

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**Reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis fijas
combinadas comparadas con dosis individuales en pacientes con
Tuberculosis Extrapulmonar**

Área de investigación:

Enfermedades infecciosas y tropicales

Autor:

Salinas Esquivel, Olenka Hottein

Jurado evaluador:

Presidente: Fernández Gomez, Victor Javier

Secretario: Castañeda Pozo, Luis Eduardo

Vocal: Bardales Zuta, Victor Hugo

Asesor:

Cornejo Cruz, Marco Antonio

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

Trujillo- Perú

2024

Fecha de sustentación: 25/04/2024

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS CON DOSIS FIJAS COMBINADAS COMPARADAS CON DOSIS INDIVIDUALES EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

ORIGINALITY REPORT

4% SIMILARITY INDEX	4% INTERNET SOURCES	2% PUBLICATIONS	0% STUDENT PAPERS
-------------------------------	-------------------------------	---------------------------	-----------------------------

PRIMARY SOURCES

1 hdl.handle.net Internet Source	4%
---	-----------

Exclude quotes Off
Exclude bibliography On

Exclude matches < 2%



DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Yo, **Cornejo Cruz, Marco Antonio**, docente del programa de estudios de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada **“Reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis fijas combinadas comparadas con dosis individuales en pacientes con tuberculosis extrapulmonar”**, dejo constancia lo siguiente:

- El mencionado documento tiene una puntuación de similitud de 4%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el jueves 25 de abril de 2024.
- He revisado con detalle tipo reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas y los autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Trujillo 25 de abril de 2023

ASESOR

Dr. Cornejo Cruz, Marco Antonio

DNI: 17809553

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

FIRMA:



AUTOR

Salinas Esquivel, Olenka Hottein

DNI: 70410994

FIRMA



DEDICATORIA

A mi madre, María Edita Esquivel Gil, por haber sido padre y madre para mí, por ser valiente frente a todo, por darme más amor del que recibí, por apoyarme en todo momento desde pequeña y por qué siempre confió en mi persona.

A mi abuelita, Eusebia, que me acompañó en toda mi niñez y mi carrera universitaria, velando por mi bienestar mental, por haberme dado el don de la resiliencia y poder afrontar cada uno de mis pasos, sé que desde el cielo sigues iluminando mis pasos y nada te detuvo para ser la mejor madre para mí.

AGRADECIMIENTO

A Dios y al Apóstol Santiago el Mayor, por haberme brindado las oportunidades necesarias por poder avanzar en mi carrera universitaria.

A mi madre, por haberme brindado el apoyo económico y mental en cada ciclo universitario, y a mi hermano por darme la mano amiga todos los días.

A mi abuelita, porque cuando tuvo vida no me dejó sola y me apoyo incondicionalmente a pesar de su condición de salud.

A mi asesor, Marco Cornejo, por haberme guiado en ese camino de elaboración de mi tesis y así poder concluir con un paso más a mi carrera universitaria.

A Luis Fernando, por formar parte de mi vida y mi familia, dándome la fuerza para dar lucha constante todos los días.

RESUMEN

Objetivo: El objetivo del estudio fue determinar si existe mayor riesgo de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis fijas combinadas en comparación con dosis individuales en pacientes con tuberculosis extrapulmonar.

Materiales y métodos: Estudio de cohorte retrospectivo. La muestra estuvo conformada por 203 pacientes. El análisis fue mediante la prueba Chi Cuadrado, Riesgo Relativo (RR) y la regresión logística considerando significancia del 5% y su intervalo de confianza del 95%.

Resultados: Se observó que la edad ($p=0.004$), el sexo ($p=0.020$), la infección por VIH ($p=0.025$) y bajo peso ($p=0.008$) se asociaron a las reacciones adversas. Los pacientes con VIH estaban cursando el estadio IV y 99% de los pacientes con peso bajo se les modificó de acuerdo a su peso. La incidencia de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis fijas combinadas fue del 17.3 cada 100 pacientes. Los órganos más afectados fueron hepático (43.90%) y gástrico (43.90%), siendo el nivel de severidad moderado (63.41%) más frecuente. La incidencia de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis individuales fue del 21.2 cada 100 pacientes. Mediante el análisis multivariado el sexo masculino ($p=0.003$; $RRa= 1.102$; $IC=0.399-1.806$) y bajo peso ($p=0.018$, $RRa= 1.151$, $IC: (0.262-2.04)$) influyen ambas variables en una mayor probabilidad de riesgo de presentar reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes con tuberculosis extrapulmonar.

Conclusión: No existe un mayor riesgo de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis fijas combinadas en comparación con dosis individuales en pacientes con tuberculosis extrapulmonar.

Palabras clave: Reacciones Adversas; Medicamentos; Tuberculosis Extrapulmonar; Masculino; Terapéutica (DeCS).

ABSTRACT

Objective: The objective of the study was to determine whether there is a greater risk of adverse reactions to anti-tuberculosis drugs with combined fixed doses compared to individual doses in patients with extrapulmonary tuberculosis.

Material and methods: Retrospective cohort study. The sample consisted of 203 patients. The analysis was using the Chi Square test, relative risk (OR) and logistic regression considering significance of 5% and its 95% confidence interval.

Results: It was observed that age ($p=0.004$), sex ($p=0.020$), HIV infection ($p=0.025$) and low weight ($p=0.008$) were associated with adverse reactions. The patients with HIV were in stage IV and 99% of the low weight patients were modified according to their weight. The incidence of adverse reactions to combined fixed-dose anti-tuberculosis drugs was 17.3 per 100 patients. The most affected organs were hepatic (43.90%) and gastric (43.90%), with the moderate severity level (63.41%) being more frequent. The incidence of adverse reactions to anti-tuberculosis drugs with individual doses was 21.2 per 100 patients. Through the multivariate analysis, male sex ($p=0.003$, $RRa= 1.102$, $CI=0.399-1.806$) and low weight ($p=0.018$, $RRa= 1.151$, $CI: (0.262-2.04)$) both variables influence a greater probability of risk of presenting adverse reactions to antituberculous drugs in patients with extrapulmonary tuberculosis.

Conclusion: There is no increased risk of adverse reactions to anti-tuberculosis drugs with combined fixed doses compared to single doses in patients with extrapulmonary tuberculosis.

Keywords: Adverse Reactions; Medications; Extrapulmonary tuberculosis; Male; Therapeutics (DeCS).

PRESENTACIÓN

De acuerdo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis Titulada "REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS CON DOSIS FIJAS COMBINADAS COMPARADAS CON DOSIS INDIVIDUALES EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR", un estudio cohorte retrospectivo, que tiene el objetivo de determinar si existe mayor riesgo de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis fijas combinadas en comparación con dosis individuales en pacientes con tuberculosis extrapulmonar. Con la intención de contribuir a la evidencia científica indispensable en el manejo de Tuberculosis Extrapulmonar con esquema sensible.

Por lo tanto, someto la presente Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano a evaluación del Jurado.

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTO.....	iv
RESUMEN	vi
ABSTRACT	xii
PRESENTACIÓN	xiii
I.INTRODUCCIÓN	11
1.1 Enunciado del problema	20
1.2 Objetivos.....	20
1.3 Hipótesis.....	21
II.MATERIAL Y MÉTODO	22
2.1 Diseño de estudio.....	22
2.2 Población, muestra y muestreo.....	23
2.3 Muestra y muestreo	24
2.4 Definición operacional de variables.....	25
2.5 Técnicas e instrumento de investigación.....	28
2.6 Procedimiento y técnicas	29
2.7 Plan de análisis de datos	30
2.8 Aspectos éticos.....	30
III.RESULTADOS	31
IV.DISCUSIÓN	40
V. LIMITACIONES	49
V.CONCLUSIONES	50
VI.RECOMENDACIONES	51
VII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
VIII.ANEXOS	61

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Características generales de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar	31
Tabla 2	Características generales de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar que presentaron antecedentes de comorbilidades y reacción adversa	33
Tabla 3	Incidencia y comparación entre las dosis fijas combinadas y dosis individuales en pacientes con reacción adversa.	36
Tabla 4	Grado de severidad de las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos y órgano afectado en pacientes con tuberculosis extrapulmonar	37
Tabla 5	Influencia de las variables intervinientes, en los pacientes con reacción adversa.	39

ÍNDICE DE GRAFICOS

GRAFICO 1	Porcentaje de pacientes con comorbilidades y tuberculosis extrapulmonar que presentaron reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis fijas combinadas y dosis individuales	35
		38
GRAFICO 2	Porcentaje del nivel de severidad de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar que presentaron reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis fijas combinadas y dosis individuales	

I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa, prevenible y curable; afecta sin distinción a diferentes órganos del cuerpo humano; sin embargo, la afectación pulmonar es la más frecuente en los pacientes, es transmitida por un paciente infectado con el microorganismo causal *Mycobacterium tuberculosis* hacia un paciente sin la infección, por medio de la tos (1,4). Esta enfermedad produce una alta tasa de mortalidad en todo el mundo, de tal forma que al día mueren 4300 por TB (3)

El reporte global del año 2023, informó en el año 2022 que la TB ocupó el segundo lugar en enfermedades infecciosas y causó el doble de muertes que la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), notificándose 7,5 millones de casos activos y 1,30 millones de fallecidos (1). En el año 2020 se reportó 5,8 millones de pacientes con tuberculosis pulmonar, siendo un reporte menor al año 2022, esta diferencia se atribuyó a un acceso restringido de los servicios de salud debido al Coronavirus (1,2)

En América Latina en el año 2022, según la Organización Panamericana de Salud (OPS) se notificó 239.987 casos nuevos de tuberculosis; así mismo 11,000 casos estuvieron coinfectados con VIH/SIDA (2). El Perú entre el año 2018 a 2022 se reportaron 151,329 pacientes infectados con TB; de ellos 82,4% representaron TB con afectación pulmonar, 17,6% extrapulmonar, 64% fueron varones y la edad media fue de 33 años; los casos de mayor notificación provinieron de Ucayali, Lima Centro y Madre de Dios. La Libertad en el año 2018 se reportó 9096 pacientes infectados y en el año 2022 se notificó a 6886 pacientes (2,3)

La Tuberculosis extrapulmonar se define según la OMS como la infección producida por *M. tuberculosis* que afecta a otros órganos y tejidos diferentes al parénquima pulmonar, esta enfermedad ocupa el 20%-25% de todos los infectados con tuberculosis (5). Es originada por la diseminación hematológica y linfática del bacilo a otras partes del cuerpo; como: ganglios linfáticos, abdomen, tracto genitourinario, piel, articulaciones, pleura, mama, huesos y meninges; siendo más grave en pacientes con comorbilidades como son VIH y diabetes mellitus (4,5). Según el Ministerio de Salud del Perú el diagnóstico se basa en

cultivo, prueba molecular rápida positiva, pruebas histopatológicas asociado o no presentación clínica de la enfermedad activa (13)

En el mundo, en el año 2018 la tuberculosis extrapulmonar ocupó el 14% de todos los casos reportados (1). En Colombia, durante el 2021, se tuvo una tasa de incidencia de 27,3 casos por cada 100 000 habitantes, de los cuales el 15% se fueron extrapulmonares (6). El Perú es el segundo país con la tasa más alta de tuberculosis extrapulmonar de las Américas, por debajo de Bolivia y Haití en el continente americano, teniendo la mayor carga de casos estimados en Lima y Callao con el 14% para el 2020 (12). A nivel nacional se evidencia una disminución del reporte de casos de tuberculosis extrapulmonar en los años 2019 a 2021, 1464 a 1256, con respecto a los años anteriores. A nivel de la Libertad en el año 2019 se reportó 1119 pacientes con tuberculosis extrapulmonar; sin embargo, en el año 2020 se reportó 739 casos con este diagnóstico y en el año 2022 se reportaron 915 pacientes, esta disminución tanto a nivel nacional como local quizás debido a que durante la pandemia el sistema de salud se vio afectado al limitar el acceso a los servicios de salud, viéndose afectado el diagnóstico oportuno de casos de tuberculosis (3)

La afectación de la tuberculosis extrapulmonar puede darse en cualquier órgano; sin embargo, las localizaciones más frecuentes ganglionar 30%-40%, pleural (20%), osteoarticular (11.5%) y genitorurinaria (6.5%) (5). Sin embargo, en el año 2022 en Trujillo se reportaron 596 pacientes 29% asociados a tuberculosis pleural, 11% sistema nervioso central y 7% ganglionar. Debido a que la tuberculosis extrapulmonar tiene una menor tasa de contagio con respecto a la tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva (8); es importante que el profesional de salud realice las intervenciones oportunas al paciente, para determinar la causa de su patología, a pesar que sigue siendo un reto diagnóstico en los últimos años (7,9)

Según, el Ministerio de Salud del Perú, el tratamiento antituberculoso se efectúa de acuerdo a la sensibilidad a los medicamentos a través de la prueba rápida de sensibilidad. El primer esquema se tiene a pacientes con tuberculosis sensible en la cual van a responder a todos los medicamentos de primera línea como: isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E), estos son considerados como la principal estrategia para eliminar la tuberculosis (13,30).

El siguiente esquema es para pacientes con resistencia; el cual, se brinda de acuerdo a la resistencia al medicamento que pueda poseer el paciente afectado por tuberculosis. A pesar de ello, el tratamiento y posología de medicamentos, son de acuerdo a las comorbilidades y evaluación por médico tratante y el comité regional o nacional de evaluación de retratamientos (CRER o CNER) (13,14).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), recomienda el tratamiento a pacientes con tuberculosis, recibir las formulaciones brindadas en dosis individuales y actualmente dosis fijas combinadas (DFC) (32,49). Las DCF son formulaciones que se usan para el tratamiento de diversas enfermedades infecciosas, metabólicas, respiratorias entre otras y con diversas presentaciones, en este sentido el uso de DFC en pacientes con tuberculosis permite mejorar la aceptabilidad en los pacientes, reduce riesgos dosis inadecuada y mejora la adherencia (14); es así como se recomendó por la OMS implementar en los programas nacionales el uso de DFC en tratamientos de primera línea estos medicamentos contienen de dos (RH), tres (RHZ) o cuatro drogas (RHZE); en una sola tableta administrándose de acuerdo al peso del paciente (12,14)

En la actualidad vemos que hay pocos pacientes que reciben DFC, en el mundo solo el 15-20% recibe estas formulaciones; así se ve, en un estudio hecho en Corea de 32,239 pacientes, 15% recibieron dosis fijas combinadas y 75% recibieron dosis individuales (15). En nuestro país la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) incluyó en el año 2015 las DFC al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud (PNUME) y actualmente es distribuida a todos los establecimientos del País con una cobertura en un 30% en el País (14). Es preciso recalcar que esta posología se brinda para aquellos pacientes que no tengan daño hepático anterior, insuficiencia renal crónica, reacciones adversas conocidas, peso menor de 40 kg o su tratamiento sea de carácter resistente (27,30)

Las dosis individuales según el peso del paciente, llegando a ser diez a doce tomas de forma diaria y se recomienda en pacientes con condiciones especiales, esquema resistente, peso menor de 40 kilos, reacciones adversas conocidas u otros; esta posología es usado en la mayor parte del mundo en 60%-70% de los pacientes; sin embargo los estudios realizados nos demuestran que los pacientes que reciben DFC tienen una mayor tasa de culminación del tratamiento

(83,9% frente a 78,9%, $p < 0,01$), tasas de mortalidad más bajas (8,2% frente a 9,8%, $p < 0,01$) (15), el tratamiento en general contra la tuberculosis está supeditado a la afectación de la tuberculosis y las comorbilidades del paciente (20, 25). No existiendo diferencia en el fracaso del tratamiento con dosis fijas combinadas comparadas con dosis individuales (11). Así mismo se evidencia una mejor adherencia al tratamiento con dosis fijas combinadas comparado con dosis individuales (46)

Las reacciones adversas, son manifestadas clínicamente como una respuesta no intencional y nociva que ocurre con el medicamento usado con fines profilácticos (16) que pueden estar o no asociados a factores de riesgo como: edad mayor de 40 años, sexo, origen étnico, alergias, pérdida de peso corporal $> 15\%$, ingesta diaria de alcohol > 101 ml, mecanismos de excreción alterados, genética y infección de VIH (17,18,20), con el objetivo de monitorizar el riesgo-beneficio del tratamiento brindado. A nivel del tratamiento de la Tuberculosis se presentan, según incidencia: a nivel gástrico (44,12%), piel (32,35%), hepático (20,59%) y sistema nervioso (20,59%) (16, 17). En el estudio por Andamayo et al. encontró que el órgano más afectado por reacciones adversas a medicamentos antituberculosos fue el estómago relacionado al uso de rifampicina, manifestándose en los pacientes con náuseas, vómitos y lesiones erosivas compatibles con gastritis (43). Por otro lado, otros estudios demuestran que cuando la asociación a reacciones adversas hepáticas está dada por aumento de transaminasas cinco veces el valor normal o hiperbilirrubinemia, asociadas o no a síntomas (19-20)

Es una causa de morbilidad y mortalidad, durante el tratamiento antituberculoso, ya que afecta la adherencia al tratamiento, ocasionando riesgo de resistencia y recaída (21). Asimismo, ocasiona gastos económicos tanto al paciente como a la institución debido a la necesidad de atención hospitalaria u otras intervenciones médicas, y no solo ello, sino también produce sufrimiento físico y mental a quien la padece, por ello los profesionales de la salud deben realizar una adecuada indicación médica de medicamentos previa evaluación clínica y hemodinámica del paciente a fin de evitar tales consecuencias (22). Tras una reacción adversa medicamentosa, se aplican retos de fármacos, hasta encontrar

medicamentos con dosis eficaces para su estado de salud del paciente, prolongando de esta forma el tratamiento antituberculoso (31)

Cuando el paciente presenta reacción adversa al medicamento, se debe evaluar el grado de severidad de esta clasificándose en leves 5-20% en la cual no es imperativo modificar o suspender de inmediato el medicamento brindado; tipo moderado, ocurre en un 8% de los pacientes, generando que el tratamiento sea interrumpido o modificado además de atención especializada y grave 3% en donde involucra la vida del paciente (22,42). Tal es el caso que, si el paciente no conoce el riesgo y beneficio de su tratamiento, no comunicará al médico tratante, dejará de tomar el medicamento, afectando la adherencia del mismo y por tanto generar riesgo de contagio en familia y sociedad (14)

Las reacciones adversas se manifiestan por signos, síntomas y examen de laboratorio; entre las reacciones gastrointestinales más frecuentes está la hepatotoxicidad (23), es así que la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), durante los años 2018 y 2019 reporta 210 casos, a fármacos como: isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida (14). Los cuales ocasionaron hepatotoxicidad en un porcentaje del 93%, las reacciones adversas gastrointestinales se manifiestan con náuseas, vómitos, indigestión, diarrea, dispepsia. Las reacciones hepáticas se manifiestan con ictericia, anorexia y bilirrubinas totales mayor o igual de 3 veces el valor basal y/o enzimas hepáticas: la fosfatasa alcalina (FA), la alanina aminotransferasa (ALT), y el aspartato aminotransferasa (AST) mayor o igual de 5 veces lo normal (23,24). Las reacciones neurológicas están asociadas con medicamentos como isoniacida y etambutol y se manifiestan con vértigo, cefalea, neuropatía periférica, neuritis retro bulbar, convulsiones, psicosis y ataxia cerebelosa (34-54)

Así mismo las manifestaciones cutáneas se manifiestan desde leves como: erupciones cutáneas, prurito o pueden desarrollar reacción de hipersensibilidad que tiene la característica de aparecer de forma precoz con presencia de edema generalizado y llegar a shock anafiláctico (22). De igual forma tenemos las reacciones osteomusculares manifestadas con: mialgias, poliartralgias e hiperuricemia, esta última dada por etambutol debido a que su excreción es por la misma vía que el ácido úrico, generando un aumento de la concentración

sérica de ácido úrico y si el tratamiento se asocia con isoniacida o piridoxina aumenta este efecto (37,54). Y Por último tenemos las reacciones adversas oftalmológicas dada principalmente por etambutol e isonicida generando: neuropatía óptica, asociado a pérdida de visión, percepción de los colores alterado y escotomas cecocentrales y raras veces puede llegar a la pérdida de visión; estas manifestaciones se dan de manera simétrica en ambos ojos (54)

La edad se asocia a la presencia de reacciones adversas debido a un deterioro de la función hepática y renal en edades avanzadas, siendo estos los principales órganos de metabolismo de los medicamentos generando dificultad en ser eliminados (37). Así mismo, el género influye en la presencia de reacciones adversas debido a factores biológicos, sociodemográficos, exposición laboral y genéticos como la presencia de acetiladores lentos en algunos pacientes (11). La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica asociada en 12.1% - 15.3% (35), se conoce también que esta enfermedad aumenta el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular después de años de terminado el tratamiento antituberculoso, así mismo se puede relacionar a presencia de reacciones adversas si su enfermedad no está controlada, debido a cambios inflamatorios y vasculares; el tratamiento concomitante puede aumentar el riesgo de reacciones adversas (36). En cuanto a otras enfermedades que contribuyen a asociarse a tuberculosis se tiene a la hipertensión arterial, la cual debido al tratamiento concomitante generaría mayor susceptibilidad a daño hepático (37)

La infección por VIH se encuentra presente como comorbilidad en pacientes con tuberculosis extrapulmonar, generando muertes en un 40%-60% del total (38). En el mundo la coinfección de TB/VIH se encuentra en mayor frecuencia en África representando el 37%, en Lima del año 2013 a 2021 se registró a 6,4% y (57) y en Trujillo 14,6%(58). Los pacientes que presentan esta coinfección y reciben tratamiento antirretroviral presentan 69% de menor riesgo de muertes en comparación de los que no reciben(57), debido a ello la norma Técnica de VIH del MINSA 2018, refiere que el paciente con la coinfección de TB/VIH y tenga un recuento de CD4 mayor de 50 cel./ul su tratamiento antirretroviral debe iniciarse entre la segunda y octava semana iniciado el tratamiento antituberculoso definitivo; así mismo si el paciente tiene CD4 menor de 50 cel./ul el tratamiento antirretroviral se iniciará a los 15 días iniciado el tratamiento antituberculoso (58).

La tuberculosis extrapulmonar se considera como oportunista en pacientes con VIH, presentándose en el estadio IV, es decir cuando hay síntomas graves(SIDA) y hay una menor cantidad de células CD4(<200) (58), su diseminación es más frecuente: linfática, pleural, pericárdica y diseminada; a su vez se ve asociada a reacciones adversas, tanto por el tratamiento antirretroviral y el daño hepático por la coinfección generando aumento de probabilidad de presentar reacciones adversas (38).

En cuanto al estado nutricional del paciente, los cuales pueden ser evaluados por Índice de Masa Corporal (IMC), circunferencia braquial, aspecto nutricional, proteínas e hipoalbuminemia; tienen riesgo mayor a desarrollar hepatotoxicidad, debido a que en un paciente desnutrido los medicamentos ingeridos son metabolizados en mayor tiempo, así también la disminución del peso se relaciona con la disminución de la masa y fuerza muscular agregado a un sistema inmunitario deficiente constituye un riesgo de presentar reacciones adversas a tratamiento antituberculoso(39,46)

Al Shaer H et al. realizó un estudio observacional retrospectivo en Qatar en la cual se hizo con el objetivo de evaluar los resultados del tratamiento con dosis fijas combinadas en comparación con dosis individuales en pacientes que tengan o no Diabetes mellitus. Se encontró a 149 pacientes con tuberculosis, de ellos 61% recibieron DFC y 39 % dosis individuales. Se encontró mayor porcentaje de reacciones adversas musculoesqueléticas (25%-9%), cutáneas (22% - 11%) y visuales(5.2%- 0%) en pacientes con dosis individuales. Además se encontró mayor cantidad de efectos hepatotóxicos y gastrointestinales en pacientes diabéticos en comparación con los no diabéticos (18%-5,2%) y mayor cantidad de reacciones gástricas en pacientes con DFC. Las comorbilidades fueron 19% pacientes con DM, 4% pacientes con HTA y fumadores 44,4% (49)

Gallardo C et al. realizó una revisión sistemática de Cochrane, en el año 2016, cuyo objetivo fue comparar la eficacia, seguridad y aceptabilidad de los tratamientos antituberculosos administrados como dosis fijas combinadas en comparación a dosis individuales en pacientes con tuberculosis pulmonar. Se incluyeron 13 ensayos controlados aleatorios (ECA) en la revisión, de los cuales

se identificaron a 5824 pacientes, se identificó en la mayoría de publicaciones que hay poca o ninguna diferencia entre las dosis fijas combinadas y dosis individuales; no se encontró fracaso entre ambos tratamientos (evidencia de calidad moderada), no se encontró ninguna diferencia en la muerte entre ambos grupos (evidencia de calidad moderada), poca o ninguna diferencia en reacciones adversas para los eventos adversos graves (evidencia de calidad moderada); además, menor cantidad de otras reacciones adversas en el tratamiento con DFC, y encontró poca o ninguna diferencia en la conversión del frotis de esputo o del cultivo al final del tratamiento (evidencia de alta calidad). Así mismo refiere que con las DFC hay reducción del número de pastillas diarias, facilidad de manejo, almacenamiento, mejor satisfacción del paciente, decrece errores de posología y costo, riesgo de monoterapia, mejora cumplimiento de tratamiento, reduce tasa de fracaso, recaída, resistencia, mortalidad y morbilidad (45)

Camargo D et al. realizó un estudio de cohorte retrospectivo en Bogotá con el objetivo de hallar cuales fueron las reacciones adversas prevenibles, no prevenibles y los problemas vinculados con los medicamentos antituberculosos, se identificaron un total de 76 pacientes, 31% fue de localización extrapulmonar, encontrándose reacciones adversas más frecuentes en el sistema hepatobiliar, sistema nervioso central y periférico y sistema gastrointestinal, donde las características clínicas más frecuentes fueron: transaminasas elevadas 15,09%, cefalea 12,26%, diarrea 11,30%. Además, se identificó que el 60% de reacciones adversas se clasificaron como posiblemente asociadas a tratamiento antituberculoso. Finalmente se encontró 52.6% de pacientes con infección por VIH con asociación estadística a reacciones adversas (59)

Hernández M, realizó un estudio en Perú, el cual fue observacional, analítico correlacional, retrospectivo y transversal, cuyo objetivo fue evidenciar los factores involucrados a la severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis con esquema sensible en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara, en el periodo de 2012 – 2015. Se identificó a 30 pacientes, de ellos el 70% fue pulmonar y 30% extrapulmonar todos ellos con tratamiento sensible; de ellos se encontró que el

80% realizaron reacción hepática leve y 20% de severidad moderada; así mismo se identificó a la hipoalbuminemia como factor asociado a la severidad de las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos ($p: 0.073$) (24)

Luna A, realizó un estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectiva, con el propósito de determinar la asociación del tratamiento antituberculoso con dosis fijas combinadas y la incidencia de reacciones adversas hepáticas en pacientes con tuberculosis pulmonar en hospitales de Trujillo, durante los años 2019 – 2021. Se evaluó a 263 pacientes de diferentes hospitales de los cuales 79 de ellos recibieron dosis combinadas y 184 dosis individuales, hallándose una mayor incidencia de reacciones adversas con uso de dosis individuales 34.2%, así mismo se determinó que no existió asociación significativa entre dosis combinadas y reacción adversa RR: 0,887 (IC95%: 0,601-1,310, $p=0.542$). Así también, en este estudio se encontró que no hay factores asociados a reacciones hepáticas adversas ($p > 0.005$) (11)

En el Hospital Belén de Trujillo durante el año 2018 a 2022 se notificó a 184 pacientes con tuberculosis extra pulmonar según el boletín epidemiológico. De estos años en el 2020 solo se notificaron 14 pacientes, debido seguramente al acceso restringido en los servicios de salud. En el año 2022 se evidenció la comorbilidad Alcoholismo Diabetes y los distritos de procedencia son Trujillo, La Esperanza, El Porvenir, El Milagro, La Encalada. Además, en el año 2024 se reportó comorbilidades como HTA 2 pacientes, VIH 1 y enfermedad renal crónica 1 paciente. Así mismo, desde el 2018 se brinda el tratamiento con Dosis Fijas Combinadas en el Hospital Belén de Trujillo (52)

La presente investigación se encuentra enmarcada dentro de las once Prioridades Nacionales de Investigación en tuberculosis. Asimismo me motivó debido a que constituye un problema de salud pública a nivel del mundo; siendo el Perú en especial, afectado debido a la alta incidencia de pacientes con tuberculosis, y La Región La Libertad de igual modo vemos el creciente número de pacientes(13); este problema se ve agravado por la aparición de la tuberculosis extrapulmonar, la cual actualmente es tratada con dosis individuales, generando en muchos de los afectados, reacciones adversas, debido a la cantidad de tabletas recibidas durante el día, incumplimiento del tratamiento, factores de riesgo o comorbilidades. Esta investigación aportará

datos valiosos me permitirá determinar el riesgo de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis fijas combinadas en comparación con dosis individuales en pacientes con tuberculosis extrapulmonar.

1.1 Enunciado del problema:

¿Existe mayor riesgo de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis fijas combinadas en comparación con dosis individuales en pacientes con tuberculosis extrapulmonar?

1.2 Objetivos:

Objetivo General:

- Determinar si existe mayor riesgo de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis fijas combinadas en comparación con dosis individuales en pacientes con tuberculosis extrapulmonar.

Objetivos Específicos:

- Determinar las características generales de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar.
- Determinar las características de las comorbilidades de pacientes con tuberculosis extrapulmonar que presentaron reacciones adversas.
- Determinar la incidencia de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis fijas combinadas y dosis individuales en pacientes con tuberculosis extrapulmonar.
- Comparar la incidencia de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos entre dosis fijas combinadas y dosis individuales en pacientes con tuberculosis extrapulmonar.
- Determinar el grado de severidad de las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos y órgano afectado en pacientes con tuberculosis extrapulmonar.
- Determinar la influencia de las variables intervinientes (edad, sexo, VIH, hipertensión arterial, diabetes mellitus, bajo peso e

hipoalbuminemia), en los pacientes con tuberculosis extrapulmonar.

1.3 Hipótesis:

Hipótesis Nula:

No existe mayor riesgo de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis fijas combinadas en comparación con dosis individuales en pacientes con tuberculosis extrapulmonar.

Hipótesis Alterna:

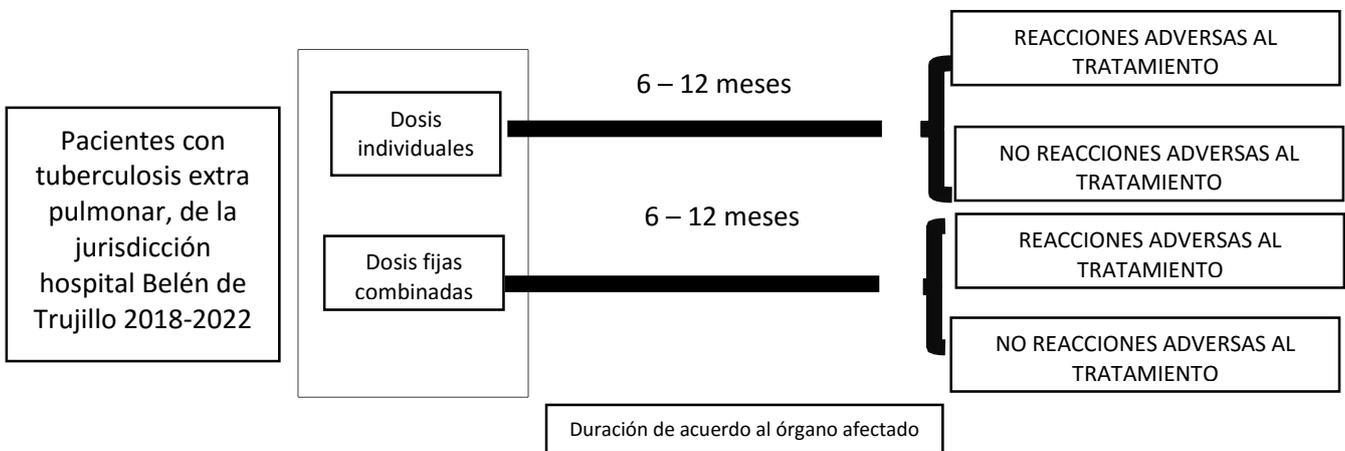
Existe mayor riesgo de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis fijas combinadas en comparación con dosis individuales en pacientes con tuberculosis extrapulmonar.

II. MATERIAL Y MÉTODO

2.1 Diseño de estudio:

❖ COHORTE RETROSPECTIVO

Esquema



2.2 Población, muestra y muestreo

Población universo:

- Pacientes diagnosticados con tuberculosis extrapulmonar de la jurisdicción del hospital Belén de Trujillo.

Población de estudio:

- Total, de pacientes diagnosticados con tuberculosis extrapulmonar, de la jurisdicción del hospital Belén de Trujillo 2018-2022, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de selección:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes diagnosticados con tuberculosis extrapulmonar mayores de 15 años.
- Pacientes con tuberculosis extrapulmonar en tratamiento antituberculoso, con esquema sensible de primera línea, de consulta externa y hospitalizados de los años 2018 a 2022.
- Pacientes que presenten registro en historia clínica o características clínicas de reacciones adversas a tratamiento con dosis individuales.
- Pacientes que presenten registro en historia clínica o características clínicas de reacciones adversas a tratamiento con dosis fijas combinadas historia clínica.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes diagnosticados con tuberculosis extrapulmonar con abandono de tratamiento.
- Pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar.
- Pacientes con historia clínica incompleta.
- Pacientes con tuberculosis extrapulmonar con esquema de tratamiento resistente.
- Pacientes con hepatopatías diagnosticados, insuficiencia renal crónica, menores de 15 años y gestantes.

2.3 Muestra y muestreo:

Unidad de análisis

Paciente diagnosticado con tuberculosis extrapulmonar, de la jurisdicción del hospital Belén de Trujillo 2018-2022.

Unidad de muestreo

Mediante la recolección de historias clínicas de los pacientes diagnosticados con tuberculosis extrapulmonar, de la jurisdicción del hospital Belén de Trujillo 2018-2022, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

Tamaño muestral:

Se consideró a toda la población de tuberculosis extrapulmonar de la jurisdicción del hospital Belén de Trujillo 2018-2022, 203 pacientes que fueron encontrados en la cohorte, según criterios de inclusión y exclusión. El muestreo fue no probabilístico, elección de muestra por conveniencia.

Estadística Analítica:

Se utilizó el riesgo relativo para corroborar la prueba de hipótesis planteada y además se hicieron intervalos de confianza.

2.4 Definición operacional de variables

Operacionalización de variables:

VARIABLES	TIPO	ESCALA DE MEDIDA	REGISTRO
VARIABLE DEPENDIENTE			
REACCIÓN ADVERSA	Cualitativa	Nominal	SI NO
VARIABLE INDEPENDIENTE			
DOSIS FIJAS COMBINADAS	Cualitativa	Nominal	SI NO
DOSIS FIJAS INDIVIDUALES	Cualitativa	Nominal	SI NO
VARIABLES INTERVINIENTES			
EDAD	Cuantitativa	Razón	Años
SEXO	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
DIABETES MELLITUS	Cualitativa	Nominal	SI NO
INFECCIÓN POR VIH	Cualitativa	Nominal	SI NO
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	Cualitativa	Nominal	SI NO
BAJO PESO	Cualitativa	Nominal	SI NO
HIPOALBUMINEMIA	Cualitativa	Nominal	SI NO SIN REGISTRO

Fuente: Elaborada por el investigador

DEFINICIÓN OPERACIONAL:

- **Reacción Adversa:** Pacientes diagnosticados con tuberculosis extrapulmonar recibiendo tratamiento antituberculoso que puedan tener alguna de las siguientes reacciones adversas, presentadas durante el tiempo de tratamiento entre 6 – 12 meses con esquema sensible, dependiendo del órgano afectado y nivel de severidad (22):
 - ✓ Gastrointestinales:
 - Náuseas, vómitos, diarrea, ictericia, anorexia
 - ✓ Hepáticas:
 - Bilirrubina total > 1.3 mg/dL, bilirrubina indirecta > 0.9 mg/dL y bilirrubina directa > 0.4 mg/dL o 3 veces el valor basal
 - Alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) > 3-5 el límite normal superior (40 UI/L) (16)
 - ✓ Cutáneas (54):
 - Erupciones cutáneas
 - Prurito
 - Edema de labios o enrojecimiento de piel.
 - ✓ Neurológicas (42):
 - Neuropatía periférica
 - Neuritis retro bulbar
 - Neuritis periférica
 - ✓ Osteomusculares (42):
 - Mialgias
 - Poliartralgias
 - Hiperuricemia
 - ✓ Oftalmológicas(33):
 - Disminución de la agudeza visual evaluado con la tabla de Snell.
- **Dosis fijas combinadas:** Pacientes con tuberculosis extrapulmonar que reciben dos o más principios activos en una sola tableta, durante las dos fases del esquema sensible en el tratamiento antituberculoso según peso, registrado en la historia clínica (29)

- **Dosis fijas individuales:** Pacientes con tuberculosis extrapulmonar que reciben cada principio activo en tableta, durante las dos fases del esquema sensible en el tratamiento antituberculoso según peso, registrado en la historia clínica (28)
- **Edad:** Número de años del paciente con tuberculosis extrapulmonar registrado en la historia clínica al inicio del tratamiento antituberculoso
- **Sexo:** Género del paciente con tuberculosis extrapulmonar registrado en la historia clínica al inicio del tratamiento antituberculoso
- **Diabetes mellitus:** Pacientes con tuberculosis extrapulmonar que tienen el diagnóstico de diabetes mellitus al inicio del tratamiento antituberculoso, los cuales están recibiendo tratamiento y/o están controlados registrado en la historia clínica (26)
 - ✓ Glucemia plasmática mayor o igual a 126 mg/dl
 - ✓ Hemoglobina glicosilada mayor o igual 6,5%
- **Enfermedad por VIH:** Paciente nuevo con tuberculosis extrapulmonar que ha sido diagnosticado con infección por VIH, al inicio o antes del tratamiento antituberculoso, recibiendo o no esquema antirretroviral y está registrado en la historia clínica (42)
 - ✓ Reactivo a prueba rápida de VIH
- **Hipertensión arterial:** Pacientes con tuberculosis extrapulmonar que ha sido diagnosticado de Hipertensión Arterial, al inicio o antes del tratamiento antituberculoso, con tratamiento o no y está registrado en la historia clínica (44)
 - ✓ PA > 140/90 mmHg
- **Bajo peso:** Paciente con tuberculosis extrapulmonar en el cual se encuentra registrado en su historia clínica el peso debajo los límites normales al inicio del tratamiento antituberculoso y si este fue modificado o no , correspondiente con el índice de masa corporal (IMC) (40):
 - ✓ Bajo peso: <18.5 de IMC
- **Hipoalbuminemia:** Pacientes con tuberculosis extrapulmonar con registro del valor de albúmina sérica disminuida al inicio del tratamiento antituberculoso en historia clínica (40).
 Albúmina sérica disminuida: <3,4 mg/dL

2.5 Técnicas e instrumentos de investigación:

2.5.1 Técnica:

- La técnica utilizada fue análisis documental, cual permitió obtener los datos de las historias clínicas, se utilizó la ficha como instrumento en la cual, tuvo preguntas sobre datos generales del paciente, variable independiente, variable dependiente y variables intervinientes.

2.5.2 Instrumento de investigación

- La ficha de recolección de datos (ANEXO 2), estuvo compuesta por preguntas dirigidas al objetivo de la investigación; constó de datos generales como edad y sexo. Del mismo modo la siguiente parte consistió en recolectar datos sobre la variable dependiente: Reacciones adversas, en la cual se consideró a gástricas, hepáticas, neurológicas, cutáneas, osteomusculares y oftalmológicas; las cuales si alguna de ellas estaba presente se dió respuesta de SI o No, teniendo en cuenta la definición operacional de cada una de ellas. Seguidamente, se identificó la variable independiente: uso de dosis fijas combinadas o dosis individuales plasmado en cada una de las historias seleccionadas, para ello la respuesta fue SI y NO y finalmente teniendo en cuenta las comorbilidades se consideró variables intervinientes, como: Diabetes Mellitus, VIH, Hipertensión arterial, bajo peso e hipoalbuminemia; en la cual si el paciente presentaba una o varias de ellas la respuesta fue SI y NO; así mismo se consideró datos importantes acerca de las mismas. Esta ficha de recolección de datos es similar a la ficha realizada por Luna A (11)

2.6 Procedimiento y técnicas:

- Una vez que se contó con el presente proyecto terminado, fue enviado de forma virtual al Comité de Revisión de Proyectos de Investigación de la Escuela de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego con el fin de solicitar su revisión y posterior aprobación.
- Consecuentemente se obtuvo la aprobación por parte de la UPAO, misma que fue avalada por una resolución académica, se procedió a ejecutar el proyecto de la siguiente manera: (ANEXO 3)
- Se solicitó aprobación del proyecto de tesis al presidente del Comité de Bioética de la Universidad Privada Antenor Orrego. (ANEXO 4)
- Se solicitó autorización al hospital Belén de Trujillo y su jurisdicción a fin de tener acceso a las historias clínicas de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar recibiendo tratamiento antituberculoso de los años 2018 – 2022.
- Teniendo la base de pacientes con diagnóstico tuberculosis extrapulmonar se procedió a identificar y seleccionar a los pacientes con esquema sensible registrados durante los años 2018 - 2022 del hospital Belén de Trujillo y su jurisdicción que sean casos nuevos y continuadores.
- Se procedió a identificar criterios como edad, sexo, diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar, ubicación de la tuberculosis. Seguidamente se obtuvo el registro de las reacciones adversas durante su tratamiento con esquema sensible con seguimiento de 6 – 12 meses, las cuales se registraron como: Gástricas, hepáticas, cutáneas, neurológicas y osteomusculares; además si cuenta con diagnóstico previo o durante el tratamiento antituberculoso de Diabetes mellitus tipos 2, VIH o hipertensión arterial.
- Los datos obtenidos se registraron en tabla de recolección de datos. (ANEXO 2)
- Ingresaron al presente estudio de investigación todos los pacientes con diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar que cumplieron con los criterios de inclusión previamente especificados.
- Los resultados del análisis de datos fueron expresados en tablas según correspondan y fueron interpretados para llegar a las conclusiones y recomendaciones.

- Con todos los pasos anteriores se procedió a redactar el informe final de tesis, mismo que fue enviado a la Escuela de Medicina Humana de la UPAO para solicitar revisión, jurado y posterior sustentación.

2.7 Plan de análisis de datos

Los datos obtenidos fueron ingresados al programa estadístico SPSS versión 26.0 para su análisis y presentados en tablas con frecuencias absolutas y porcentuales.

Se utilizó la prueba de chi- cuadrado de Pearson con un nivel de significancia del 5% ($p < 0,05.$), se aplicó el riesgo relativo (RR) con intervalo de confianza del 95%.

2.8 Aspectos éticos

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego (ANEXO 4); así mismo, se asocia con lo estipulado por el consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración de la Organización Mundial de Salud (OMS) del 2016 (41)

III. RESULTADOS

Tabla 1 Características generales de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar

Características generales	Reacción adversa						p
	No		Si		Total		
	N	%	N	%	N	%	
Edad (x ± DS)	36.58 ± 14.73		44.34± 17.15		38.14± 15.52		0.004**
Sexo							
Masculino	45	27.80%	22	53.70%	67	33.00%	0.020*
Femenino	117	72.20%	19	46.30%	136	67.00%	
Diabetes mellitus							
Si	12	7.41%	1	2.44%	13	6.40%	0.246
No	150	92.59%	40	97.56%	190	93.60%	
Infección por VIH							
Si	2	1.23%	3	7.32%	5	2.46%	0.025*
No	160	98.77%	38	92.68%	198	97.54%	
Hipertensión arterial							
Si	7	4.32%	3	7.32%	10	4.93%	0.428
No	155	95.68%	38	92.68%	193	95.07%	
Bajo peso							
Si	15	9.26%	10	24.39%	25	12.32%	0.008*
No	147	90.74%	31	75.61%	178	87.68%	
Hipoalbuminemia							
SR	40	24.69%	5	12.20%	45	22.17%	0.138
Si	15	9.26%	8	19.51%	23	11.33%	
No	107	66.05%	28	68.29%	135	66.50%	
Tuberculosis extrapulmonar							
Columna vertebral	9	5.56%	4	2.47%	13	8.02%	-

Ganglionar	4	2.47%	2	1.23%	6	3.70%	-
Gastrointestinal	5	3.09%	1	0.62%	6	3.70%	-
Genitourinario	3	1.85%	0	0.00%	3	1.85%	-
Linfático	1	0.62%	0	0.00%	1	0.62%	-
Mama	86	53.09%	7	4.32%	93	57.41%	-
Multisistémico	10	6.17%	9	5.56%	19	11.73%	-
Óseo	1	0.62%	0	0.00%	1	0.62%	-
Pericárdica	1	0.62%	0	0.00%	1	0.62%	-
Peritoneal	5	3.09%	2	1.23%	7	4.32%	-
Piel	5	3.09%	0	0.00%	5	3.09%	-
Pleural	25	15.43%	14	8.64%	39	24.07%	-
Renal	2	1.23%	0	0.00%	2	1.23%	-
SNC	5	3.09%	2	1.23%	7	4.32%	-

* Prueba Chi cuadrado // **Prueba t de student X= Promedio/ DS=Desviación estándar

SR: Sin registro, SNC: Sistema Nervioso Central

Fuente: Datos del investigador

La tabla 1, Muestra que el 20.19% de los pacientes evaluados presentaron reacción adversa y que la edad está asociada con la presencia de reacciones adversas ($p=0.004$). Asimismo, se evidenció que el sexo ($p=0.020$), tener infección por VIH ($p=0.025$) y bajo peso ($p=0.008$) se encuentran asociados a las reacciones adversas a los medicamentos antituberculosos en pacientes con tuberculosis extrapulmonar.

Así mismo la localización de la tuberculosis extrapulmonar en el total de pacientes la más frecuente fue mama (57.41%) y los pacientes que presentaron reacciones adversas, la ubicación más frecuente fue pleural (8.64%).

Tabla 2 Características generales de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar que presentaron antecedentes de comorbilidades y reacción adversa

Características generales		Reacción adversa				P
		No		Si		
		N	%	N	%	
Antecedente VIH	no	160	80.8%	38	19.2%	0.025
	si	2	40.0%	3	60.0%	
Paciente nuevo	no	162	80.6%	39	19.4%	0.005
	si	0	0.0%	2	100.0%	
Tratamiento antiretroviral	no	160	80.0%	40	20.0%	0.568
	si	2	66.7%	1	33.3%	
Estadio	0	160	80.8%	38	19.2%	0.025
	IV	2	40.0%	3	60.0%	
Antecedente DM	no	150	78.9%	40	21.1%	0.246
	si	12	92.3%	1	7.7%	
Uso de Metformina	no	154	79.0%	41	21.0%	0.147
	si	8	100.0%	0	0.0%	
Antecedente HTA	no	155	80.3%	38	19.7%	0.428
	si	7	70.0%	3	30.0%	
Tratamiento de HTA	no	155	80.3%	38	19.7%	0.428
	si	7	70.0%	3	30.0%	
Bajo Peso	no	147	82.6%	31	17.4%	0.008
	si	15	60.0%	10	40.0%	
Modificación del tratamiento al peso	no	147	82.1%	32	17.9%	0.025
	si	15	62.5%	9	37.5%	
Hipoalbuminemia	sr	40	88.9%	5	11.1%	0.138
	no	107	79.3%	28	20.7%	
	si	15	65.2%	8	34.8%	

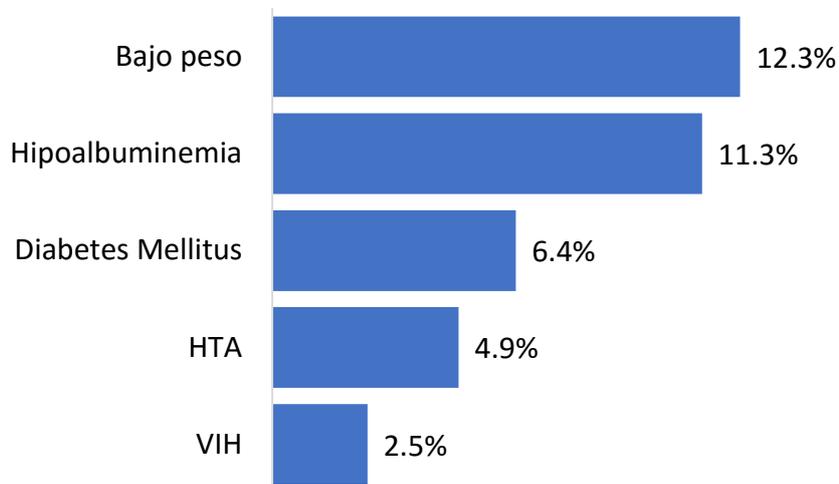
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana DM: Diabetes Mellitus, HTA: Hipertensión arterial, SR: Sin registro

FUENTE DEL INVESTIGADOR

En la tabla 2 se muestra que el paciente con antecedente a VIH se asocia significativamente ($p=0.025$) con las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos; así mismo, de los pacientes con VIH que presentaron reacción adversa, dos de ellos fueron pacientes nuevos y uno con tratamiento antirretroviral; además, los tres presentan estadio IV. Así mismo se observa que el estadio IV se asocia ($p=0.025$) significativamente con las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos.

En el caso de los pacientes con bajo peso se identifica que se asocia ($p=0.008$) significativamente con reacción adversa en pacientes con tuberculosis extrapulmonar; así mismo se identificó que el 99% de pacientes con bajo peso presentaron modificación del tratamiento antituberculoso.

Gráfico 1: Porcentaje de pacientes con comorbilidades y tuberculosis extrapulmonar que presentaron reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis fijas combinadas y dosis individuales



HTA: Hipertensión Arterial, VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
Fuente del investigador

En el gráfico se muestra que las comorbilidades más frecuentes en pacientes con tuberculosis extrapulmonar con tratamiento, en mayor proporción fueron los de bajo peso 12.3%, seguido de hipoalbuminemia 11.3%, Diabetes Mellitus 6.4%, HTA 4.9% y VIH 2.5%.

Tabla 3 Incidencia y comparación entre las dosis fijas combinadas y dosis individuales en pacientes con reacción adversa

Uso de dosis fijas	Reacción adversa						p*	RR**	IC 95%***
	No		Si		Total				
	N	%	N	%	N	%			
Combinadas	43	82.70%	9	17.30%	52	100.00%	0.547	1.285	0.567 – 2.910
Individuales	119	78.80%	32	21.20%	151	100.00%			

* Prueba Chi cuadrado // ** Riesgo Relativo

Fuente: Datos del investigador

Los pacientes que recibieron dosis fijas combinadas fueron un total de 52 (25.62%) y los que recibieron dosis individuales fueron 151 (74.38%).

La incidencia de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar que presentaron reacciones adversas a medicamentos con dosis fijas combinadas es de 17.3 por cada 100 pacientes.

La incidencia de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar que presentaron reacción adversa a medicamentos con dosis individual es de 21.2 por cada 100 pacientes.

Existe una mayor incidencia de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en aquellos pacientes que recibieron dosis individuales comparado con los que se les administró dosis fija combinadas.

Además, se evidenció que no existe un mayor riesgo de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis fijas combinadas en comparación con dosis individuales en pacientes con tuberculosis extrapulmonar (p=0.547; RR=1.285; IC: 0.567 – 2.910)

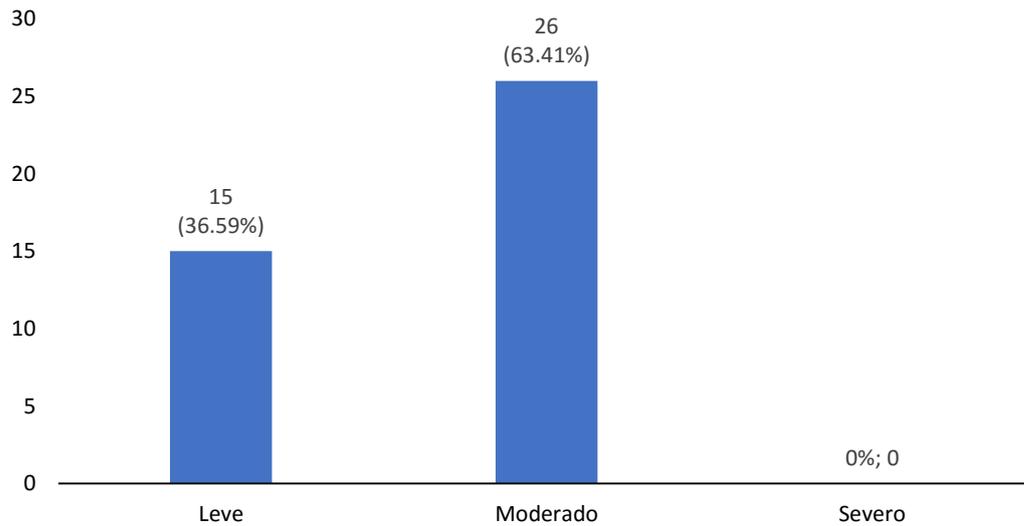
Tabla 4 Grado de severidad de las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos y órgano afectado en pacientes con tuberculosis extrapulmonar

Órgano afectado	Nivel de severidad							
	Leve		Moderado		Severo		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Hepática								
Ausente	14	93.33%	9	34.62%	0	-	23	56.10%
Presente	1	6.67%	17	65.38%	0	-	18	43.90%
Gástrico								
Ausente	2	13.33%	20	80.00%	1	100.00%	23	56.10%
Presente	13	86.67%	5	20.00%	0	0.00%	18	43.90%
Cutánea								
Ausente	14	93.33%	21	84.00%	1	100.00%	36	87.80%
Presente	1	6.67%	4	16.00%	0	0.00%	5	12.20%

Fuente: Datos del investigador

De acuerdo a la tabla, se identificó que los órganos más afectados en los pacientes con tuberculosis extrapulmonar que presentaron reacción adversa fueron a nivel hepático 18 (43.90%), con grado de severidad más frecuente nivel moderado 17(65.38%) y gástrico 18 (43.90%) con grado de severidad leve 13 (86.67%); seguido a nivel cutáneo 5 (12.20%) con grado de severidad moderado 4 (16%).

Gráfico 02: Porcentaje del nivel de severidad de los pacientes con c.tuberculosis extrapulmonar que presentaron reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis fijas combinadas y dosis individuales



Fuente: Datos del investigador

De acuerdo al gráfico, se identificó que el nivel de severidad a las reacciones adversas mostrado por los pacientes con tuberculosos extrapulmonar destaca en mayor proporción el nivel moderado 26 (63.41%), seguido del nivel leve 15 (36.59%) y no se identificó casos con reacción severa.

Tabla 5 Influencia de las variables intervinientes, en los pacientes con reacción adversa.

Características generales	Análisis bivariado				Análisis multivariado			p
	Análisis bivariado	IC 95%		p	Análisis multivariado	IC 95%		
		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Sexo masculino	3.011	1.49	6.084	0.002	1.102	0.399	1.806	0.003
Diabetes mellitus	0.313	0.039	2.476	0.246	-1.163	-3.233	0.906	0.423
Infección por VIH	6.316	1.019	39.129	0.025	1.843	0.019	3.667	0.094
Hipertensión arterial	1.748	0.432	7.077	0.428	0.559	0.84	1.957	0.699
Peso bajo	3.161	1.3	7.69	0.008	1.151	0.262	2.04	0.018
Hipoalbuminemia	2.038	0.785	5.289	0.138	0.712	-0.242	1.666	0.226

IC: intervalo de confianza

Fuente: Datos del investigador

En el análisis bivariado podemos observar que los pacientes de sexo masculino ($p=0.002$, $RRc=3.011$, $IC=1.49-6.084$), pacientes que presenta la comorbilidad de infección por VIH ($p=0.025$, $RRc=6.316$, $IC=1.019-39.129$) o pacientes con bajo peso ($p=0.008$, $RRc=3.161$, $IC=1.3-7.69$) tienen el riesgo de presentar reacción adversa a medicamentos antituberculosos.

Mediante el análisis multivariado, el sexo masculino ($p=0.003$; $RRa=1.102$; $IC=0.399-1.806$) y de peso bajo ($p=0.018$, $RRa=1.151$, $IC: (0.262-2.04)$) influyen ambas variables en una mayor probabilidad de riesgo de presentar reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes con tuberculosis extrapulmonar.

IV. DISCUSIÓN

La tuberculosis extrapulmonar ocupa los primeros puestos en los países sub desarrollados, es una enfermedad que se desarrolla a partir de un foco pulmonar y es favorecida por estados de inmunosupresión (4), con un diagnóstico complejo. En el presente estudio se encontró en orden de frecuencia la afectación: Mama (57.41%), pleural (24,07%), multisistémico (11.73%) y columna vertebral (8.02%); constituyendo uno de los mayores retos para poder disminuir la mortalidad en estos pacientes debido a las comorbilidades presentes en los que padecen esta enfermedad (47) El uso de DFC constituyen nuevas formulaciones creadas con el propósito de reducir el uso de dosis incorrecta, prevenir la resistencia, además de la aceptabilidad y cumplimiento del tratamiento antituberculoso. En este estudio se dio DFC a 52 (25.62%) pacientes y con la formulación de dosis individuales se brindó a 151(74.38%), similar al estudio hecho por Ki M en el cual del total de pacientes con tratamiento antituberculoso :15% recibieron dosis fijas combinadas y 75% recibieron dosis individuales (15)

La presente investigación tuvo como objetivo general determinar si existe mayor riesgo de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis fijas combinadas en comparación con dosis individuales en pacientes con tuberculosis extrapulmonar. Se identificó que el 20,19% de los pacientes evaluados presentaron reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con DFC y dosis individuales, de ellos se encontró que no existe un mayor riesgo de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis fijas combinadas en comparación con dosis individuales en pacientes con tuberculosis extrapulmonar ($p=0.547$; $RR=1.285$; $IC: 0.567-2.910$), la cual nos hace rechazar la hipótesis alterna en la cual nos dice que existe mayor riesgo de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis fijas combinadas en comparación con dosis individuales en pacientes con tuberculosis extrapulmonar.

Gallardo C, et al. coincide con la investigación; ya que se concluyó que hay poca o ninguna diferencia en el fracaso del tratamiento, reacciones adversas, recurrencia y muertes en DFC y dosis individuales (45). Así mismo Luna A, encontró que las

dosis fijas combinadas no se encuentran asociadas con la presencia de reacciones adversas hepáticas (11). De igual forma en el estudio realizados por Lima G encontró que las reacciones adversas más frecuentes fueron gastrointestinales: náuseas y vómitos, hallándose que no fue significativo entre dosis individual y DFC (51)

Por otro lado, el estudio realizado por Casanova L en 85 pacientes, refiere que el 65% recibió dosis fijas individuales y el 35% dosis fijas combinadas, se evidenció una mejor adherencia al tratamiento con dosis fijas combinadas en las dos fases fase del tratamiento que con dosis individuales (46). Por tal, se podría decir que el paciente al consumir uno o dos o más principios activos en ambas formulaciones tienen el mismo riesgo de poder presentar cualquier reacción adversa al medicamento y que a pesar de no tener una diferencia significativa en cuanto a las reacciones adversas en ambos tratamientos, el paciente tiene mejor adherencia y aceptabilidad al tratamiento con dosis fijas combinadas.

Como primer objetivo específico, se tuvo que determinar las características generales de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar, se identificó que el 20.19% de los pacientes evaluados presentaron reacción adversa y que la edad ($p=0.004$), sexo ($p=0.020$), tener infección por VIH ($p=0.025$) y bajo peso ($p=0.008$) están asociadas con la presencia de reacciones adversas. De manera totalmente opuesta, Luna A halló que no existieron factores asociados que incrementaran al desarrollo de reacciones adversas en pacientes con tuberculosis extrapulmonar (11).

Como característica general, la edad (44.34 ± 17.5) se asoció a reacciones adversas en pacientes con tuberculosis extrapulmonar; Gallardo C. et al, coincide con el estudio, refiriendo que la edad asociada con tuberculosis es más frecuente en la cuarta década de la vida, en donde el paciente es económicamente activo y está expuesto a enfermedades infecciosas (45). Resende L, et al. (20) aporta al estudio, refiriendo que pacientes con edades avanzadas 60 años a más presentan mayor riesgo de reacciones adversas a tratamiento antituberculoso debido a que el metabolismo es más lento, a causa de un aclaramiento hepático disminuido y menor disponibilidad de cofactores endógenos esenciales. Así mismo Michael O, añade que en pacientes con mayor edad generarían más susceptibilidad a las

reacciones adversas, debido a la presencia de más enfermedades, toma de medicamentos, cambios en la farmacodinamia y farmacocinética en su organismo (60)

Se identificó también que los pacientes que presentaron reacciones adversas, la ubicación más frecuente fue pleural (8.64%). Así coincide con el estudio de Romero A en el cual se halló que la tuberculosis extrapulmonar en mayor proporción fue a nivel pleural 47 (36.7%), causado por reacción de hipersensibilidad a los antígenos del M. tuberculosis en el espacio que rodea a la pleura (8) Con estos resultados se puede manifestar que en este estudio las características generales como edad, sexo masculino, la infección por VIH y bajo peso se asocian con la presencia de reacciones adversas; sin embargo, la causa sería multifactorial, ya que dependerá del ámbito geográfico, cultural, social en el cual se encuentre el paciente. Así mismo, la ubicación más frecuente fue pleural concordando con los estudios revisados.

Como segundo objetivo específico, se determinó las características de las comorbilidades de pacientes con tuberculosis extrapulmonar que presentaron reacciones adversas. En la tabla 2 se muestra que el paciente con antecedente a VIH se asocia significativamente ($p=0.025$) con las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos; así mismo, de los pacientes con VIH que presentaron reacción adversa, dos de ellos fueron pacientes nuevos y uno ya estaba recibiendo tratamiento antirretroviral; además, los tres presentan estadio IV. Observándose que el estadio IV se asocia ($p=0.025$) significativamente con las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos. Según la revisión de Rangel R, refiere que los pacientes con VIH pueden llegar a tener 100 veces más de probabilidad de presentar reacciones adversas, así mismo en estadios avanzados aumenta mayor la respuesta de hipersensibilidad debido a la menor cantidad de CD4 generando que el paciente con estadios avanzados sea propenso a presentar reacción adversa a cualquier tipo de órgano (66)

Pardo Y, evidenció que 66.7% de los pacientes con VIH presentaron reacciones adversas, añadiendo que aquellos pacientes que recibieron terapia antirretroviral manifestaron dos veces mayor riesgo de reacciones adversas a medicamentos

antituberculosos; así también, refiere que ambos tratamientos generarían mayor daño hepático y del sistema nervioso (67).

En el caso de los pacientes con bajo peso se identifica que se asocia ($p=008$) significativamente con reacción adversa en pacientes con tuberculosis extrapulmonar; así mismo se identificó que el 99% de pacientes con peso bajo presentaron modificación del tratamiento antituberculoso, este dato se cumple con lo brindado por el Ministerio de Salud en el cual el tratamiento antituberculoso tanto como DFC o dosis individuales está supeditado al peso del paciente (30)

La comorbilidad encontrada con mayor frecuencia en los pacientes con tuberculosis extrapulmonar fue bajo peso (12.3%), así mismo, la infección por VIH se encuentra asociada con reacciones adversas en pacientes con tuberculosis extrapulmonar, esta última a su vez al ser una enfermedad oportunista afecta a los pacientes en estadios avanzados y este se encuentra asociado a reacciones adversas, en este estudio el tratamiento antirretroviral no se asoció a reacciones adversas, debido quizás al limitado número de pacientes con esta comorbilidad; de igual forma, el bajo peso se asocia con reacciones adversas y cumpliendo la norma técnica el tratamiento va ser modificado de acuerdo al peso del paciente.

Como tercer objetivo específico, se tuvo que determinar la incidencia de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis fijas combinadas y dosis individuales en pacientes con tuberculosis extrapulmonar, en el cual en la Tabla 3 se encontró, que la incidencia de reacciones adversas con uso de DFC es de 17.3 por cada 100 pacientes y con dosis individuales fue de 21.2 por cada 100 pacientes con tuberculosis extrapulmonar; Wu J. en su estudio halló valores mayores; en el cual, después de evaluar a 142 pacientes con tuberculosis, se encontró la incidencia de reacciones adversas con DFC en un valor de 34.6 por cada 100 pacientes frente a 56.9 por cada 100 pacientes con dosis individuales, pero con aumento de enzimas hepáticas en el grupo con DFC (42.2%) en comparación con dosis individuales (39.7%), siendo no significativo (50).

Así mismo en el estudio realizado por Luna A. en Trujillo halló que de 263 pacientes la incidencia de reacción adversa hepática con DFC fue de 30.4 por cada 100 pacientes y con dosis individuales fue 34.2 por cada 100 pacientes con esquema sensible (11). Estos datos demuestran que existe presencia de incidencia de

reacciones adversas en pacientes que reciben dosis fijas combinadas y dosis individuales; sin embargo, los valores difieren debido al ámbito de estudio y al número de casos estudiados.

En el siguiente objetivo específico se tuvo que comparar la incidencia de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos entre dosis fijas combinadas y dosis individuales en pacientes con tuberculosis extra pulmonar, evidenciándose una mayor incidencia de reacciones adversas a medicamentos con dosis individuales (21.2% frente 17.3% con DFC). La incidencia de reacciones adversas entre ambos tratamientos se ve reflejada en estudios hechos por Díaz T. demostrando que más del 80% pacientes con tuberculosis presentó algún tipo de reacción adversa a DFC Y DI (21), Llerena E refiere que los pacientes con tuberculosis presentaron reacciones adversas a predominio de dosis individuales 13% a comparación 3,4 % con DFC (48)

Lima G, et al. encontró mayor incidencia de reacciones adversas con dosis individuales a predominio gastrointestinal (51). Y en otro estudio realizado por Al-Shaer M, et al. encontró que en pacientes con dosis individuales se evidenció reacciones adversas en mayor medida que DFC, siendo visuales (5,2%), musculo esqueléticos (22%), hepáticas y gastrointestinales (49)

Sin embargo; en el estudio realizado por Ki M, et al. encontraron que los pacientes que recibieron DFC tuvieron una mayor tasa de culminación del tratamiento (83,9% frente a 78,9%, $p < 0,01$), tasas de mortalidad más bajas (8,2% frente a 9,8%, $p < 0,01$), tasa de recurrencia de TB similar en ambos grupos (2,3 % frente a 2,4%) y resistencia (4,7% frente a 5,3%) (15). Del mismo modo Wu J. refiere menos reacciones adversas en los pacientes que recibieron DFC en comparación con dosis individuales y que la formulación con DFC tiene mayor aceptación y adherencia, mayor prevención de errores en la dosificación, menor resistencia y menor costo que las dosis individuales (50). Entonces se concluye que hay mayor incidencia de reacciones adversas a dosis individuales debido a la mayoría de los pacientes usan este tipo de formulación, contrastado con los estudios; sin embargo, las DFC demuestran una mayor aceptabilidad y seguridad para el paciente.

Al determinar el grado de severidad de las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos y órgano afectado en pacientes con tuberculosis extrapulmonar.

Se identificó en la tabla 4 que los órganos más afectados fueron a nivel hepático 18 (43.90%), con grado de severidad más frecuente moderado 17(65.38%) y nivel gástrico 18 (43.90%) con grado de severidad leve 13 (86.67%); seguido a nivel cutáneo 5 (12.20%) con grado de severidad moderado 4 (16%)

Farazi A, et al. estudió a un total de 464 pacientes con reacción adversa identificando a con mayor proporción al tipo de severidad leve con valor de 82.4%, con mayor afectación gastrointestinal (63). De igual forma Tecse Y. et al, identificó a 39 pacientes (58,2%) con reacciones adversas de severidad leves a predominio de síntomas gastrointestinales 27 (40.2%), hepáticos 15 (22.4%) y cutáneos 3 (4.5%) (64). Contrario a este estudio Hervia S. nos describe a 2.3% de pacientes con reacción leve, refiriendo que las notificaciones de este grado de severidad no son siempre notificadas (37)

Hernandez M, identificó en mayor cantidad a pacientes con severidad moderada 20% hacia reacción adversa hepática; así mismo detalla que el 33.3% presentaron elevación de bilirrubina total y 23.3% elevación de la fosfatasa alcalina, además adiciona que la severidad está relacionada con presencia de hipoalbuminemia ($p=0.073$) (19). Según Resende L la aparición de reacciones adversas es debido al efecto químico del compuesto activo antibacteriano, que no solamente afectan a la bacteria sino también a células humanas, causando daño hepático, sistema hematopoyético, nervioso central y periférico (20). Los resultados obtenidos pueden diferir debido a la metodología y ámbito de estudio realizados.

En este estudio no se identificaron casos de severidad grave, así hay coincidencia con el estudio realizado por Hervia S. y Tecse E (37,64), debido a la metodología utilizada en este trabajo de investigación. A diferencia en el estudio hecho por Andamayo C, et al. se identificaron a dos pacientes que hicieron reacción severa a medicamentos antituberculosos, debido a la categorización de severidad por hepatotoxicidad a medicamentos (43)

Respondiendo al último objetivo específico fue determinar la influencia de las variables intervinientes (edad, sexo, VIH, hipertensión arterial, diabetes mellitus, peso bajo e hipoalbuminemia), en los pacientes con tuberculosis extrapulmonar. Se determinó en el análisis bivariado que el género masculino (53,70%) ($p=0.002$, $RRc=3.011$, $IC=1.49-6.084$), pacientes con infección de VIH (7.32%) ($p=0.025$,

RRc=6.316, IC=1.019-39.129) o bajo peso (24.39%) ($p=0.008$, RRc=3.161, IC=1.3-7.69) tienen riesgo de presentar reacciones adversas a medicamentos antituberculosos siendo factores independientes para la presencia de reacciones adversas en pacientes con tuberculosis extrapulmonar. De igual forma en el análisis multivariado se encontró que el sexo masculino ($p=0.003$; RRa= 1.102; IC=0.399-1.806) y bajo peso ($p=0.018$; RRa= 1.151; IC=0.262-2.04) tienen mayor probabilidad de presentar reacciones adversas.

Pacientes de sexo masculino con tuberculosis extrapulmonar tienen mayor probabilidad de presentar reacciones adversas. Fredes F halló resultados similares, ya que demostró que los pacientes varones (78.3%) tenían 1.150 mayor riesgo de presentar reacciones adversas a fármacos antituberculosos, pero adicionó que aquellos pacientes que tuvieron retraso mayor de 30 días para ser diagnosticados, tuvieron 1.169 mayor riesgo de presentar reacciones adversas (44), contrario a este resultado Resende L, et al contrario al estudio refiere que ser hombre se asocia a ser factor protector de reacciones adversas hepáticas, debido a que la acción de los andrógenos aumenta la actividad de las proteínas microsomales del hígado, generando que el hombre metabolice más rápido los medicamento (20)

La infección por VIH tiene mayor riesgo de reacciones adversas en pacientes con tuberculosis extrapulmonar. Así Mamani A. encontró que el 5.7% de su población de pacientes con tuberculosis extra pulmonar estuvo relacionada con VIH, considerándose el principal factor de riesgo debido a que el paciente con VIH en estadios avanzados tiene menos cantidad de células CD4, permitiendo la infección por TB se disemine con más rapidez (25). Cueva R. refiere que de 117 pacientes 12.6% con coinfección VIH/TB presentaron reacción adversa a tratamiento antituberculoso. Lima G refiere que pacientes con VIH con síntomas gastrointestinales generaría una inadecuada concentración óptima de medicamentos antituberculosos, haciendo hincapié que la terapia con DFC tiene menos efectos adversos, beneficiaria a esta población (51)

Resende L, refiere que el VIH se relaciona con reacciones adversas debido a la inmunosupresión y vías de metabolismo generadoras de compuestos tóxicos, así mismo la interacción con el tratamiento antirretroviral impulsa efectos tóxicos gastrointestinales (20). Fernández M. refiere que, de 103 pacientes con reacciones

adversas, 30,1 % presentaron coinfección VIH/TB y la mayor cantidad de estos pacientes tenían tuberculosis extrapulmonar, siendo un hallazgo frecuente en etapas avanzadas del VIH asociado a reacciones cutáneas exacerbadas en mayor proporción en comparación con los pacientes sin VIH (55). Es importante recalcar que el tratamiento antirretroviral eficaz, permite que los pacientes con la infección puedan sobrevivir.

Paciente con bajo peso tiene riesgo de presentar a reacciones adversas a medicamentos antituberculosos, explicado también en el estudio realizado por Guerrero M, encontrándose que pacientes con peso bajo tienen 3, 240 más probabilidad de presentar reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en comparación a los pacientes con un peso adecuado, siendo un factor de riesgo con ($p < 0.001$) (OR = 3.240; IC 1.452 – 7,228), debido a cambios inmunológicos aumentando la susceptibilidad y hepatotoxicidad en pacientes con tuberculosis (62)

DM no se encontró como factor asociado a reacciones adversas (RRc: 0.336, IC: 0.040 -2.816 $p=0.315$); Ugarte Gil refiere la alta prevalencia de esta enfermedad como comorbilidad en TB con un total del 9% debido al aumento de glucosa en sangre genera cambios vasculares e inmunitarios haciendo más susceptible a adquirir TB; de este grupo 81 de ellos presentaron reacción adversa; sin embargo, no se encontró asociación a reacción adversa ($p=0.2907$) (36). Así también; Wu L refiere que la DM contribuye a un sistema inmunológico deficitario interferir con el metabolismo de los carbohidratos y provocar exacerbaciones de la inmunidad (10). El Instituto Nacional de salud refiere que la Rifampicina puede generar interacción los antidiabéticos orales, siendo la Metformina más usada, interfiriendo con su mecanismo.

La Hipertensión arterial en este estudio no fue un factor de riesgo para reacciones adversas en pacientes con tuberculosis extrapulmonar ($p= 0.855$). Así también Cueva R. encontró que la HTA no es un factor de riesgo para reacciones adversas ($p= 0.367$), a pesar de la interacción entre ambos medicamentos (58). A pesar de ello Patel P. et al, nos sensibiliza a tener un control permanente de los pacientes con Hipertensión arterial, permitiendo disminuir las muertes debido al riesgo cardiovascular que conlleva esta patología (61)

La hipoalbuminemia no se encontró como factor de riesgo para reacciones adversas ($p=0.239$). Sin embargo, Tirapegui S, encontró que aquellos pacientes que presentan hipoalbuminemia $< 3,4$ mg/dl, presentan el triple de riesgo para el desarrollo de reacciones adversas por tratamiento antituberculoso; así mismo, por estar asociado con la desnutrición genera disminución de reserva de glutatión en el cuerpo provocando mayor lesión oxidativa y hay metabolización más lenta de los medicamentos (56).

En cuanto al estudio multivariado en el cual se identificó que los pacientes varones con peso bajo influyen en una mayor probabilidad de riesgo de presentar reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes con tuberculosis extrapulmonar, así pues Fredes F encontró que ser varón se asoció con mayor riesgo ($p=0.030$) a presentar reacción adversa, refiriendo que los hombres al proveer el sustento familiar están más expuestos a la adquisición de enfermedades infecciosas; así mismo estos pueden estar influenciados por diversas características como metabolismo, comorbilidades, factores genéticos, hábitos y cumplimiento de tratamiento (44), así también Moreno, J refiere que el bajo peso está ligado a cambios metabólicos, generado por aumento de citoquinas inflamatorias y catecolaminas, ocasionando daño tisular a nivel de los distintos órganos, afectando el metabolismo adecuado de los medicamentos, dando como resultado la aparición de reacciones adversas (40)

Cabe resaltar que estos factores no determinaran de manera directa si el paciente desarrollará reacciones adversas a medicamentos antituberculosos, pero aumentan el riesgo. La evaluación en conjunto e individualizada por parte del personal de salud, permitirán disminuir el riesgo de reacciones adversas y favorecer el resultado óptimo a su tratamiento brindado.

V. LIMITACIONES

Este estudio tipo cohorte retrospectivo no estuvo exento de limitaciones, ya que hubo dificultades para la elegibilidad del ámbito de estudio, considerándose que los casos de tuberculosis extrapulmonar son poco frecuentes, son diagnosticados en un establecimiento de tercer nivel de atención y a pocos les realizan seguimiento en este establecimiento de salud. De igual forma se tuvo inconvenientes al seleccionar las historias clínicas, debido a que por la falta de un adecuado registro de las reacciones adversas y los exámenes de laboratorio; generando que no se tomen en cuenta muchas de ellas, dándonos un sesgo de selección.

VI. CONCLUSIONES

- Se identificó que no existe mayor riesgo de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis fijas combinadas en comparación con dosis individuales en pacientes con tuberculosis extrapulmonar.
- Se identificó que la edad, sexo masculino, infección por VIH y bajo peso se asociaron a la presencia de reacciones adversas.
- Se identificó que el estadio IV de VIH se asoció con las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos. Y se identificó que el 99% de pacientes con bajo peso presentaron modificación del tratamiento antituberculoso.
- Se encontró que la incidencia de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis fijas combinadas fue de 17.3 por cada 100 pacientes y dosis individuales fue de 21.2 por cada 100 en pacientes con tuberculosis extrapulmonar.
- Se identificó mayor incidencia de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis individuales.
- Se identificó que los órganos más afectados en los pacientes con tuberculosis extrapulmonar que presentaron reacción adversa fueron a nivel hepático, con grado de severidad moderado y gástrico con grado de severidad leve.
- En el análisis bivariado se encontró que el sexo masculino, infección por VIH o peso bajo tienen riesgo de presentar reacción adversa y en el análisis multivariado se encontró que el sexo masculino y peso bajo tienen mayor probabilidad de presentar reacciones adversas a medicamento antituberculoso.

VII. RECOMENDACIONES

Debido a que no existe un riesgo de reacciones adversas entre dosis fijas combinadas e individuales, se recomienda elegir la administración de formulación tipo dosis fijas combinadas teniendo en cuenta las contraindicaciones y aceptabilidad del paciente.

Al existir asociación de la edad, sexo masculino, infección por VIH y peso bajo se sugiere ahondar el tema en futuras investigaciones, para poder identificar los posibles factores de riesgo de reacciones adversas.

Se recomienda monitorizar y prevenir las infecciones oportunistas en los pacientes con estadios avanzados de VIH.

Al hallar una baja incidencia de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis fijas combinadas, se recomienda como la opción más factible para los pacientes que presenten esta patología, con la finalidad que se adhieran a tratamiento en favor de su bienestar

Posteriormente se encontró incidencia mayor de reacciones adversas en el uso de dosis individuales, se sugiere tener un constante seguimiento en cada paciente tratado con estas formulaciones.

Se sugiere notificar la presencia de reacciones adversas a tratamiento tuberculoso teniendo en cuenta el grado de severidad, leve, moderado y severo; así mismo se sugiere educar al paciente y familia para comunicar sobre los síntomas que presenta durante su tratamiento.

Al identificar que los pacientes de sexo masculino y peso bajo presentan riesgo de reacciones adversas, se recomienda identificarlos para monitorizarlos y educar al paciente con respecto al beneficio y riesgo de su tratamiento, así mismo, tener su historia clínica completa y exámenes de laboratorio registrados.

VIII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. Geneva: WHO,2023.Disponible:<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373828/9789240083851-eng.pdf?sequence=1>
2. Tuberculosis - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud,2022. Disponible en: <https://www.paho.org/es>.
3. MINSA. Boletín epidemiológico de tuberculosis 2023. https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin_202320_28_163316.pdf
4. Chaves W, Buitrago J, Dueñas A, Bejarano J. Acerca de la tuberculosis extrapulmonar. Repertorio de Medicina y Cirugía. 2017 Apr;26(2):90–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.reper.2017.04.004>
5. Ramírez M, Méndez A, Noguero A. Tuberculosis extrapulmonar, una revisión. Rev. esp. sanid. penit. 2015.17(1): 3-11. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1575-06202015000100002&lng=es. <https://dx.doi.org/10.4321/S1575-06202015000100002>.
6. Enfermedades Inmunoprevenibles Vigilancia en Salud Pública Dirección Territorial de Salud de Caldas Informe de evento Tuberculosis 2022. Disponible en:<https://osscaldas.gov.co/wpcontent/uploads/Informes%20anuales/2022/Tuberculosis-2022.pdf>.
7. Ministerio de Salud. RM N.º 247-2018/MINSA: Documento técnico: Plan de Intervención y Control de Tuberculosis en Lima Metropolitana y Regiones Priorizadas de Callao, Ica, La Libertad y Loreto, 2018-2020. 2018. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/187917/187412_R.M_247-2018-MINSA.PDF20180823-24725-behrrf.
8. Romero A, Quispe V, De la Cruz N. Factores de Riesgo para Tuberculosis Extrapulmonar en el Adulto Mayor en el Hospital Cayetano Heredia Durante El Periodo 2014 - 2021 [Tesis]. Universidad Cayetano Heredia Perú; 2022. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12866/11802>.

9. Muñoz P, Aguas J, Ortiz D. Amigdalitis prolongada con pobre respuesta al manejo: raro caso de tuberculosis extrapulmonar. Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello. 2021 Jun 30. Available from: <https://doi.org/10.37076/acorl.v49i2.526>
10. Wu L, Luo P, Tian Y, Chen L, Zhang Y. Clinical efficacy of thymosin alpha 1 combined with multi-modality chemotherapy and its effects on immune function of patients with pulmonary tuberculosis complicated with diabetes. Pak J Med Sci. 2022 Jan 1;38(1):179-84. Disponible en: <https://doi.org/10.12669/pjms.38.1.4419>.
11. Luna A. Asociación del tratamiento con dosis fijas combinadas en pacientes con tuberculosis pulmonar sensible y la incidencia de RAFA hepática. [Tesis]. Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo; 2022. Disponible en: https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12759/8925/REP_ALEJANDRO.LUNA_ASOCIACION.DEL.TRATAMIENTO.pdf?sequence=1&isAllowed=y
12. MINSA. DPCTB. Perfil de la Tuberculosis en Perú. 2021. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/>.
13. Ministerio de salud. Tuberculosis MINSA. Resolución ministerial. 2018. p. 1-8. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20190404114640.pdf>.
14. Ministerio de Salud. Dirección general de Medicamentos, insumos y Drogas. DIGEMID. 2019. <https://api-repositorio-digemid.minsa.gob.pe/server/api/core/bitstreams/ae4051c4-a239-4d09-964e-ee73cd0dac66/content>.
15. Ki M, Jeong D, Kang H, et al. Real-world impact of the fixed-dose combination on improving treatment outcomes of drug-susceptible tuberculosis: a comparative study using multiyear national tuberculosis patient data. BMJ Open Respir Res. 2023 Nov;10(1). Disponible en : [10.1136/bmjresp-2023-001758](https://doi.org/10.1136/bmjresp-2023-001758).
16. Oscanoa T, Moscol S, Luque J, Leon S, Amado J. Hepatotoxicidad por antituberculosos en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente.

- Horizonte Médico (Lima). 2022 Mar 3;22(1):1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.24265/horizmed.2022.v22n1.05>
17. Patricia P. Caracterización de las RAM'S en Pacientes con Tratamiento en Tuberculosis del Servicio de Infectología del Hospital Regional Clínico Docente Daniel Alcides Carrión, 2018 [Tesis]. Universidad Peruana Los Andes. Perú; 2021. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12848/2342>.
 18. Botton L; Reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes hospitalizados en el servicio de neumología en el hospital nacional “dos de mayo” de la Universidad Norbert Wiener, el Periodo 2018 [Tesis]. Universidad Norbert Wiener Perú; 2018. Disponible en: https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13053/3709/T061_44730396_S.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 19. Hernández M. Factores asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos, Centro Médico Naval 2012 - 2015 [Tesis] Universidad Ricardo Palma. Perú; 2017. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.14138/5152>.
 20. Resende L, Santos N, et al. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2015 Feb;41(1):77–89. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000100010>.
 21. Díaz T, Laniado R. Reacciones adversas a los fármacos antituberculosis en pacientes con esquemas mixtos. NCT Neumología y Cirugía de Tórax. 2016;75(2):149–54. Disponible en: <https://doi.org/10.35366/67114>.
 22. Vera O, Calderón T, Granado M, Moreno N, Romañuk C. Reacción adversa causada por fármacos antituberculosos en un paciente con tuberculosis pulmonar y meníngea. ILAPHAR Revista de la OFIL. 2019;8-10. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/ofil/v30n2/1699-714X-ofil-30-02-147.pdf>.
 23. Andrés E, Gómez P, Vásquez A, Raúl , Carrión E, et al. Toxicidad hepática por medicamentos Hepatic toxicity due to medications Revista Científica Mundo de la Investigación. 2019;3(2):350-71. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2010000300006.

24. Hernández M, Factores asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos, Centro Médico Naval 2012 - 2015.[Tesis].Universidad Ricardo Palma. Perú; 2018. Disponible en:<https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14138/5152/MEDEHernandez%20Bendez%20Mar%20De%20Rosario.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
25. Mamani AM, Condori EC, Mamani NN. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes adultos con diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna durante los años 2016-2018. *Revista Médica Basadrina*. 2021;15(1):33-4. Disponible en: <https://doi.org/10.33326/26176068.2021.1.1030>.
26. Ugarte C, Curisínche M, Herrera E, Hernández H, Ríos J. Situation of the tuberculosis-diabetes comorbidity in adults in Peru: 2016-2018. *Revista Peruana De Medicina Experimental Y Salud Publica*. 2021 Apr 1;38(2):254–60. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.6764>.
27. DGIESP - MINSA. Uso De Fármacos Antituberculosis De Primera Línea En Dosis Fijas Combinadas (DFC) - Adultos.2018. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180605122150.pdf>.
28. Caminero J. Nuevos tratamientos y nuevas pautas Historia y estado actual del tratamiento de la TB. 2021;20(3):193-201. Disponible en: <http://enfermedadesemergentes.com/articulos/a798/mesa3.pdf>.
29. Peña M, Farga C. Nuevas perspectivas terapéuticas en tuberculosis. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*. 2015 Sep;31(3):170–6. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/S0717-73482015000300005>.
30. Ministerio de Salud NTS N° 200 -MINSA/DGIESP-2023 Norma técnica de salud para el cuidado integral de la persona afectada por tuberculosis, familia y comunidad.2023. 1-184. Disponible en : <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20230327154058.pdf>
31. Bergonzoli G, Castellanos L, Rodríguez R, García L. Determinantes de la tuberculosis en países de América Latina y el Caribe. *Rev Panamá Salud Pública*. 2016;39(2):101–5.

- https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28221/v39n2a5_101-105.pdf?sequence=1&isAllowed=y
32. WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization;2022. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789240048126>
 33. Rodríguez N, Solanas A, Ascaso F, Martínez L, et al. Neuropatía óptica severa y reversible por etambutol e isoniazida. Anales Sis San Navarra . 2014 Ago; 37(2): 287-291. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272014000200012>.
 34. Díaz M, Laniado R. Reacciones adversas a los fármacos antituberculosis en pacientes con esquemas mixtos. Neumol. cir. torax . 2016 Jun ; 75(2): 149-154. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462016000200149&lng=es.
 35. Nascimento C, Soares S. Manejo integrado de tuberculose e diabetes: uma revisão integrativa. Rev Panam Salud Publica. 2019;43:21. Disponible en: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.21>
 36. Ugarte Gil . Situación de la comorbilidad tuberculosis y diabetes en personas adultas en el Perú, 2016-2018. Rev Peru Med Exp Salud Pública 38 (2) Apr-Jun 2021. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.6764>.
 37. Hervia S. Incidencia y factores asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos durante el tratamiento para tuberculosis sensible en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. [Tesis] Perú; 2016. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/8442>
 38. Fauci A, Kasper D, Braunwald E, et al, editores. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: McGraw Hill; 2008.
 39. Aguilar D. Estado nutricional de pacientes con reacciones adversas a los fármacos antituberculosos del Programa Departamental de Control de la tuberculosis, La Paz enero a julio de 2022 [Tesis].Disponible en: <https://repositorio.umsa.bo/handle/123456789/33483?show=full>

40. Moreno J, Rivas M, Parra L, et al. Situación nutricional y mortalidad en pacientes con diagnóstico de tuberculosis activa. *Revista Colombiana de Neumología*. 2019;31(1). Disponible en : <http://dx.doi.org/10.30789/rcneumologia.v31.n1.2019.327>.
41. Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médica. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, Cuarta Edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016.
42. Resende L, Santos E. Risk factors associated with adverse reactions to antituberculosis drugs. *J Bras Pneumol*. 2015 Jan-Feb;41(1):77-89. Disponible en: [10.1590/S1806-37132015000100010](https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000100010).
43. Andamayo D , Junchaya V , Castillo D , et al. reacciones adversas a medicamentos antituberculosos y antirretrovirales en pacientes adultos reportados en el hospital docente clínico quirúrgico daniel alcides carriòn periodo 2011-2012. *Revista de la Universidad Privada De Huancayo "Franklin Roosevelt"*. 2013,1-6.
44. Fredes F. 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 [Tesis]. Universidad Nacional Federico Villarreal. Perú; 2023. Disponible en: <http://190.12.84.13/bitstream/handle/20.500.13084/7086/Tesis%20Fernando%20Fredes%20%20FIMAL%2b%20correccion.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
45. Gallardo C, Rigau D, Valderrama A, et al. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. Disponible en: [10.1002/14651858.CD009913.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009913.pub2)
46. Casanova L. Adherencia del tratamiento de dosis fijas combinadas comparado con el tratamiento regular en los pacientes de la estrategia de tuberculosis en el centro de salud san Cosme 2018 - 2019. Dirección Regional de Salud Lima Centro. Marzo 2019, disponible en: https://www.ins.gob.pe/prisa/ver_investigacion.aspx?D117E7F6-4DF3-4826-899E-DB4F5BE2676B

47. Brenes M., Marchena M. Epidemiología de la tuberculosis extrapulmonar en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia: 2009-2013. Rev Médica Univ Costa Rica. 2014; 8(1):39-48.
48. Llerena E, De Sosa , Cabrera J, Pecho S, Lizarbe V, Cornejo J. Manual de manejo de reacciones adversas a fármacos antituberculosis. Sociedad Peruana de Neumología. 2016.
49. Al-Shaer M, Mansour H, Elewa H, Salameh P, Iqbal F. Treatment outcomes of fixed-dose combination versus separate tablet regimens in pulmonary tuberculosis patients with or without diabetes in Qatar. BMC Infect Dis. 2017 Feb 2;17(1):118. Disponible en: 10.1186/s12879-017-2231-1.
50. Wu J, Chiu C, Wei Y, Lai Y. Comparison of the safety and efficacy of a fixed-dose combination regimen and separate formulations for pulmonary tuberculosis treatment. Clinics (Sao Paulo). 2015 Jun;70(6):429-34. doi: 10.6061/clinics/2015(06)08. Epub 2015 Jun 1.
51. Lima G, Silva E, Magalhães P, Naves J. Efficacy and safety of a four-drug fixed-dose combination regimen versus separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Braz J Microbiol. 2017 Apr-Jun;48(2):198-207. Disponible en : 10.1016/j.bjm.2016.12.003.
52. Boletín epidemiológico del hospital Belén de Trujillo año 2023. Disponible en: <https://www.hrdt.gob.pe/intranet/Publicaciones/files/BOLETIN%20JULIO%202320.pdf>
53. Ministerio de salud. Norma técnica de salud de atención integral del adulto con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) <https://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4479.pdf>
54. García F, Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculosos, Galicia Clin 2008; 69 (1): 21-28. Disponible en: <https://galiciaclinica.info/PDF/1/11.pdf>
55. Fernández M, Jané A, Rodríguez L, et al Tuberculosis, comportamiento de la mortalidad en pacientes de 60 años de edad o más Revista Cubana de Medicina General Integral. 2012;28(2):55-64. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedgenint/cmi-2012/cmi122f.pdf>

56. Tirapegui S. Fernando, Peña M. Carlos. Factores de riesgo asociados a reacción adversa hepática por fármacos de primera línea contra *Mycobacterium tuberculosis*. Rev. chil. enferm. respir. 2018 ; 34(1): 62-69. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482018000100062&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-73482018000100062>
57. Vásquez K, Cadillo J, Vásquez Y, Gómez E, Morales J. Tuberculosis y su asociación con la infección por VIH en los distritos de Lima Norte. Health Care & Global Health. 2022;6(1):33-38. DOI: 10.22258/hgh.2022.61.113.
58. Cueva R. Vih y diabetes mellitus como factores de riesgo para reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa. [Tesis] Universidad Privada Antenor Orrego, 2021. Disponible en: <https://repositorio.upao.edu.pe/browse?type=author&value=Cueva+Gandullia%2C+Renato+Alejandro->
59. Camargo P. Gutierrez M, Henao N, et al. eventos adversos asociados al uso del tratamiento farmacológico antituberculoso en adultos de un hospital de Bogotá. [Tesis] Universidad de ciencias aplicadas y ambientales. Bogotá; 2018. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/2632/ultimo%20documento%20del%20trabajo%20de%20grado.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
60. Michael O, Sogaolu O, Fehintola F, Ige O, Falade C. Eventos adversos a los medicamentos antituberculosos de primera línea en pacientes coinfectados con VIH y tuberculosis. Ann Ib Postgrad Med. 2016;14(1):21–9. Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/aipm/article/view/144274>.
61. Patel P, Ordúñez P, DiPette D, et al. Mejor control de la presión arterial para reducir la morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares: Proyecto de prevención y tratamiento estandarizado de la hipertensión. J Clin Hypertens. 2016;18(12):1284–94. Disponible en: <https://scielosp.org/pdf/rpsp/2017.v41/1/es>
62. Guerrero M. Malnutrición como factor de riesgo para reacción adversa a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis en el Hospital

- Militar Central durante el período julio 2012 a julio 2017. Universidad Ricardo Palma. [Tesis]. Perú; 2018. Disponible en: <https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14138/1267/179->
63. Farazi A, Sofian M, Jabbariasl M, Keshavarz S. Adverse Reactions to . Antituberculosis Drugs in Iranian Tuberculosis Patients. 2014;2014.
64. Tecse E, Farceque E. Incidencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes atendidos en el centro de salud Mi Perú. [Tesis]. Universidad Privada de Huancayo Franklin Roosevelt; 2023. Disponible en: <https://repositorio.uoosevelt.edu.pe/handle/20.500.14140/1738?show=full>.
65. Hernández M. Factores asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos, Centro Médico Naval 2012 – 2015. [Tesis]. Universidad Ricardo Palma. Lima 2017. Disponible en: <https://repositorio.urp.edu.pe/handle/20.500.14138/5152>
66. Rangel D, Figueroa C, Coronado G A, et al. Reacción de hipersensibilidad a medicamentos antituberculosos en una paciente con VIH. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 861-866. Disponible en: <https://repositorio.urp.edu.pe/handle/20.500.14138/5152>
67. Pardo Y. Farmacoterapia antirretroviral para VIH como factor de riesgo para reacción adversa a medicamentos antituberculosos red de salud Trujillo 2014- 2020. [Tesis] Universidad César Vallejo; 2021. Disponible en: <https://repositorio.ucv.edu.pe/handle/20.500.12692/88085?locale-attribute=es>
68. Instituto Nacional De Salud. Tratamientos basados en insulina versus antidiabéticos orales para el manejo de diabetes en pacientes con tuberculosis. Perú. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, julio 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 013-2020. Disponible en : <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/10/1122260/ets-013-2020-insulina-vs-ado.pdf>.

IX ANEXOS

ANEXO 1: Comorbilidades presentes en los pacientes con tuberculosis extrapulmonar de los pacientes que presentaron reacción adversa y aquellos que no presentaron.

Comorbilidad		Reaccion adversa medicamentosa				Total	
		No		Si		N°	%
		N°	%	N°	%		
VIH	No	160	80.8%	38	19.2%	198	97.5%
	Si	2	40.0%	3	60.0%	5	2.5%
Diabetes Mellitus	No	150	78.9%	40	21.1%	190	93.6%
	Si	12	92.3%	1	7.7%	13	6.4%
HTA	No	155	80.3%	38	19.7%	193	95.1%
	Si	7	70.0%	3	30.0%	10	4.9%
Peso bajo	No	147	82.6%	31	17.4%	178	87.7%
	Si	15	60.0%	10	40.0%	25	12.3%
Hipoalbinemia	Sin Registro	40	88.9%	5	11.1%	45	22.2%
	No	107	79.3%	28	20.7%	135	66.5%
	Si	15	65.2%	8	34.8%	23	11.3%

VIH: Virus de la inmunodeficiencia Humana, HTA: Hipertensión arterial.
Fuente del investigador

Características de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar que presentaron antecedentes de VIH

Características		Total	
		N°	%
Paciente nuevo	No	3	60.0%
	Si	2	40.0%
Tratamiento antiretroviral	No	2	40.0%
	Si	3	60.0%
Estadío	0	0	0.0%
	IV	5	100.0%

Fuente del investigador

Características de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar que presentaron antecedentes de Diabetes mellitus

Características		Total	
		N°	%
Uso de melformina	No	5	38.5%
	Si	8	61.5%

Fuente del investigador

Características de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar que presentaron antecedentes de peso bajo

Características		Total	
		N°	%
Modificación al tratamiento	No	1	4.0%
	Si	24	96.0%

Fuente del investigador

ANEXO 2

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Reacciones adversas a medicamentos antituberculosos con dosis fijas combinadas comparadas con dosis fijas individuales en pacientes con tuberculosis extrapulmonar”

Hospital Belén de Trujillo

Fecha.....

N° de paciente:

1. DATOS GENERALES

a. Edad: ____ años

b. Sexo: MASCULINO _____ FEMENINO _____

c. Tuberculosis extrapulmonar:

LOCALIZACIÓN:

2. VARIABLE DEPENDIENTE

❖ **Reacción adversa general:** Si _____ NO _____

❖ **Severidad:** Leve _____ Moderada _____ Severa _____

➤ **GÁSTRICA:** Presente _____ Ausente _____

- Náuseas/vómitos/diarrea/dispepsia

➤ **HEPÁTICA:** Presente _____ Ausente _____

- ictericia/anorexia/dolor abdominal
- Bilirrubina total > 1.3 mg/Dl
- Bilirrubina indirecta > 0.9 mg/Dl
- Bilirrubina directa > 0.4 mg/dL o 3 veces el valor basal
- Alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) > 3-5 el límite normal superior (40 UI/L).

➤ **NEUROLÓGICA:** Presente _____ Ausente _____

- Neuropatía periférica
- Neuritis retro bulbar
- Neuritis periférica

➤ **CUTÁNEA:** Presente _____ Ausente _____

- Erupciones cutáneas
- Prurito
- Edema de labios o enrojecimiento de piel

➤ **OSTEOMUSCULAR:** Presente _____ Ausente _____

- Mialgias
- Poliartralgias
- Hiperuricemia

➤ **OFTALMOLÓGICA:** Presente _____ Ausente _____

- Disminución de la agudeza visual evaluado con la tabla de Snell.

3. VARIABLE INDEPENDIENTE

- ❖ Uso de dosis fijas combinadas: SI _____ NO ___
- ❖ Uso de dosis fijas individuales: SI _____ NO ___

4. VARIABLES INTERVINIENTES:

- ❖ **DIABETES MELLITUS:** SI ___ NO ___
Metformina: SI _____ NO _____
- ❖ **VIH:** SI ___ NO ___
Paciente nuevo: SI ___ NO ___
Tratamiento antirretroviral: SI _____ NO ___
Estadio: I _____ II _____ III _____ IV _____
- ❖ **HTA:** SI ___ NO ___
Tratamiento: SI _____ NO _____
- ❖ **PESO BAJO:** <18.5 IMC SI ___ NO ___
Modificación de tratamiento de acuerdo al peso: SI ___ NO ___
- ❖ **HIPOALBUMINEMIA:** <3,4 mg/dL SI ___ NO ___ SIN REGISTRO ___

ANEXO 3



UPAO

Facultad de Medicina Humana
DECANATO

Trujillo, 08 de setiembre del 2023

RESOLUCION N° 3276-2023-FMEHU-UPAO

VISTO, el expediente organizado por Don (ña) **SALINAS ESQUIVEL OLENKA HOTTEIN** alumno (a) del Programa de Estudios de Medicina Humana, solicitando **INSCRIPCIÓN** de proyecto de tesis Títulado **"REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS CON DOSIS FIJAS COMBINADAS COMPARADAS CON DOSIS INDIVIDUALES EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR"**, para obtener el Título Profesional de Médico Cirujano, y;

CONSIDERANDO:

Que, el (la) alumno (a) **SALINAS ESQUIVEL OLENKA HOTTEIN** ha culminado el total de asignaturas de los 12 ciclos académicos, y de conformidad con el referido proyecto revisado y evaluado por el Comité Técnico Permanente de Investigación del Programa de Estudios de Medicina Humana, de conformidad con el Oficio N° **1277-2023-CI-FMEHU-UPAO**;

Que, de la Evaluación efectuada se desprende que el Proyecto referido reúne las condiciones y características técnicas de un trabajo de investigación de la especialidad;

Que, de conformidad a lo establecido en la sección III – del Título Profesional de Médico Cirujano y sus equivalentes, del Reglamento de Grados y Títulos Artículo del 26 al 29, el recurrente ha optado por la realización del Proyecto de Tesis;

Que, habiéndose cumplido con los procedimientos académicos y administrativos reglamentariamente establecidos, por lo que el Proyecto debe ser inscrito para ingresar a la fase de desarrollo;

Estando a las consideraciones expuestas y en uso a las atribuciones conferidas a este despacho;

SE RESUELVE:

- Primero.- **AUTORIZAR** la inscripción del Proyecto de Tesis Títulado **"REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS CON DOSIS FIJAS COMBINADAS COMPARADAS CON DOSIS INDIVIDUALES EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR"**, presentado por el (la) alumno (a) **SALINAS ESQUIVEL OLENKA HOTTEIN** en el registro de Proyectos con el N° **4987** por reunir las características y requisitos reglamentarios declarándolo expedito para la realización del trabajo correspondiente.
- Segundo.- **REGISTRAR** el presente Proyecto de Tesis con fecha **08.09.23** manteniendo la vigencia de registro hasta el **08.09.25**.
- Tercero.- **NOMBRAR** como Asesor de la Tesis al profesor (a) **CORNEJO RUIZ MARCO ANTONIO**
- Cuarto.- **DERIVAR** a la Señora Directora del Programa de Estudios de Medicina Humana para que se sirva disponer lo que corresponda, de conformidad con la normas Institucionales establecidas, a fin que el alumno cumpla las acciones que le competen.
- Quinto.- **PONER** en conocimiento de las unidades comprometidas en el cumplimiento de lo dispuesto en la presente resolución.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.



Katherine Lozano Peralta
Decana (e)

c.c. Facultad de Medicina Humana
FMEHU
Asesor(a)
Investigación
Expediente
Archivos



Dr. Óscar del Castillo Huertas
Secretario Académico (e)

RESOLUCIÓN COMITÉ DE BIOÉTICA N°0654-2023-UPAO

Trujillo, 13 de septiembre del 2023

VISTO, el correo electrónico de fecha 11 de septiembre del 2023 presentado por el (la) alumno (a), quien solicita autorización para realización de investigación, y;

CONSIDERANDO:

Que, por correo electrónico, el (la) alumno (a), SALINAS ESQUIVEL OLENKA HOTTEIN, solicita se le de conformidad a su proyecto de investigación, de conformidad con el Reglamento del Comité de Bioética en Investigación de la UPAO.

Que en virtud de la Resolución Rectoral N°3335-2016-R-UPAO de fecha 7 de julio de 2016, se aprueba el Reglamento del Comité de Bioética que se encuentra en la página web de la universidad, que tiene por objetivo su aplicación obligatoria en las investigaciones que comprometan a seres humanos y otros seres vivos dentro de estudios que son patrocinados por la UPAO y sean conducidos por algún docente o investigador de las Facultades, Escuela de Posgrado, Centros de Investigación y Establecimiento de Salud administrados por la UPAO.

Que, en el presente caso, después de la evaluación del expediente presentado por el (la) alumno (a), el Comité Considera que el proyecto no contraviene las disposiciones del mencionado Reglamento de Bioética, por tal motivo es procedente su aprobación.

Estando a las razones expuestas y de conformidad con el Reglamento de Bioética de investigación;

SE RESUELVE:

PRIMERO: APROBAR el proyecto de investigación: Titulado intitulado "REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS CON DOSIS FIJAS COMBINADAS COMPARADAS CON DOSIS INDIVIDUALES EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR".

SEGUNDO: DAR cuenta al Vicerrectorado de Investigación.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.



Dra. Lisset Jeanette Fernández Rodríguez
Presidente del Comité de Bioética
UPAO



TRUJILLO

Av. América Sur 5145 - Urb. Monserrate - Trujillo
comite_bioetica@upao.edu.pe
Trujillo - Perú

