la historia natural de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016 [Internet]. Geneva: WHO; 2016.
2. Alarcón V. Tuberculosis en el Perú: situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* 2017; 34: 299-310.
3. Resende L, Dos Santos E. Risk factors associated with adverse reactions to antituberculosis drugs. *J Bras Pneumol*. 2015; 41(1):77-89.
4. Farazi A, Sofian M, Jabbariasl M. Adverse reactions to antituberculosis drugs in Iranian tuberculosis patients. *Tuberc Res Treat*. 2014; 4 (2):12-15.
5. 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;3:S80–S90
6. Farazi A, Sofian M, Jabbariasl M, Keshavarz S. Adverse reactions to antituberculosis drugs in Iranian tuberculosis patients. *Tuberc Res Treat*. 2014;2014:1–6.
7. Kakande B, Lehloenya RJ. Drug reactions associated with antituberculosis drugs. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;28(4):264–268.
8. Nanda GS, Singh H, Sharma B, Arora A. Adverse reactions due to directly observed treatment short course therapy: an Indian prospective study. *International Archives of Integrated Medicine*. 2016;3(1):6–12.
9. Verma R, Mahor GR, Shrivastava AR, Pathak P. Adverse drug reactions associated with first-line anti-tubercular drugs in a tertiary care hospital of Central India: a study of clinical presentations, causality and severity. *Asian J Pharm Clin Res*. 2014;7(5):140–143.

10. Evaluation of Adverse Reactions Induced by Anti-Tuberculosis Drugs in Hospital Pulau Pinang. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS* 2018; 25(5): 103.
11. 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; 3, 80-S90.
12. Siddiqui AN, Khayyam KU, Sharma M. Effect of Diabetes Mellitus on Tuberculosis Treatment Outcome and Adverse Reactions in Patients Receiving Directly Observed Treatment Strategy in India: A Prospective Study. *Biomed Res Int.* 2016;2016:7273935.
13. Athira B, Manju CS, Jyothi E. A study on adverse drug reactions to first line antitubercular drugs in DOTS therapy. *Int J Pharmacol and Clin Sci* 2015;4:7-11.
14. Han XQ, Pang Y, Ma Y. Prevalence and Risk Factors Associated with Adverse Drug Reactions among Previously Treated Tuberculosis Patients in China. *Biomed Environ Sci.* 2017 ;30(2):139-142.
15. El Din M. Adverse reactions among patients being treated for multi-drug resistant tuberculosis at Abbassia Chest Hospital. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2015; 64(4): 939-952.
16. Heidarneshad F, Ghezelsoufi R, Ziaemehr A, Asnaashari A, Rafatpanah H, Rezaee A. Evaluation and Comparison of Body Mass Index and Albumin Level in Patients with Active Tuberculosis and Latent Tuberculosis Infection. *Journal of Cardio-Thoracic Medicine* 2016; 4(2): 437-439.
17. Mohammad A, Mohammad O, Shoman A. Comparative study between tuberculin skin test and serum albumin level in patients with active pulmonary tuberculosis. *Egyptian Journal of Bronchology* 2015; 9(2): 188.

18. Wang C, Wei L, Shi L, Pan Z, Yu X, Li T. Screening and identification of five serum proteins as novel potential biomarkers for cured pulmonary tuberculosis. *Scientific reports* 2015; 5: 15615.
19. Gafar F, Arifin H, Jurnalís YD. Antituberculosis Drug-induced Liver Injury in Children: Incidence and Risk Factors During the Two-month Intensive Phase of Therapy. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2019; 38(1):50-53
20. Castro A, Mendes M, Freitas S, Roxo P. Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line antituberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years. *Rev Port Pneumol* 2015;21(3):144-50.
21. Resende L, Santos E. Risk factors associated with adverse reactions to antituberculosis drugs. *J Bras Pneumol.* 2015;41(1):77-89.
22. Gaude G, Chaudhury A, Hattiholi J. Drug-induced hepatitis and the risk factors for liver injury in pulmonary tuberculosis patients. *J Family Med Prim Care.* 2015 ;4(2):238-43.
23. Kleinbaum DG. *Statistics in the health sciences: Survival analysis.* New York: Springer-Verlag publishers; 2011.p78.
24. Pasco Julie Body mass index and measures of body fat for defining obesity and underweight: a cross-sectional, population-based study." *BMC obesity* (2014); 12 (1): 9.
25. Mikhail A. Clinical practice guideline anemia of chronic kidney disease." *Renal Association Clinical Practice Guideline—Anemia of Chronic Kidney Disease 2010;* 18: 5-8.
26. Martínez A. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrología (English Edition) 2014;* 34(2): 243-262.
27. Davies M. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)." *Diabetologia* 2018; 61 (12): 2461-2498.
28. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2011.
29. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú :20 de julio de 2012.

IX. ANEXO

ANEXO:

Hipoalbuminemia como factor de riesgo para reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar del Hospital Belén de Trujillo.

PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

- 1.1 Número de historia clínica: _____
- 1.2 Sexo: _____
- 1.3 Procedencia: _____
- 1.4 Edad: _____
- 1.5 Índice de masa corporal: _____
- 1.7 Anemia: _____
- 1.9 Insuficiencia Renal: _____
- 1.10 Diabetes Mellitus: _____

II: VARIABLE DEPENDIENTE:

Reacción adversa a fármaco antituberculoso: Si () No ()

III: VARIABLE INDEPENDIENTE

Hipoalbuminemia: Si () No ()

Nivel de albumina sérica: _____