

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO GUILLERMO URRELO**



**Facultad de Ciencias de Salud**

**“DR. WILMAN RUÍZ VIGO”**

**Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica**

**IDENTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS  
ANTITUBERCULOSOS EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL  
CENTRO DE SALUD BAÑOS DEL INCA – CAJAMARCA,  
AGOSTO 2018 - AGOSTO 2021**

**Leidy Roxana Sánchez Garay**

**Víctor Hugo Vásquez Rivasplata**

**ASESORA:**

**Mg. Q.F. Patricia Ivonne Minchán Herrera**

**Cajamarca – Perú**

**Marzo – 2022**

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO GUILLERMO URRELO**



**Facultad de Ciencias de Salud  
“DR. WILMAN RUÍZ VIGO”  
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica**

**IDENTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS  
ANTITUBERCULOSOS EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL  
CENTRO DE SALUD BAÑOS DEL INCA – CAJAMARCA,  
AGOSTO 2018 - AGOSTO 2021**

Tesis presentada en cumplimiento parcial de los requerimientos para optar el Título  
Profesional de Químico Farmacéutico

**Bach. Leidy Roxana Sánchez Garay**

**Bach. Víctor Hugo Vásquez Rivasplata**

**Asesora: Mg. Q.F. Patricia Ivonne Minchán Herrera**

**Cajamarca – Perú**

**Marzo – 2022**

**COPYRIGHT © 2022 by**

**LEIDY ROXANA SÁNCHEZ GARAY  
VÍCTOR HUGO VÁSQUEZ RIVASPLATA**

**Todos los derechos reservados**

## PRESENTACIÓN

### SEÑORES MIEMBROS DEL JURADO EVALUADOR:

De conformidad con lo establecido por el Reglamento de Grados y Títulos Profesionales de la Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo de Cajamarca, se deja a disposición y elevado criterio la siguiente tesis intitulada: **Identificación de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes atendidos en el Centro de Salud Baños del Inca – Cajamarca, agosto 2018 - agosto 2021.** Propósito con el cual pretendemos obtener el Título Profesional de Químico Farmacéutico.

Es propicia esta oportunidad para manifestar nuestro respaldo y reconocimiento a nuestra Ama Máster y a todos los docentes, quienes con responsabilidad, experiencia y capacidad contribuyeron a nuestra formación profesional.

Señores miembros del jurado evaluador, dejamos a disposición el presente trabajo de investigación para su pronta evaluación y posibles sugerencias.

Cajamarca, marzo del 2022

---

**Leidy Roxana Sánchez Garay**  
BACH. EN FARMACIA Y BIOQUÍMICA

---

**Víctor Hugo Vásquez Rivasplata**  
BACH. EN FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO GUILLERMO URRELO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**“DR. WILMAN RUÍZ VIGO”**

**ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**APROBACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**Identificación de reacciones adversas a fármacos antituberculosos  
en pacientes atendidos en el Centro de Salud Baños del Inca –  
Cajamarca, agosto 2018 – agosto 2021**

**JURADO EVALUADOR**

---

Mg. Q.F. Yudith Gallardo Coronado  
**(PRESIDENTE)**

---

Mg. Blgo. Héctor Emilio Garay Montañez  
**(SECRETARIO)**

---

Mg. Q.F. Patricia Ivonne Minchán Herrera  
**(VOCAL)**

## **DEDICATORIA**

*A Dios*

*por darme la oportunidad de vivir y cumplir con uno de mis propósitos.*

*A mi madre NELIDA GARAY, pues sin ella no lo habría logrado, tu paciencia, consejos y tu bendición a lo largo de mi vida me lleva por el camino del bien superando siempre las dificultades que se presente.*

*A mis abuelos y padrinos LEOCADIO GARAY e HILDA LLAMOCTANTA por el amor, paciencia y el apoyo infinito para poder concluir con una de mis metas.*

*A mi esposo e hijo y a mí misma porque a pesar de las dificultades logre terminar mi carrera profesional*

***Leidy Roxana***

## **DEDICATORIA**

*A Dios por ser mi principal guía por darme la oportunidad, la fuerza, energía, valor y entusiasmo para seguir adelante y alcanzar mi meta.*

*A mis padres ALCIBIADES VASQUEZ y VIOLETA RIVASPLATA que me dieron la vida, quienes sin esperar nada dieron todo, a ellos que son la base de mi formación, agradezco su interminable apoyo en todo momento de mi vida. Por sus enseñanzas consejos y por su eterna paciencia. He terminado con mi tesis con la esperanza de un futuro maravilloso y este es solo el primer paso de ese futuro que con mucho esfuerzo lograré.*

*A mí mismo, por no dejarme vencer, ya que en ocasiones el principal obstáculo se encuentra dentro de uno.*

**Víctor Hugo**

## **AGRADECIMIENTOS**

A nuestra casa superior de estudios Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo por darnos la bienvenida al mundo como tal, por abrirnos las puertas de sus aulas y poder estudiar nuestra carrera, así como también a los diferentes docentes que nos brindaron sus conocimientos y su apoyo para seguir adelante mientras duraba el proceso.

A nuestra asesora Mg. Q.F. Patricia Ivonne Minchán Herrera, por brindarnos la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento científico, así como también por haber tenido paciencia para guiarnos durante todo el desarrollo de la tesis.

A nuestros padres por el apoyo desinteresado.

*Leidy Roxana & Víctor Hugo*

## **RESUMEN**

La investigación tuvo como objetivo principal identificar las reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes atendidos en el Centro de Salud Baños del Inca, Puesto de Salud Santa Bárbara, Puesto de Salud Otuzco y en el Puesto de Salud Namora, durante el periodo de agosto 2018 a agosto 2021. Se realizó un estudio tipo observacional, descriptiva, retrospectivo y de corte transversal, en la cual se recolectó información sobre datos sociodemográficos, el diagnóstico de tuberculosis según localización, esquema de tratamiento iniciado y tratamiento previo o nuevo de 23 historias clínicas de pacientes diagnosticados con tuberculosis, a través de una ficha de recolección de datos. Con la información obtenida se analizó la presencia de RAFA y se las clasificó. Los resultados mostraron que el 48% de pacientes tuvo el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y el 52% tuberculosis extrapulmonar; de las cuales el 65% presentó RAFA, siendo trastornos gastrointestinales (34%) y, trastornos de la piel y tejidos (33%) las RAFA con mayor incidencia; el 67% de la RAFA encontradas fueron moderadas, seguido del 20% leves y un 13% graves; además, el 50% se clasificaron como condicional y el 50% como probable, y el 100% de las RAFA no fueron notificadas. En conclusión, durante el periodo de agosto 2018 a agosto 2021 un gran porcentaje de pacientes con TB presentaron reacciones adversas a los fármacos antituberculosos, que van de leves a graves, las cuáles no fueron notificadas.

**Palabras Clave:** Tuberculosis, RAFA, fármacos antituberculosos.

## **ABSTRACT**

The main objective of the research was to identify adverse reactions to antituberculous drugs in patients treated at the Baños del Inca Health Center, Santa Bárbara Health Post, Otuzco Health Post and Namora Health Post, during the period from August 2018 to August 2021. An observational, descriptive, retrospective and cross-sectional study was carried out, in which information was collected on sociodemographic data, the diagnosis of tuberculosis according to location, treatment scheme started and previous or new treatment of 23 clinical records of patients diagnosed with tuberculosis, through a data collection form. With the information obtained, the presence of RAFA was analyzed and they were classified. The results showed that 48% of patients had a diagnosis of pulmonary tuberculosis and 52% extrapulmonary tuberculosis; of which 65% presented RAFA, being gastrointestinal disorders (34%) and skin and tissue disorders (33%) the RAFA with the highest incidence; 67% of the RAFA found were moderate, followed by 20% mild and 13% severe. In addition, 50% were classified as conditional and 50% as probable, and 100% of the RAFAs were not notified. In conclusion, during the period from August 2018 to August 2021, a large percentage of TB patients presented adverse reactions to anti-TB drugs ranging from mild to severe, which were not reported.

**Keywords:** Tuberculosis, RAFA, anti-tuberculosis drugs.

# ÍNDICE

|  |      |
|--|------|
| <b>PRESENTACIÓN</b> .....  | iii  |
| <b>DEDICATORIA</b> .....   | v    |
| <b>AGRADECIMIENTOS</b> .....   | vii  |
| <b>RESUMEN</b> .....   | viii |
| <b>ABSTRACT</b> .....  | ix   |
| <b>ÍNDICE</b> .....  | x    |
| <b>LISTA DE FIGURAS</b> .....  | xii  |
| <b>LISTA DE TABLAS</b> .....   | xiii |
| <b>LISTA DE GRÁFICOS</b> .....   | xiv  |
| <b>LISTA DE ABREVIACIONES</b> .....  | xvi  |
| <b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....   | 1    |
| <b>II. MARCO TEÓRICO</b> .....   | 7    |
| <b>2.1. Teorías que sustentan la investigación</b> .....                         | 7    |
| <b>2.2. Bases teóricas</b> .....   | 18   |
| <b>2.2.1. Tuberculosis</b> .....   | 18   |
| <b>2.2.2. Reacciones adversas a medicamentos (RAM)</b> .....                     | 40   |
| <b>2.2.2.1. Definición</b> .....   | 40   |
| <b>2.2.2.2. Clasificación</b> .....  | 40   |
| <b>2.2.2.3. Como identificar una RAM.</b> .....                                  | 42   |
| <b>2.2.2.4. Quienes deben notificar las sospechas a RAM.</b> .....               | 43   |
| <b>2.2.2.5. Reacciones adversas a los fármacos antituberculosos (RAFA)</b> ..... | 44   |
| <b>III. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN</b> .....                                | 46   |
| <b>3.1. Unidad de análisis, universo y muestra</b> .....                         | 46   |

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 3.1.1. | Unidad de análisis.....                                    | 46 |
| 3.1.2. | Universo .....   | 46 |
| 3.1.3. | Muestra .....  | 46 |
| 3.2.   | Métodos de investigación .....                             | 47 |
| 3.2.1. | De acuerdo al fin que persigue: .....                      | 47 |
| 3.2.2. | De acuerdo a la técnica de contrastación:.....             | 47 |
| 3.3.   | Técnicas de investigación .....                            | 48 |
| 3.3.1. | Elaboración del instrumento: .....                         | 48 |
| 3.3.2. | Validación y confiabilidad del instrumento .....           | 48 |
| 3.3.3. | Solicitud de permiso para acceder a la toma de datos ..... | 48 |
| 3.3.4. | Recolección de datos.....                                  | 49 |
| 3.4.   | Instrumentos.....  | 50 |
| 3.5.   | Técnicas de análisis de datos.....                         | 51 |
| 3.6.   | Aspectos éticos de la investigación .....                  | 51 |
| IV.    | RESULTADOS.....  | 52 |
| V.     | DISCUSIÓN .....  | 61 |
| VI.    | CONCLUSIONES.....  | 69 |
| VII.   | RECOMENDACIONES .....                                      | 71 |
| VIII.  | LISTA DE REFERENCIAS .....                                 | 72 |
|        | ANEXOS.....  | 82 |

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1.</b> Infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . .....                            | 24 |
| <b>Figura 2.</b> Directrices de la OMS para la introduccion de nuesvos métodos de diagnostico. .... | 33 |
| <b>Figura 3.</b> Pasos de tincion Ziehl Neelsen.....  | 34 |
| <b>Figura 4.</b> Prueba de tuberculina. ....  | 35 |
| <b>Figura 5.</b> Mecanismos de resistencia a fármacos. ....   | 40 |

## LISTA DE TABLAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabla 1.</b> Distribución de pacientes con TB por año y lugar de estudio.....  | 52 |
| <b>Tabla 2.</b> Grupo etario de los pacientes con tuberculosis del Centro de Salud Baños del Inca, Puesto de Salud Otuzco y en el Puesto de Salud Namora.....   | 53 |
| <b>Tabla 3.</b> Descripción sobre la procedencia, grado de instrucción y estado civil de los pacientes perteneciente al centro de salud Baños del Inca, puesto de salud Santa Bárbara, puesto de salud Otuzco y en el puesto de salud Namora, durante el periodo 2018 – 2021..... | 54 |
| <b>Tabla 4.</b> Ingreso económico de los pacientes perteneciente al centro de salud Baños del Inca, puesto de salud Santa Bárbara, puesto de salud Otuzco y en el puesto de salud Namora, durante el periodo 2018 – 2021.....   | 55 |
| <b>Tabla 5.</b> Detección de RAFA por año en los pacientes perteneciente al centro de salud Baños del Inca, puesto de salud Santa Bárbara, puesto de salud Otuzco y en el puesto de salud Namora, durante el periodo 2018 – 2021.....   | 57 |

## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1.** Porcentaje de pacientes con TB según sexo, en el centro de salud Baños del Inca, puesto de salud Otuzco y en el puesto de salud Namora durante el periodo 2018 – 2021, Cajamarca. ....52
- Gráfico 2.** Tipo de TB diagnosticada, en el centro de salud Baños del Inca, puesto de Salud Santa Barbara, puesto de salud Otuzco y puesto de salud Namora, durante el periodo 2018 – 2021, Cajamarca.....55
- Gráfico 3.** Esquema de tratamiento recibido en los pacientes atendidos en el Centro de Salud Baños del Inca, puesto de salud Santa Barbara, puesto de salud Otuzco y en el puesto de salud Namora, durante el periodo 2018 – 2021.....56
- Gráfico 4.** Presencia de RAFA en los pacientes atendidos en el centro de salud Baños del Inca, puesto de salud Santa Barbara, puesto de salud Otuzco y en el puesto de salud Namora, durante el periodo 2018 – 2021.....56
- Gráfico 5.** Clasificación de las RAFA según órganos y sistemas, en el centro de salud Baños del Inca, puesto de salud de Santa Barbara, puesto de salud Otuzco y puesto de salud Namora durante el periodo 2018 – 2021.....58
- Gráfico 6.** Reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA) según su gravedad en pacientes identificados en el centro de

salud Baños del Inca, puesto de salud de Santa Barbara, puesto de salud Otuzco y puesto de salud Namora durante el periodo 2018 – 2021..... 59

**Gráfico 7.** Clasificación de RAFA según causalidad en los pacientes con TB, en el centro de salud Baños del Inca, puesto de salud de Santa Barbara, puesto de salud Otuzco y puesto de salud Namora durante el periodo 2018 – 2021..... 60

**Gráfico 8.** Notificación de RAFA en el en el Centro de Salud Baños del Inca, puesto de salud de Santa Barbara, puesto de salud Otuzco y puesto de salud Namora durante el periodo 2018 – 2021. .... 60

## LISTA DE ABREVIACIONES

- AND** : Ácido desoxirribonucleico.
- ATP** : Adenosín trifosfato.
- DOTS** : Directly Observed Therapy, Short Course.
- DPCTB** : Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis.
- FDA** : Food and Drug Administration.
- HTA** : Hypertension arterial.
- IGRA** : Interferon Gamma Release Assay.
- OIE** : Organismos Internacionales.
- OMS** : Organización Mundial de la Salud.
- RAFA** : Reacciones Adversas Asociadas a los Fármacos Antituberculosos.
- RAM** : Reacción Adversa a Medicamentos.
- SIDA** : Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.
- TB** : Tuberculosis.
- TB-MDR**: Tuberculosis Multidrogo Resistente.
- TB-XDR** : Tuberculosis Extremadamente Resistente.
- VIH** : Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

## I. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) como aquella “reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica, lo que implica una reacción de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción adversa”. Estas pueden ser frecuentes, raras o de frecuencia no conocida; sin embargo, no se puede negar que son una causa importante de morbimortalidad pues van de leves a moderadas o graves, o incluso ocasionar la muerte del paciente, además de incrementar los costes en los tratamientos de los pacientes a nivel mundial. En España se reportó que el 37% de consultas en la atención primaria están relacionadas con la medicación(1) y en EE.UU, se considera la cuarta y sexta causa de muerte al año(2).

Una RAM puede surgir con la administración de cualquier medicamento, entre las que se quiere mencionar las reacciones adversas asociadas a los fármacos antituberculosos (RAFA) que también puede contribuir al mal tratamiento de la tuberculosis (TB), tras comprometerse la eficacia del o los fármacos involucrados en dicha terapéutica.

La TB sigue siendo un problema de salud pública causante de una alta estadística de morbimortalidad en el mundo. En el 2019 la OMS reportó 1,4 millones de fallecidos por TB, ubicándola dentro de las diez principales

causas de muerte en el mundo y una morbilidad mundial de 10 millones de personas (5,6 millones de hombres, 3,2 millones de mujeres y 1,2 millones de niños), siendo los países más afectados la India, Indonesia, China, Filipinas, Pakistán, Nigeria, Bangladesh y Sudáfrica(3)

Por su parte la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el 2018 informó que en las Américas del 87% de casos de TB, poco más de la mitad se concentra en Brasil, Perú y México, estimándose que los 37 mil casos están en Perú, país en el que la TB ocupa el décimo quinto lugar de las causas de muerte(4). Además, América Latina como el Caribe enfrenta a formas más agresivas que son la TB multidrogo resistente (TB-MDR) y la TB extremadamente resistente (TB-XDR), así como al aumento de comorbilidades entre la TB y diabetes mellitus, y de la coinfección de TB con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)(5).

Este panorama debería ser diferente puesto que es una enfermedad tratable y curable, a través de la administración de una combinación estándar de cuatro antibióticos durante seis meses y que se establece en base al perfil de sensibilidad, aunado al apoyo del personal de salud(3). Sin embargo, este tratamiento es en primer lugar prolongado, por lo que se observa una elevada proporción de mal cumplimiento por parte de los pacientes y por otro, una negligencia en el control de la infección y la enfermedad, lo que contribuye a la resistencia a nivel mundial por parte del bacilo *Mycobacterium tuberculosis* causante de la TB(6), asociado en gran medida a determinantes sociales de los pacientes, tal como condiciones de vida precaria, bajo nivel socioeconómico y edad avanzada(6). Y segundo, al consistir en una

poliquimioterapia se han descrito reacciones de hepatotoxicidad, reacciones cutáneas e hipersensibilidad, intolerancia digestiva, entre otras(7).

Como contestación global a la epidemia de la Tuberculosis (TB), la OMS ha creado la estrategia “Fin de la Tuberculosis” cuyas propuestas al año 2035, son: 1) Reducir en un 95% de decesos por Tuberculosis; 2) reducir la tasa de prevalencia de Tuberculosis en un 90%, y 3) Lograr cero familias afectadas por costos catastróficos por Tuberculosis (se refiere al pago directo por el usuario de gastos médicos y no médicos y costos indirectos que excedan un umbral dado de la renta del hogar, por ejemplo, el 20%), y consideró tres pilares para el logro de las metas que son: Pilar a) Prevención y atención integral de la Tuberculosis centrada en el paciente; Pilar b) Políticas audaces y sistemas de soporte, y Pilar c) Investigación e innovación intensificada(8)(9).

En el Perú, la Ley 30287, Ley de Control y Prevención de la TB y su Reglamento (Decreto Supremo 021-2016), declara de interés nacional la lucha contra la TB en el país, alcanzando, de la misma forma, que el control de la TB sea una política de Estado(10).

Así mismo, es importante mencionar la necesidad de la farmacovigilancia con la eficacia y seguridad de los medicamentos, por lo que es trascendental fortalecer los sistemas de farmacovigilancia pues ello permitirá un mejor diagnóstico de utilización de medicamentos y, la identificación y notificación de RAMs que como se mencionó anteriormente son un problema de salud pública que pueden llevar al abandono de tratamiento, situación que en el caso de tratamientos combinados y prolongados como

en la terapéutica de la TB puede contribuir a una multidrogorresistencia, retardo en la recuperación del paciente, hospitalizaciones, y con ello contribuir a disminuir la calidad de vida del paciente y llegando a mayores la muerte del paciente.

En la región Cajamarca se ha reportado en el año 2018, 16 casos de TB por 100 mil habitantes(11); sin embargo, Quiroz-Ruiz et al (2021) mencionan que el subregistro de casos por parte de los sistemas de vigilancia es deficiente, existiendo la necesidad de un monitoreo(12). A ello se suma el hecho de que los sistemas de farmacovigilancia en muchos centros de salud aún no están totalmente integrados; por lo que se desconocen los datos reales acerca de las RAFA en nuestra región. Por ello nace la iniciativa de realizar en el Centro de Salud Baños del Inca, centro de salud ubicado en el distrito del mismo nombre a 6 km de la ciudad de Cajamarca y que atiende en su jurisdicción a población tanto urbana y urbano-marginal, como rural, la investigación sobre las RAFA, considerando que el problema de las reacciones adversas a medicamentos es un problema de salud pública, que amerita la debida atención, en bienestar de los pacientes.

Ante esa iniciativa, se planteó como problema de investigación: ¿Cuáles son las reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes atendidos en el Centro de Salud Baños del Inca, Puesto de Salud Santa Bárbara, Puesto de Salud Otuzco y en el Puesto de Salud Namora, durante el periodo de agosto 2018 – agosto 2021?

Los resultados de esta investigación permitirán establecer acciones en el marco del programa de atención y tratamiento de la TB del Centro de salud

Baños del Inca. Asimismo, plantear estrategias que ayuden a mejorar las políticas de salud y en la sensibilización de los profesionales de salud, que permita una mejor organización y participación en los sistemas de farmacovigilancia, así como en el importante papel del químico farmacéutico en los equipos de salud y dentro del programa de TB.

Al considerarse la investigación valiosa, conveniente y de relevancia social en el marco de la atención al paciente con TB, se planteó como objetivo general:

- Identificar las reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes atendidos en el Centro de Salud Baños del Inca, Puesto de Salud Santa Bárbara, Puesto de Salud Otuzco y en el Puesto de Salud Namora, durante el periodo de agosto 2018 a agosto 2021.

Y como objetivos específicos:

- Determinar el porcentaje de pacientes con TB según sexo y el rango de edad, en el Centro de Salud Baños del Inca, Puesto de Salud Santa Bárbara, Puesto de Salud Otuzco y en el Puesto de Salud Namora durante el periodo 2018 – 2021, Cajamarca.
- Clasificar los tipos de tuberculosis en pacientes atendidos en el Centro de Salud Baños del Inca, Puesto de Salud Santa Bárbara, Puesto de Salud Otuzco y en el Puesto de Salud Namora, durante el periodo de agosto 2018 a agosto 2021.

- Identificar las reacciones adversas a fármacos antituberculosos según su gravedad, sistema u órgano afectado en pacientes atendidos e en el Centro de Salud Baños del Inca, Puesto de Salud Santa Bárbara, Puesto de Salud Otuzco y en el Puesto de Salud Namora, durante el periodo de agosto 2018 a agosto 2021, según el sistema u órgano afectado.
  
- Determinar la frecuencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos según causalidad en pacientes atendidos en el Centro de Salud Baños del Inca, Puesto de Salud Santa Bárbara, Puesto de Salud Otuzco y en el Puesto de Salud Namora, durante el periodo de agosto 2018 a agosto 2021.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Teorías que sustentan la investigación

#### 2.1.1. Internacionales

- **Yujra S (2021)** en su tesis de especialización “Características de los pacientes referidos al servicio de neumología del Instituto Nacional de Tórax, que presentaron reacciones adversas a fármacos antituberculosos, gestiones 2016-2017 y 2019”, realizó una revisión de expedientes clínicos de pacientes internados por TB en un hospital de La Paz, Bolivia, durante los años 2016, 2017 y 2018. El objetivo planteado fue determinar las particularidades de este problema. Durante el estudio se observó un leve incremento de casos de TB pulmonar en el año 2018 y que todos los pacientes presentaban al menos un factor de riesgo para desarrollar una reacción adversa; así mismo se encontró que a la Pirazinamida como el medicamento más asociado a una reacción adversa, seguido de Rifampicina. Estos medicamentos conforman la primera fase del tratamiento antituberculoso por lo que sería esta etapa la más asociada con el consecuente abandono del tratamiento en el primer mes de cumplimiento. Las reacciones adversas más observadas en el estudio fueron: eritema polimorfo y hepatitis, requiriendo hospitalización de 13 días en promedio, que en casos graves llevó a la muerte del paciente. En el estudio se concluye con la importancia de realizar un seguimiento a fin

de evitar complicaciones como el hecho de que el paciente no responda al tratamiento de desensibilización y desarrolle multidrogo resistencia(13).

- **García-García Y et al (2019)** en su estudio “Reacciones adversas a los fármacos antituberculosis en pacientes de 0 a 18 años atendidos en la unidad de tuberculosis del Hospital Infantil Doctor Robert Reid Cabral, junio – diciembre 2017. República Dominicana”, que se realizó con el objetivo determinar las reacciones adversas a los fármacos antituberculosis en pacientes (RAFA) de 0 a 18 años que fueron atendidos en la unidad de tuberculosis del mencionado hospital; se llevó a cabo una metodología descriptiva, transversal y retrospectivo de los expedientes de la unidad de tuberculosis diagnosticados durante el periodo junio – diciembre del 2017. Al finalizar la recolección de datos, se encontró que de 29 pacientes con tratamiento antituberculoso, 16 (55,2%) presentaron RAFA, 62% en la primera fase, el 51,7 % de afectados fueron hombres, con una mayor prevalencia (27,6%) entre los 5 a 9 años y 10 a 14 años, el 62% procedían de zonas rurales, el 89,7% de los casos recibieron fármacos de primera línea y el 10,3% de segunda línea, siendo problemas gastrointestinales las reacciones más frecuentes (náuseas en 17,2%, vómitos en 10,3%) para los fármacos de primera línea y para los de segunda línea los vómitos en 10,3%

seguido de las náuseas en 6,9%. El 93,8% de casos se clasificaron como leves y el 37% finalizaron sin complicaciones. Además, al evaluar el grado de instrucción de los padres se tuvo que en el 79% de casos se desconocía la educación del padre y el 37,9% de casos, el de la madre. Los autores concluyen que la medicación antituberculosa es segura y los efectos adversos no afectaron la adherencia al tratamiento en grupo estudiado(14).

- **Toledo G (2019)** realizó el estudio “Reacciones adversas en el tratamiento farmacológico en pacientes adolescentes con tuberculosis” cuyo objetivo fue determinar las reacciones adversas de los fármacos antituberculosos en este grupo etario. En él menciona que todos los fármacos antituberculosos pueden producir con frecuencia efectos secundarios en ocasiones potencialmente graves y que estos deben conocerse antes de instaurar un tratamiento y al monitorizar al paciente. Se realizó un estudio analítico, descriptivo y de corte transversal, con enfoque retrospectivo, encontrándose que 64 de 227 pacientes sufrieron reacciones adversas medicamentosas que se desarrollaron en la segunda etapa del tratamiento antituberculoso. Asimismo, se observó la existencia de enfermedades crónicas asociadas como enfermedad renal crónica, diabetes mellitus y la adicción. La conclusión del estudio se refiere a la sensibilidad del método diagnóstico para tuberculosis pulmonar(7).

- **Mamani-Poma A (2018)** en su carta al editor “Reacción adversa a fármacos antituberculosos (RAFA). Una realidad en Bolivia” menciona que la preocupación que actualmente existe en el tratamiento de la tuberculosis es la presencia de reacciones adversas sobre todo en la combinación de fármacos de primera línea como son isoniazida (H), rifampicina (R), etambutol (E) y pirazinamida (Z), a su vez describen que la toxicidad más dada por esta combinación son hepatotoxicidad, hipersensibilidad, intolerancia digestiva, entre otras. Menciona, además, que en Bolivia se está dando de manera oportuna un seguimiento con el fin de poder disminuir dichas reacciones, aunado al empleo de fármacos antituberculosos para pacientes con RAFA a fármacos de primera y segunda línea, y al empleo de ellos de forma supervisada bajo el respaldo de los estándares internacionales de la OMS. El autor de la publicación finaliza con la importancia de la investigación en las RAFA y todo lo que a ello atañe, tomando en cuenta la estrategia DOTS (Directly Observed Therapy, Short Course) y en condiciones del programa de tuberculosis Nacionales y Regionales(15).
  
- **Camargo D et al (2018)** investigaron los “Eventos adversos asociados al uso del tratamiento farmacológico antituberculoso en adultos de un hospital de Bogotá D.C”, para lo cual se plantearon como objetivo determinar cuáles fueron los eventos adversos más

frecuentes en relación a reacciones adversas prevenibles, no prevenibles y problemas relacionados con los medicamentos antituberculosos (PRMs) en un hospital de Bogotá D.C. El estudio se llevó a cabo de enero a diciembre del 2017 y se construyó el perfil fármaco-epidemiológico de acuerdo a las historias clínicas y la tarjeta de tratamiento de la tuberculosis del Ministerio de Salud y protección social para así poder evaluar si la prevalencia del evento adverso estaba relacionado a la falta de adherencia del tratamiento. El estudio de tipo descriptivo y retrospectivo de estos registros médicos se llevó a cabo en pacientes con diagnóstico confirmado de tuberculosis, tanto con la enfermedad activa como latente y con tratamiento antituberculoso en la Unidad Santa Clara, Subred Centro Oriente de Bogotá D.C. Los resultados indicaron que, de 76 pacientes del programa de tuberculosis, el 76,3% (58 casos) fueron varones y 18 pacientes mujeres, el tipo de tuberculosis más frecuente fue la pulmonar con 52 casos (68,4%) y la polimedicación se dio en 34 pacientes (44,74 %). Además, se encontró que los sistemas hepato biliares, nervioso central y periférico, y gastrointestinal fueron los más frecuentemente afectados con una RAM, las cuales fueron transaminitis (16 pacientes), cefalea (12 pacientes) y diarreas (12 pacientes). Para el caso de los PRM, se presentaron en 29 pacientes (38,2%), clasificados como de tipo evento el 28,9% y de tipo incidente el 15,8%. En el estudio se evaluó

también la probabilidad de asociación entre RAM y el medicamento o tratamiento en curso a través del algoritmo de Naranjo, encontrándose que 64 de ellas fueron “posiblemente asociadas” al tratamiento, 40 como de relación “dudosa” y 2 como de asociación probable de un total de 106 RAMs identificadas. Finalmente, el estudio reporta coinfección prevalente con la infección por VIH (52,6%) estadísticamente significativa. La investigación concluye la importancia de optimizar y mejorar la vigilancia del programa de tuberculosis para garantizar la seguridad del paciente(16).

- **Cheah MF et al (2018)** realizaron el estudio titulado “Evaluación de reacciones adversas inducidas por medicamentos antituberculosos en el Hospital Pulau Pinang” (Malasia), planteándose como objetivo evaluar la incidencia e impacto de RAM en el tratamiento de la tuberculosis en el mencionado hospital. Se realizó un estudio transversal que hizo una revisión retrospectiva de los registros médicos de pacientes ambulatorios, identificando los detalles de las RAM por un farmacéutico y verificados por un médico neumólogo. Los resultados obtenidos fueron: De 210 pacientes evaluados, 75 pacientes (35,7%) experimentaron al menos una RAM; reacciones cutáneas (21%), hepatitis inducidas por fármacos (7,1%) y trastornos gastrointestinales (4,8%) fueron las RAMs más frecuentes; la

Pirazinamida se observó como el fármaco mayormente involucrado; además, se identificó que las mujeres tienen mayor tendencia a sufrir de una RAM. En conclusión se determinó una alta incidencia de RAMs, mencionando los autores la importancia de identificar los factores de riesgo y las personas que lo presentan al momento de iniciar el tratamiento antituberculoso(17).

### **2.1.2. Nacionales**

- **Asmat E (2021)** elaboró el informe: “Caracterización de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes de un Hospital de EsSalud de Lima, septiembre-diciembre 2019”, con el objetivo de caracterizar las RAFA en los pacientes diagnosticados con TB pulmonar del servicio de Neumología de un Hospital de EsSalud de Lima durante los meses setiembre a diciembre del 2019. Para la recolección de datos se usó la hoja Amarilla de reportes de RAMs y se realizaron gráficos descriptivos. En los resultados se observó que 53% de pacientes del sexo masculino presentaron RAFAs, el 26,47% se encontraba en el rango de edad de los 56 a 65 años, los trastornos gastrointestinales fue la RAM observada en el 37% de pacientes, la combinación de primera línea (Rifampicina + Etambutol + Pirazinamida + Isoniazida) se asoció en un 20,59%, y las RAFA fueron leves en un 65%. Frente a ello se concluye que según la

clasificación de Rawlins y Thompson las RAM más frecuentes fueron del tipo A (76,7%)(18).

- **Romero K (2020)** en su Tesis: “Hipoalbuminemia como factor de riesgo para reacciones adversas a fármacos antituberculosos en el Hospital Belén de Trujillo” cuyo objetivo principal fue: Determinar si la hipoalbuminemia es factor de riesgo para reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar; aplicó un estudio tipo analítico observacional, de cohortes, retrospectivo en 116 pacientes con TB pulmonar que fueron distribuidos en dos grupos según tenían hipoalbuminemia o no la tenían, y registraron la frecuencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en cada grupo de estudio. Los resultados indicaron que no hubo diferencias significativas respecto a la edad, género, procedencia, diabetes mellitus, insuficiencia renal ni anemia de los pacientes con o sin hipoalbuminemia ( $p > 0,05$ ). Sin embargo, menciona la autora de la tesis, que la hipoalbuminemia incrementa la incidencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en los pacientes con TB pulmonar (63%), y que este resultado es significativo ( $p < 0,05$ ) si existe un riesgo relativo de 4,8. La investigación concluyó que en pacientes con TB pulmonar la hipoalbuminemia es un factor de riesgo para reacciones adversas a los fármacos antituberculosos (19).

- **Botton L (2019)**, realizó la tesis titulada “Reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes hospitalizados en el servicio de Neumología en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Perú)”, el objetivo de la presente tesis fue: Determinar las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes hospitalizados en el servicio de Neumología de dicho hospital. El estudio de tipo descriptivo transversal y retrospectivo recolectó datos de las historias clínicas de pacientes hospitalizados y diagnosticados con TB en una ficha de recolección de datos validada previamente por un experto, los resultados fueron: El 29,41% de la población estudiada presentaron vómitos; el 20,59% elevación de enzimas hepáticas; el 14,71% eritema y náuseas; el 11,76% rash y un 2,94% presentaron pigmentación en la piel, psicosis y prurito. La conclusión del estudio fue que estas reacciones adversas se presentan con mayor frecuencia(20).
  
- **Hervias S (2018)** realizó la Tesis: “Incidencia y factores asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos durante el tratamiento para tuberculosis sensible en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, año 2016”, el estudio prospectivo no concurrente basado en la revisión de historias clínicas de los pacientes con diagnóstico y tratamiento de TB sensible en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión durante

el año 2016, tuvo como objetivo principal evaluar factores asociados a RAFA; por lo que recolectó información adicional de controles basales al iniciar tratamiento como: hemoglobina, peso, talla, sexo, edad, coinfección por VIH y otros datos como: consumo de alcohol y drogas, y medicación adicional. Los resultados mostraron que, de un total de 176 pacientes analizados, hubo una tasa de incidencia de 0,75 casos por cada 100 dosis-paciente, la hemoglobina basal fue el factor asociado con significancia estadística (RR = 0,569, IC 95% = 0,374 – 0,585). La investigación concluyó en la asociación de la anemia con el desarrollo de RAFA, con probabilidad de que sea una respuesta a condiciones clínicas previas que complican el pronóstico del tratamiento antituberculoso(21).

- **Monasterio G (2015)**, realizó la tesis titulada “Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes hospitalizados en el Hospital Santa Rosa - Piura (Perú)” y el objetivo principal del autor fue determinar las reacciones adversas más frecuentes a los fármacos antituberculosos en los pacientes que padecían esta enfermedad y que eran hospitalizados en el Hospital Santa Rosa del departamento de Piura, durante el periodo 2007 – 2014. El estudio descriptivo, transversal y retrospectivo consistió en la revisión de historias clínicas de pacientes con TBC desde el año 2007 hasta el año 2014, obteniendo así 89 historias clínicas que

fueron atendidas en el transcurso del año 2007 al 2014. En los resultados se encontró para el años 2008 el mayor número de pacientes con TBC (16,9%) de 89 pacientes; 57,3% fueron varones; el grupo etario entre los 21 a 30 años de ambos sexos padeció mayormente de RAFA Tuvo datos que los varones prevalecían más la tuberculosis que las mujeres, y las edades que presentaban mayor reacción adversas a los fármacos antituberculosos fueron de 21 a 30 años para ambos sexos; la HTA fue la comorbilidad más frecuente en mujeres (13,2%) y el VIH en el caso de los varones (19,6%) . De esta manera obtuvo que las reacciones adversas más frecuentes fueron las náuseas, vómitos, entre otros(22).

### **2.1.3. Locales**

- **Inca Z (2015)** en su tesis de bachillerato “Factores asociados al abandono del tratamiento antituberculoso de pacientes ambulatorios del hospital II Cajamarca, red asistencial Cajamarca – EsSalud, junio 2015-junio 2016”; se planteó como objetivo principal determinar los factores asociados al abandono del tratamiento antituberculoso de pacientes ambulatorios del dicho nosocomio. En esta investigación de tipo descriptiva, transversal y prospectivo que aplicó 70 encuestas a pacientes atendidos en el Hospital II de EsSalud de Cajamarca, se encontró que uno de los factores de abandono del tratamiento antituberculoso fue el

presentar efectos secundarios a estos medicamentos como son molestias gastrointestinales en un 79,5%. La conclusión del estudio fue: “los factores asociados que influyeron en el abandono del tratamiento antituberculoso fueron: pertenecer al sexo masculino, ingreso económico bajo, falta de apoyo familiar, laboral y social, el desconocimiento sobre la enfermedad o el tratamiento y presentar efectos secundarios a los medicamentos”(23).

## **2.2. Bases teóricas**

### **2.2.1. Tuberculosis**

#### **2.2.1.1. Definición**

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecto-contagiosa, que puede afectar cualquier parte del cuerpo , es causada por el bacilo de Koch o *Mycobacterium tuberculosis*, además existen otras especies como *Mycobacterium bovis* y *M. africanum* que son oportunistas y potencialmente patógenas para el hombre(24,25).

#### **2.2.1.2. Epidemiología**

La tuberculosis (TB) sigue siendo una de las enfermedades infecciosas más mortales conocida por el hombre, con 10 millones de nuevos casos y 1,6 millones de muertes (incluidas 300.000 coinfectadas por el VIH) en 2018. La tuberculosis está

presente en todo el mundo; sin embargo, los países en desarrollo representan una parte desproporcionada de la carga de morbi-mortalidad por tuberculosis. Varios países de Asia, África, Europa del Este, América Latina y Central continúan teniendo una carga inaceptablemente alta de tuberculosis. Por ejemplo, la incidencia de tuberculosis es 250 veces mayor en Sudáfrica (834 casos por 100.000 habitantes por año) que en los Estados Unidos (3 casos por 100.000 habitantes por año) (26).

Las tasas de desarrollo de la enfermedad de tuberculosis activa son muy altas en los lactantes expuestos, pero mucho más bajas en los niños de 2 a 10 años de edad; el riesgo luego aumenta durante la adolescencia y se estabiliza alrededor de los 25 años de edad, permaneciendo alto durante la vida adulta (26).

La incidencia de tuberculosis activa es aproximadamente dos veces mayor en hombres que en mujeres, y aproximadamente el 10% de todos los casos nuevos en todo el mundo ocurren en niños (26).

Debido al gran problema de salud pública ocasionada por la TB, se declaró al 24 de marzo de cada año, como el “Día Mundial de la Tuberculosis”, con el fin de concienciar a la población sobre la lucha contra esta epidemia que sigue siendo alta en la mayor parte del mundo (27).

En el Perú en un reporte preliminar de la Dirección de Prevención y Control de TB (DPCTB) menciona que la carga

de tuberculosis en el año 2018 fue de 31 668 casos, presentándose casos nuevos un total 27 575 y con tuberculosis pulmonar frotis positivo fueron 15 361, Multidrogorresistente: 1593(27).

### **2.2.1.3. Agente Causal, Transmisión y Patogenia**

- **Agente causal:**

*Mycobacterium tuberculosis* es parte de un grupo de organismos clasificados como el complejo *M. tuberculosis*. Es un bacilo Gram positivo, no formadora de esporas, intracelular obligado, inmóvil, catalasa negativa, aerobio, con preferencia por tejidos bien oxigenados, que desencadena respuestas de inmunidad celular. Puede infectar a animales domésticos y salvajes, pero tiene preferencia por los seres humanos. Su división es lenta, entre 18 a 20 horas. Posee una pared celular rica en lípidos, con una capa característica de ácidos micólicos, que le otorga ácido alcohol resistencia en las tinciones, el factor del cordón y Wax-D. Se cree que el alto contenido de lípidos de la pared celular contribuye a las siguientes propiedades de la infección por *M. tuberculosis*(26):

- ✓ Resistencia a varios antibióticos, dificultad para teñir con la tinción de Gram y varias otras tinciones.

✓ Capacidad para sobrevivir en condiciones extremas como acidez o alcalinidad extrema, situación de bajo oxígeno y supervivencia intracelular (dentro del macrófago).

- **Transmisión:**

El contagio habitualmente se da por vía aerógena cuando una persona enferma de tuberculosis, expulsa al momento de toser o hablar gran cantidad de secreciones aerosólicas (gotas de Flügge) que encierran uno o dos bacilos; estos bacilos permanecen flotando en el medio ambiente y se desplazan con las corrientes de aire, pudiendo ser aspirados por otras personas. Las partículas de tamaño superior a 10  $\mu\text{m}$  son retenidas en la barrera mucosa de las vías respiratorias superiores y son eliminados por el sistema defensivo mucociliar; pero las que tienen menor tamaño, entre 1 y 5  $\mu\text{m}$ , pueden llegar hasta los alvéolos y desencadenan la primoinfección(28)(29). Los escasos bacilos que llegan hasta los alvéolos son fagocitados por los macrófagos y destruidos; por lo que aproximadamente sólo el 10% de personas infectadas llegan a desarrollar la enfermedad tempranamente, un 5% necesitará de un largo intervalo para que se dé una reactivación endógena de

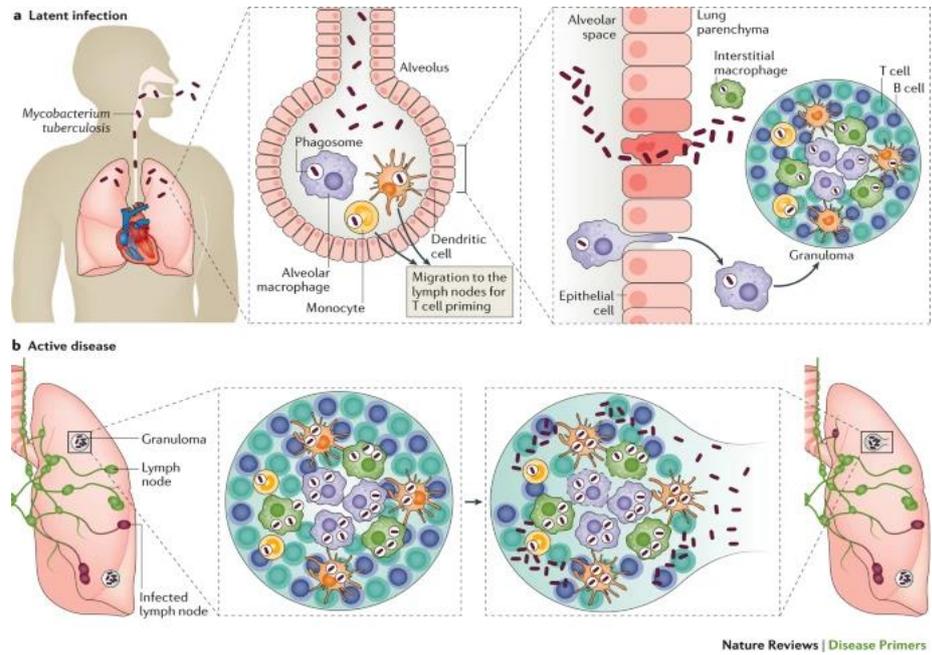
lesiones que tienen en su interior micobacterias potencialmente viables(29).

- **Patogenia:**

La patogenia de la tuberculosis humana es compleja y sigue siendo poco conocida. Implica múltiples interacciones o co-opciones evolutivas entre factores del huésped y determinantes bacterianos para la supervivencia.

La tuberculosis se da en tres fases. **La fase I** (Complejo primario) consiste en una reacción granulomatosa a nivel pulmonar; en este caso el *Mycobacterium tuberculosis* ha ingresado a los pulmones tras su inhalación y llega al espacio alveolar, se encuentra con los macrófagos alveolares residentes, la bacteria invade el tejido intersticial pulmonar, ya sea por que infecta directamente el epitelio alveolar o porque los macrófagos alveolares infectados migran al parénquima pulmonar. Las células dendríticas o los monocitos inflamatorios transportan al *Mycobacterium tuberculosis* a los ganglios linfáticos pulmonares para el cebado de las células T, lo que conduce al reclutamiento de células inmunes, incluidas las células T y las células B, hacia el parénquima pulmonar para formar un granuloma. En la **Fase II** (post-primaria) puede inicialmente presentarse una etapa latente y luego reactivarse la

infección, dicha reactivación puede darse los 2 primeros años o 2 años después. En la **Fase III** (TB miliar) las bacterias se replican dentro del granuloma en crecimiento y si la carga bacteriana es demasiado grande, el granuloma no puede contener la infección, diseminándose eventualmente a otros órganos, incluido el cerebro por mecanismos que incluyen reflujo y deglución del material caseoso para afectar al tracto gastrointestinal. Es en esta fase que las bacterias pueden ingresar al torrente sanguíneo o volver al tracto respiratorio para ser liberadas, considerándose en este momento como tuberculosis activa y la persona es un huésped infeccioso y sintomático(30)(31).



**Figura 1. Infección por *Mycobacterium tuberculosis*.**

**Fuente:** Pai M, Behr M, Dowdy D. Tuberculosis. Nature Reviews Disease Primers. 2016; 2 (1): 76(31).

#### 2.2.1.4. Cuadro clínico

Los signos y síntomas de la tuberculosis activa incluyen(32):

- Toser durante tres o más semanas.
- Toser sangre o moco.
- Dolor de pecho o dolor al respirar o toser.
- Pérdida de peso involuntaria.
- Fatiga.
- Fiebre.
- Sudores nocturnos.
- Escalofríos.
- Pérdida de apetito.

La tuberculosis también puede afectar otras partes de su cuerpo, incluidos los riñones, la columna o el cerebro. Cuando la tuberculosis se presenta fuera de los pulmones, los signos y síntomas varían según los órganos involucrados. Por ejemplo, la tuberculosis de la columna vertebral puede causar dolor de espalda y la tuberculosis en los riñones puede causar sangre en la orina(32).

#### **2.2.1.5. Factores de riesgo asociados**

Los factores de riesgo que las hacen más propensas a contraer esta enfermedad son(33):

- a) **Biológicos** como VIH, deficiencia de vitamina D, factores genéticos, diabetes, hipertensión arterial.
- b) **Conductuales** como el tabaquismo, alcoholismo, otras toxicomanías.
- c) **Sociales** como viviendas insalubres (hacinamiento), problemas sanitarios (falta de personal de salud en los establecimientos), nivel socio económico (desnutrición).
- d) **Ambientales** como la silicosis y la asbestosis.

Entre los factores de riesgo asociados tenemos: Presencia y eficacia de mecanismos innatos de defensa estaría vinculada(33):

- 1) Las diferentes razas y zonas geográficas.

- 2) Selección de sujetos más resistentes a lo largo del tiempo.
- 3) Presencia y eficacia de mecanismos de inmunidad de tipo retardado o tuberculínica, mediada por células.
- 4) Edad.
- 5) Factores y condiciones que determinan un compromiso transitorio.

#### **2.2.1.6. Tipos de Tuberculosis**

**A. Tuberculosis pulmonar:** Es la más frecuente y la forma fundamental de transmisión; contribuye a la persistencia de la diseminación de la enfermedad tuberculosa(32).

**B. Tuberculosis miliar:** Se da cuando el bacilo de Koch se disemina a los demás órganos por la erosión de un vaso sanguíneo e ingresa a la sangre, es decir sigue una diseminación hematológica(30)(34).

Esto puede producir una diseminación masiva sin control durante la infección primaria o tiempo después de la reactivación de un foco latente, en este caso los órganos más comprometidos con la médula ósea y los pulmones, pero como se encuentra en el torrente sanguíneo cualquier órgano puede ser afectado(34).

**C. Tuberculosis ósea:** Caracterizada por la afectación de cuerpos vertebrales que produce principalmente dolor a nivel del disco intervertebral afectado(30).

Las articulaciones que soportan mayor peso son las más comprometidas como: las articulaciones de la cadera, rodilla y pies(34).

**D. Tuberculosis genitourinaria:** Generalmente es asintomática; sin embargo, puede presentarse síndrome miccional (disuria o molestias al orinar)(30).

Esta infección suele diseminarse a la vejiga, en los varones a la próstata y las vesículas seminales. Lo que produce un tumor escrotal expansivo(34).

**E. Tuberculosis meníngea:** Aparece mayormente en personas ancianas inmunocomprometidas o en la etapa de infancia, según la prevalencia de cada región, por su gravedad se asocia a una alta tasa de morbimortalidad(34). Cursa con un cuadro general de fiebre y astenia con posterior aparición de cefalea, rigidez de nuca(30).

**F. Tuberculosis ganglionar o cutánea:** Se produce por la extensión directa de un foco de tuberculosis subyacente por ejemplo existe un ganglio linfático, una articulación o un hueso infectado que se encuentre próximos a la piel, esto va a dar como resultado que en la piel se forme úlceras o un trayecto fistuloso(34). En la que se afectan las cadenas ganglionares periféricas(30).

**G. Tuberculosis multidrogo-resistente:** Este tipo de tuberculosis se refiere a las cepas de *Mycobacterium* que

han desarrollado resistencia a los clásicos medicamentos antituberculosos, de los cuales se incluye a menos dos como la rifampicina o isoniazida, desarrollándose especialmente en pacientes con VIH/SIDA(32).

#### **H. Tuberculosis extremadamente resistente a múltiples**

**fármacos:** Este es un tipo más grave de tuberculosis. El diagnóstico requiere resistencia a al menos cuatro medicamentos antituberculosos, como la resistencia a la rifampicina, la isoniazida y la resistencia a dos de los medicamentos antituberculosos más nuevos (levofloxacina y moxifloxacina) y los aminoglucósidos de segunda línea, kanamicina, capreomicina y amikacina(32).

#### **2.2.1.7. Complicaciones**

La mayoría de los pacientes tienen un curso relativamente benigno. Las complicaciones se observan con mayor frecuencia en pacientes con los factores de riesgo mencionados anteriormente. Algunas de las complicaciones asociadas con la tuberculosis son(32):

- Destrucción pulmonar extensa.
- Daño a los ganglios simpáticos cervicales que conducen al síndrome de Horner.
- El síndrome de dificultad respiratoria aguda.

- Propagación miliar (tuberculosis diseminada) incluida la meningitis tuberculosa.
- Empiema, neumotórax y amiloidosis sistémica.

#### **2.2.1.8. Diagnóstico**

La sospecha diagnóstica se basa en el cuadro(35); es decir en la presentación de los síntomas característicos de la TB como con la tos y la expectoración que persisten por dos semanas o más (síntomas respiratorios), hemoptisis, fatiga, pérdida de peso, sudores nocturnos y dolor de tórax, entre otros(29), apoyados en los hallazgos radiográficos (40).

El diagnóstico de certeza de la TB se apoya con los análisis de laboratorio que demuestran la presencia de bacilos en una muestra de la lesión. Hasta antes del 2007, la baciloscopia y el cultivo han sido las pruebas de mayor uso; sin embargo, en la actualidad han surgido test diagnósticos basados en pruebas moleculares como el ensayo Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/Ultra RIF o el TB-LAMP (ver Figura 2) y que ayudan al análisis de la susceptibilidad a fármacos(36). En estos análisis la muestra más examinada es el esputo debido a que la tuberculosis pulmonar es la más frecuente; pero puede requerirse también de orina, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido ascítico, sangre, pus de cavidades abiertas, biopsias, entre otras, que se solicitan cuando se trata de TB extrapulmonar y éstas se

procesan por cultivo y/o pruebas moleculares rápidas, según se establecen en los protocolos(37).

| Año de recomendación | Técnica recomendada           | Tiempo de respuesta                          | Sensibilidad  |        |
|----------------------|-------------------------------|--|---|--------|
| Antes de 2007        | BK por ZN                     | 2 días                                       | 50-80%  |        |
|                      | Cultivo sólido                | 30 a 60 días                                 | 80-86%  |        |
| 2007                 | Cultivo líquido               | 4 a 42 días                                  | Más de 10% comparada a LJ                                     |        |
|                      | PSD* líquido                  | 4 a 14 días                                  | Más de 10% comparado a LJ                                     |        |
|                      | Inmunocromatografía           | 2 días                                       | 95%   |        |
| 2008                 | LPA* muestra directa          | 3 días                                       | 95,7% R, 95,8% H y 95,3 MDR                                   |        |
|                      | LPA en cultivo                | Dependiendo de las condiciones operacionales | 100% R, 97,5% H y 96,9% MDR                                   |        |
| 2009                 | Microscopia Fluorescencia LED | 1 día  | Más de 10 % comparada con ZN                                  |        |
| 2010                 | XPERT MTB/Rif                 | < 2 h  | BK positiva 88%<br>BK negativa 68%                            |        |
| 2015                 | LAM*                          | 25 min                                       | En población HIV+: 21-54%<br>Si el recuento de CD4 < 100: 56% |        |
| 2016                 | LPA s/                        | 3 días                                       | Indirecto FQ*   | 83,1%  |
|                      |                               | Dependiendo de las condiciones operacionales | Directo FQ  | 85,1%  |
|                      |                               |  | Indirecto todas los AMG*                                      | 76,91% |
|                      |                               |  | Directo todas los AMG   | 94,4%  |
|                      |                               |  | TB-XDR  | 75-80% |

BK: baciloscopia. ZN: tinción de Ziehl-Neelsen. \*PSD: Prueba de susceptibilidad directa; \*LPA: *Line Probe Assay*; \*LAM: Lipoarabinomano; \*FQ: Fluoroquinolonas; \*AMG: Aminoglucósidos.

## Figura 2. Directrices de la OMS para la introducción de nuevos métodos diagnósticos

**Fuente:** Arias F y Herrera T. Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis. rev. chil. Enfer. Respir. 2016; 32(4):254-259(36)

### Baciloscopia de esputo

No es específica para *M. tuberculosis*, sino que revela la presencia del género *Mycobacterium*, sean del complejo *M. tuberculosis* o micobacterias ambientales. Sin embargo, en muchos países, como es el caso de Perú, la baciloscopia continúa siendo la primera prueba diagnóstica utilizada ante la

sospecha de TB, además la prueba es rápida, económica y eficiente para detectar los casos infecciosos(37)(38).

Los procedimientos que se llevan a cabo para realizar una baciloscopía han sido estandarizados por la OPS, OMS y la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (LA UNION) y estos procedimientos involucran, desde obtener una buena muestra hasta la realización de una técnica correcta. Así se tiene(37):

- ***Con respecto a la muestra:***

- Que sea tomada del sitio de la lesión que se investiga
- Obtenida en cantidad suficiente
- Colocada en un envase adecuado y limpio o estéril
- Adecuadamente identificada
- Adecuadamente conservada y transportada.

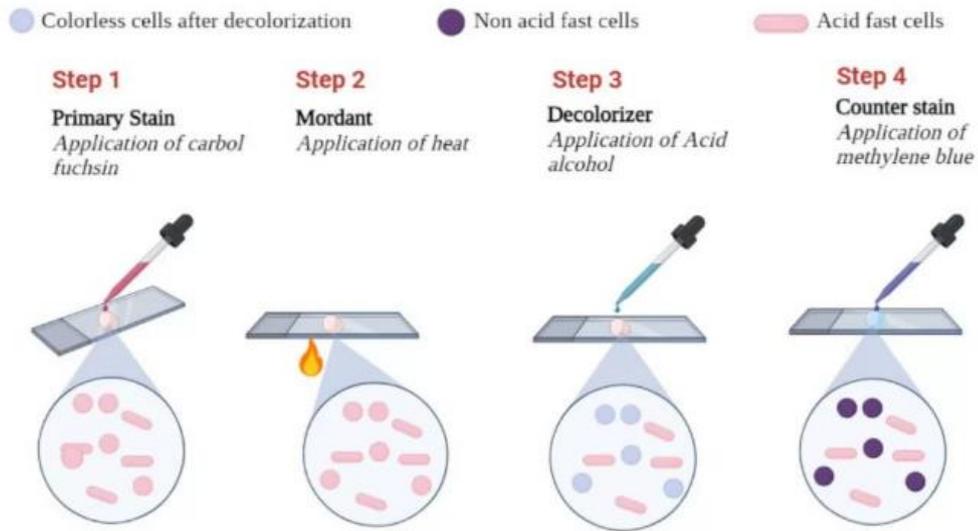
- ***Con respecto a la Técnica***

Se basa en el ácido alcohol resistencia, propiedad de las micobacterias que consiste en unir a su pared fucsina fenicada o auramina y retenerlas frente a la acción de decolorantes como la mezcla de ácido y alcohol. La razón de ello radica en el alto contenido de lípidos, principalmente de ácidos micólicos presentes en la pared celular de las micobacterias. Esto permite reconocer los bacilos ácido-alcohol resistente (BAAR) en la muestra de un paciente con

Tb como un bastoncito rojo fucsia o fluorescente sobre un fondo que permite su visualización(37)(38).

La coloración de Ziehl-Neelsen (ZN) ha sido la técnica más empleada en América Latina en los últimos 100 años. El procedimiento consiste en hacer un frotis de la muestra en una lámina portaobjeto y realizar una tinción con carbol-fucsina fenicada (Fucsina básica), y calentar ligeramente para solubilizar las ceras, lípidos y otros ácidos grasos de la pared celular; de esta forma se permitirá el paso libre del colorante debido a su afinidad por los ácidos micólicos presentes en la pared celular; seguidamente se enfría con agua y con ello se consigue que los componentes de la pared vuelvan a solidificarse, resistiendo así, la acción abrasiva del alcohol-ácido que se utiliza para decolorar hasta que se aprecie una coloración rosado – suave, donde el azul de metileno al 1% se utiliza como contratinción. Se lava suavemente con agua destilada, se seca y se observa en un microscopio de luz a 100x añadiendo una gota de aceite de inmersión y como anteriormente se mencionó, el bacilo de Koch (BK) se ve como pequeños bastones curvado de color rojo, sobre fondo de tonos color azulado(37)(38)(60).

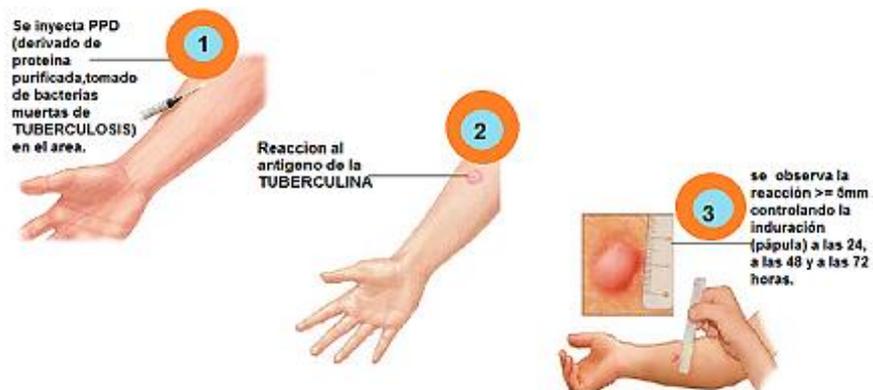
La baciloscopía será positiva cuando exista un mínimo de 5.000 a 10.000 bacilos/mL de muestra(38).



**Figura 3. Pasos de Tinción Ziehl-Neelsen.**

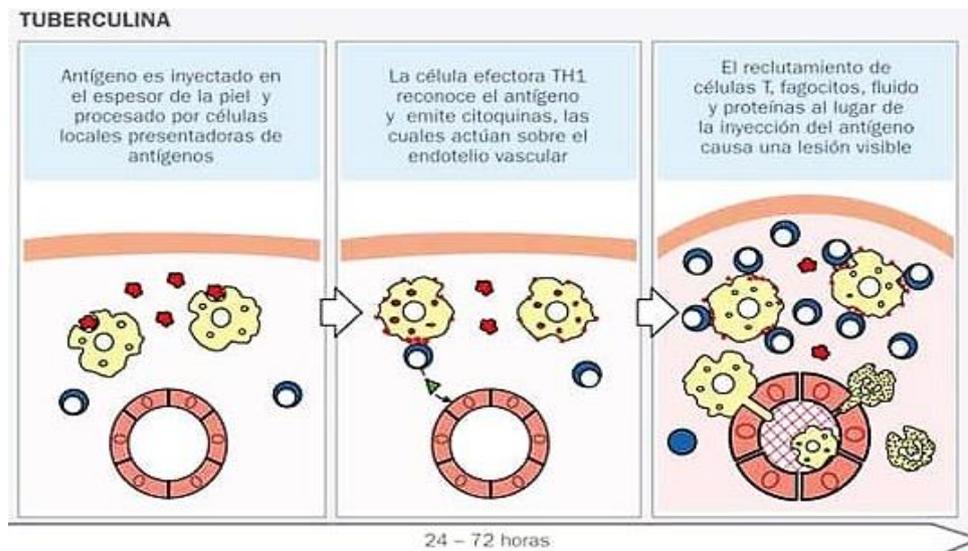
**Fuente:** Tinción de Ziehl Neelsen. Principio, procedimiento, resultado. [En internet]. Disponible en: <https://microbiologynote.com/ziehl-neelsen-stain-principle-procedure-result/> (38)

**Prueba de tuberculina:** Se usa en el Perú y de acuerdo a Organismos Internacionales (OIE) y Nacionales (Servicio Nacional de Sanidad Agraria - Senasa) (39).



**Figura 4. Prueba de la Tuberculina.**

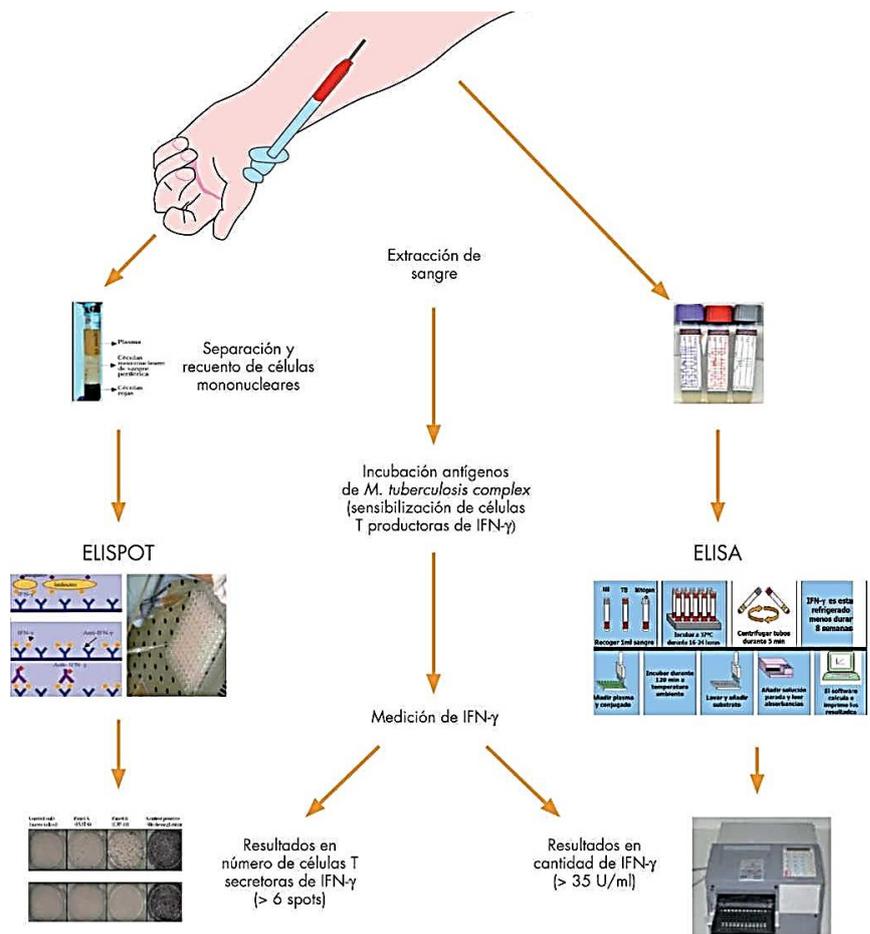
**Fuente:** Delgado A. La prueba de tuberculina. Sitio Argentino de Producción Animal. 2013: 1-67(39).



**Figura 5. Expresión inmunológica de la prueba de la Tuberculina.**

**Fuente:** Fuente: Delgado A. La prueba de tuberculina. Sitio Argentino de Producción Animal. 2013: 1-67(39).

**La detección del interferón gamma liberado en sangre; el “IGRA” (Interferon Gamma Release Assay) presentado como respuesta a la estimulación in vitro de los linfocitos T sensibilizados presentes en sangre periférica con antígenos específicos de *M. tuberculosis*(40).**



**Figura 6. Prueba IGRA.**

**Fuente:** Gargallo E. Novedades en el diagnóstico in vitro de la tuberculosis. An Pediatr Contin. 2010;8(4):201–7 (36).

**Xpert MTB/RIF:**

Prueba molecular de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) capaz de detectar simultáneamente la presencia de TB y la resistencia a la rifampicina en un plazo de 2 h. es mucho más sensible que la BK, pero menos sensible que el cultivo en medio sólido y líquido.

### 2.2.1.9. Tratamiento

Para el tratamiento de la TB el fármaco de elección es la isoniazida. Por lo general, se administra con vitamina B6, piridoxina (para prevenir daño a los nervios). La isoniazida se recomienda para individuos positivos a Mantoux o quantiferon y debe continuarse durante 6 o 9 meses(41).

La OMS recomienda el siguiente esquema(42):

- Isoniazida diaria de 6 o 9 meses.
- 3 meses de rifampicina más isoniazida semanalmente.
- Isoniazida cada 3 o 4 meses más rifampicina diariamente.
- Rifampicina sola diaria de 3 o 4 meses.

Existen diferentes esquemas de tratamiento a saber(42):

- ✓ **Tratamiento combinado:** Evitar la resistencia primaria y secundaria; consiste en el uso de más de 2 medicamentos y con las dosis suficientes.
- ✓ **Curso estándar de tratamiento.** - Las primeras 8 semanas de tratamiento, los cuatro medicamentos se toman todos los días, después de completar los dos meses de terapia, se toman durante 16 semanas más dos medicamentos (cuatro meses) tomas diarias dos o tres veces a la semana.

- ✓ **Primer curso de tratamiento alternativo.** - Durante las 2 primeras semanas de tratamiento, se usan los cuatro medicamentos todos los días.
  
- ✓ **Segundo curso alternativo.** - Durante los 6 meses, se usan los cuatro medicamentos tres veces, la dosis de los medicamentos se mantendrá igual durante 6 meses hasta completar la terapia completa.

El desarrollo de vacunas antituberculosas enfrenta numerosos desafíos. A pesar de estas limitaciones, actualmente se están probando clínicamente al menos 13 candidatos a vacunas, que se clasifican en tres tipos de plataforma: células completas o lisadas de micobacterias, vacunas de vectores virales y vacunas de proteínas recombinantes con adyuvante. La composición antigénica específica de *M. tuberculosis* varía desde varios miles de antígenos en las vacunas micobacterianas hasta cuatro o menos en el vector viral y las vacunas de proteínas recombinantes(43).

A finales de 2012, la FDA de EE.UU. aprobó la bedaquilina (una diarilquinolina), el primer fármaco antituberculoso verdaderamente nuevo en aproximadamente 40 años y otro nuevo compuesto, delamanid (un derivado de nitroimidazooxazol). La bedaquilina actúa mediante la

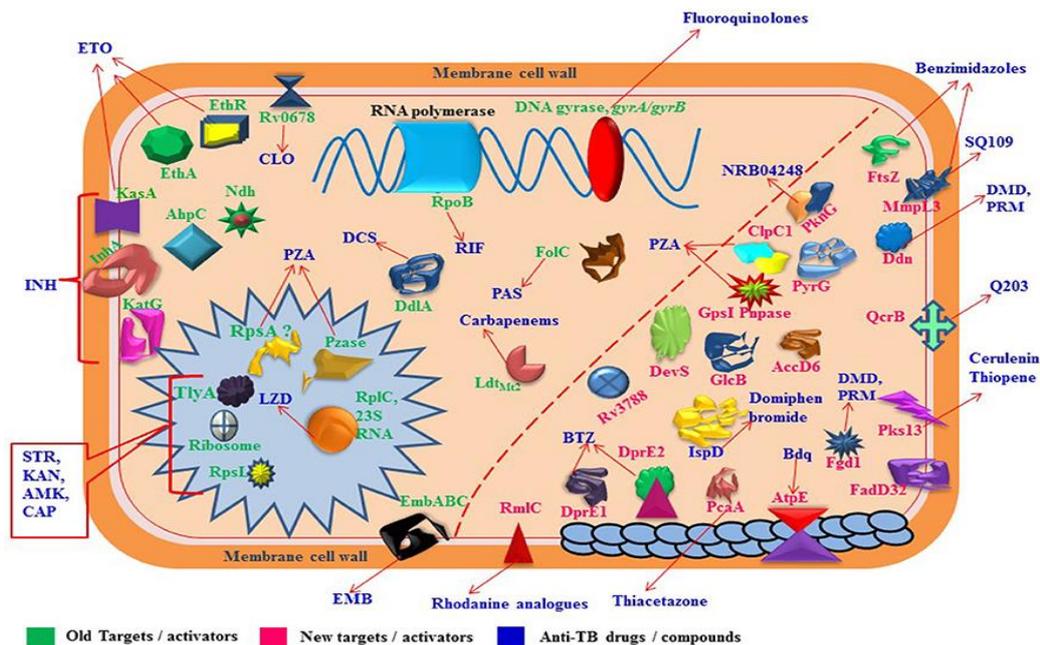
inhibición de la ATP sintasa y la delamanida actúa mediante la inhibición de la síntesis de ácido micólico(43).

#### **2.2.1.10. Mecanismo de resistencia a los medicamentos**

La tuberculosis es la enfermedad infecciosa en la que el fenómeno de fármaco resistencia se describió por primera vez en 1948, durante el primer ensayo en humanos de la terapia de la tuberculosis. A medida que se ha introducido en la práctica clínica cada nuevo fármaco antituberculoso, se ha descrito la aparición generalizada de cepas resistentes, por lo general en una década(44).

*M. tuberculosis* desarrolla resistencia a los medicamentos a través de mutaciones genéticas (no hay informes de resistencia desarrollada por la adquisición de nuevo ADN). Aunque existe una lista cada vez mayor de genes que se han relacionado con la resistencia, los experimentos de intercambio alélico han confirmado la causalidad entre la mutación y la resistencia a los medicamentos para solo un subconjunto de genes mutados. En estos genes, los dos principales mecanismos de resistencia a los fármacos son la modificación de la diana (por ejemplo, una ARN polimerasa bacteriana mutante que elude la acción de la rifampicina) o una enzima defectuosa que convierte un profármaco en un fármaco activo (por ejemplo, un mutante catalasa bacteriana que no activa la isoniazida)(45).

La comprensión de los mecanismos de resistencia se ve obstaculizada por las limitaciones de las pruebas de susceptibilidad a los fármacos, tanto fenotípicas como genotípicas. El resultado de las pruebas fenotípicas es dicotómico (la cepa de *M. tuberculosis* es susceptible o resistente a una dosis de fármaco determinada), y estas pruebas están mejor estandarizadas sólo para algunos fármacos (por ejemplo, isoniazida, rifampicina y etambutol). Además, las pruebas genotípicas de susceptibilidad a los fármacos podrían no identificar una mutación en un aislado fenotípicamente resistente. Por último, encontrar una mutación en un aislado fenotípicamente resistente mediante la secuenciación del gen (o del genoma) no equivale necesariamente a encontrar la mutación causal de la resistencia. La mutación observada podría ser cualquiera de estos tipos de mutaciones: causal, de paso, compensatoria o acompañante (es decir, simplemente un marcador de la cepa que circula en ese entorno concreto). En otras palabras, la mutación identificada podría no causar resistencia a los medicamentos por sí misma. Los ensayos de diagnóstico diseñados para detectar la resistencia a los medicamentos deben basarse únicamente en la mutación causal; por lo tanto, es crucial comprender el tipo de mutación identificada(46).



**Figura 7. Mecanismos de resistencia a fármacos.**

**Fuente:** Hameed HMA, Islam MM, Chhotaray C, Wang C, Liu Y, Tan Y, et al. Molecular Targets Related Drug Resistance Mechanisms in MDR-, XDR-, and TDR-Mycobacterium tuberculosis Strains. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018; 8:114(46).

## 2.2.2. Reacciones adversas a medicamentos (RAM)

### 2.2.2.1. Definición

La OMS, la define como “cualquier respuesta nociva y no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas”. Actualmente, la definición de una RAM es solo “cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento”(2).

### 2.2.2.2. Clasificación

La OMS, la clasifica según la gravedad, teniéndose(47):

- **Letales:** “contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente”
- **Graves:** Son aquellas reacciones que “amenazan directamente la vida del paciente, requiere de hospitalización o prolonga la estancia hospitalaria, es causa de invalidez o de incapacidad permanente, causa alteraciones o malformaciones en el recién nacido”.
- **Moderadas:** Consideradas así cuando “la reacción interfiere con las actividades habituales, puede producir hospitalización o ausencia escolar o laboral sin amenazar directamente la vida del paciente, requieren tratamiento farmacológico, y/o puede ser necesario la suspensión del producto farmacéutico causante de la reacción adversa”.
- **Leves:** Consideradas así a aquellas reacciones que presentan “signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, generalmente de corta duración, no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente, ni prolongan la hospitalización”.

Rawlins y Thompson la clasifican como(2):

- **Tipo A (*Augmented*):** “Son el resultado de un aumento de la acción farmacológica del fármaco administrado, dependen de su mecanismo de acción, generalmente son

predecibles, frecuentes, dependientes de la dosis y tienen baja mortalidad”.

- **Tipo B (*Bizarre*):** “aquellas no relacionadas con su mecanismo de acción del fármaco, son impredecibles, infrecuentes y de alta mortalidad”.

Grahame-Smith y Aronson añadieron las categorías siguientes(2):

- **Tipo C (*Cronic*):** “relacionadas con la duración del tiempo del tratamiento o con la acumulación de la dosis”(2).
- **Tipo D (*Delayed*):** “se observan tiempo después de haber tomado el fármaco, es decir a largo plazo”.
- **Tipo E (*end of treatment*):** “aparecen tras la retirada brusca del fármaco y se podrían evitar con una disminución progresiva de las dosis hasta la supresión del tratamiento”(2).

### **2.2.2.3. Como identificar una RAM.**

Las sospechas a reacciones adversas a medicamentos o productos farmacéuticos son fuente de información de farmacovigilancia y pueden ser identificadas mediante una notificación espontánea, si el paciente es hospitalizado de debe indagar motivo de hospitalización, cuáles fueron las

manifestaciones clínicas, estuvieron relacionadas al uso del o los medicamentos (61).

Se deben notificar las sospechas de RAM que involucren a los productos farmacéuticos tales como:

- Medicamentos: especialidades farmacéuticas, agentes de diagnóstico, radiofármacos y gases medicinales.
- Medicamentos herbarios.
- Productos dietéticos y edulcorantes.
- Productos biológicos como: vacunas, sueros y alérgenos.
- Toda RAM se notifica cuando ya se haya establecido un diagnóstico, se registra y se enviará como seguimiento de la sospecha de reacción adversa (61).

#### **2.2.2.4. Quienes deben notificar las sospechas a RAM.**

Son todos los profesionales de salud: médicos, químicos farmacéuticos, enfermeros, obstetras, odontólogos, nutricionistas; además de ello, son responsables de notificar las RAM: los directores técnicos o responsables de farmacovigilancia, que se encuentren registrados en la base de Registro del CENAF y T (61).

**Los formatos aprobados que se debe utilizar para la notificación de sospecha de RAM** son: el formato de notificación de sospecha de reacción adversa a medicamento u otros productos farmacéutico (61).

#### 2.2.2.5. Reacciones adversas a los fármacos antituberculosos (RAFA)

- **Isoniacida:** Elevación de enzimas hepáticas, hepatitis, neuropatía periférica, efecto en el sistema nervioso central. Además, erupciones acneiformes y de otro tipo, efectos adversos gastrointestinales, somnolencia y alopecia
- **Rifampicina:** Hepatitis, trastorno gastrointestinal, hemorragia, efecto del sistema nervioso central, hipersensibilidad, reacciones cutáneas, pigmentación naranja. Además, púrpura trombocitopénica, síndrome de "gripe", shock, dificultad para respirar, anemia hemolítica e insuficiencia renal.
- **Pirazinamida:** Hepatitis, reacciones cutáneas, trastorno gastrointestinal, eritema, hiperuricemia, gota, fatiga, anorexia, artralgias y fotosensibilidad.
- **Etambutol:** Neuritis óptica, hiperuricemia neuritis óptica, neuritis retrobulbar, disminución de la agudeza visual, Scotoma, daltonismo, neuropatía periférica, hepatotoxicidad, confusión mental, desorientación y posibles alucinaciones y psicosis.
- **Estreptomina, amikacina, kanamicina:** Ototoxicidad, toxicidad renal, reacciones cutáneas, bloqueo unión neuromuscular.

- **Quinolonas:** Malestar gastrointestinal, alteraciones del sistema nervioso central, reacciones cutáneas, fotosensibilidad.
- **Protionamida:** Hepatitis, malestar gastrointestinal, alteraciones del sistema nervioso central, reacciones cutáneas, hipoglucemia, neuropatía periférica.

### **III. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **3.1. Unidad de análisis, universo y muestra**

##### **3.1.1. Unidad de análisis**

Historias clínicas de pacientes con tuberculosis diagnosticada atendidos en el Centro de Salud Baños del Inca, puesto de Salud Santa Bárbara, puesto de salud Otuzco, puesto de salud Namora Cajamarca, durante el periodo 2018 - 2021.

##### **3.1.2. Universo**

Conformado por los 23 pacientes con tuberculosis atendidos en el Centro de Salud Baños del Inca, puesto de Salud Santa Bárbara, puesto de salud Otuzco, puesto de salud Namora Cajamarca, durante el periodo 2018 – 2021.

##### **3.1.3. Muestra**

Se trabajó con una muestra censal debido a que el universo es pequeño, considerando los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

##### **Criterios de inclusión:**

- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de tuberculosis atendidos en el Centro de Salud Baños del Inca, Cajamarca.
- Historias clínicas de pacientes mayores de 18 años.

- Historias clínicas de pacientes con descripción del esquema terapéutico, signos y síntomas presentes.

**Criterios de Exclusión:**

- Historias clínicas de pacientes con otro diagnóstico
- Historias clínicas de pacientes con tuberculosis menores de 18 años.
- Historias clínicas de pacientes con datos incompletos

**3.2. Métodos de investigación**

**3.2.1. De acuerdo al fin que persigue:**

Es un estudio básico, ya que su propósito es extender el conocimiento por medio de la recolección de información, profundizando los conocimientos existentes.

**3.2.2. De acuerdo a la técnica de contrastación:**

La investigación es observacional, descriptiva, retrospectivo y de corte transversal, ya que se limitó a describir las reacciones adversas en la muestra en estudio con tratamiento antituberculoso, sin la manipulación de la variable de estudio; además, los datos se tomaron en una sola oportunidad y se realizó la toma de datos de hechos que ya sucedieron.

### **3.3. Técnicas de investigación**

El estudio se realizó a partir de la revisión de las historias clínicas de pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y que fueron proporcionadas por el área de estadística del Centro de Salud de Baños del Inca. Para ello se realizaron los siguientes procedimientos:

#### **3.3.1. Elaboración del instrumento:**

Se diseñó una ficha de recolección de datos, que permitió el recojo de la información registrada en las historias clínicas de los pacientes con tratamiento antituberculoso, seleccionados en el estudio.

#### **3.3.2. Validación y confiabilidad del instrumento**

El instrumento elaborado fue sometido a validación por un juicio de expertos, quienes verificaron su correspondencia, pertinencia y confiabilidad.

#### **3.3.3. Solicitud de permiso para acceder a la toma de datos**

Se presentó una solicitud dirigida al Médico Jefe del centro de Salud Baños del Inca, Dr. Wilson León Vilca, explicando la naturaleza, objetivos, relevancia y aporte de la investigación, y solicitando la autorización y facilidades para realizar la investigación en dicho nosocomio.

### **3.3.4. Recolección de datos**

Con la debida autorización por parte del Médico Jefe del Centro de Salud Baños del Inca, se estableció que la toma de datos se realice en los Puestos de Salud de Santa Bárbara, Otuzco y Namora que pertenecen a la jurisdicción del Centro de Salud Baños del Inca y que tienen el Programa de Control de TB.

Posteriormente se identificaron a los pacientes de acuerdo al registro del Programa de Control de Tuberculosis y se solicitaron las historias clínicas de los pacientes con TB diagnosticada que fueron atendidos durante el periodo comprendido entre agosto del 2018 a agosto del 2021 en los mencionados Puestos de Salud, jurisdicción del Centro de Salud Baños del Inca, considerando también los criterios de inclusión.

Se recolectaron datos sociodemográficos como edad, sexo, entre otros; así como el diagnóstico de la TB según localización, esquema de tratamiento iniciado, tratamiento previo o nuevo entre otros datos que ayudaron a cumplir con los objetivos de la investigación.

Se analizó el tipo de RAMs, según las fichas de recolección de datos validadas por expertos, por órganos y sistemas afectados.

- a) Trastornos gastrointestinales
- b) Trastornos hepatobiliares
- c) Trastornos en piel y tejido subcutáneo
- d) Trastornos del sistema inmune
- e) Otros

Se identificó la gravedad de las RAMs según la clasificación de la OMS como:

- **Letales:** Contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.
- **Graves:** Son aquellas reacciones que amenazan directamente la vida del paciente y requiere de hospitalización, es causa de invalidez o de incapacidad permanente, causa alteraciones o malformaciones en recién nacidos.
- **Moderados:** La reacción interfiere con las actividades habituales, puede producir hospitalización o ausencia escolar o laboral, sin amenazar la vida del paciente.
- **Leves:** Son aquellas reacciones que presentan signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento y generalmente son de corta duración.

Además, se revisaron por cada historia clínica, la notificación de reacciones adversas a través de la hoja amarilla de Farmacovigilancia y el tratamiento recibido.

### 3.4. Instrumentos

- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de TB.
- Hoja Amarilla de notificación de RAM
- Fichas de recolección de datos de historias clínicas validada.

### **3.5. Técnicas de análisis de datos**

Los datos recolectados fueron ingresados en un Excel y se estableció las frecuencias y porcentajes. Los resultados se organizaron en gráficos para su mejor comprensión.

### **3.6. Aspectos éticos de la investigación**

En todo momento se tomó en cuenta los principios de anonimato, confidencialidad, beneficencia, justicia, autonomía y veracidad. Es decir, se respetó la información registrada en las historias clínicas y no se divulgaron los nombres de los pacientes. La información recopilada se trató confidencial, meramente con fines académicos, siempre buscando alcanzar un beneficio con los resultados de la investigación, para plasmar recomendaciones en beneficio de la salud de la población. Se actuó en un marco de justicia y veracidad que les otorgue validez a los resultados de la investigación y la confianza del personal de salud del Centro de salud Baños del Inca.

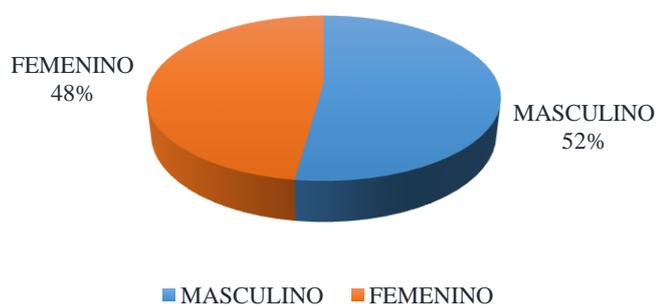
#### IV. RESULTADOS

**Tabla 1. Distribución de pacientes con TB por año y lugar de estudio.**

| ÍTEM         | CENTROS DE SALUD | PACIENTES POR AÑO |      |      |           | SUBTOTAL % |
|--------------|------------------|-------------------|------|------|-----------|------------|
|              |                  | 2018              | 2019 | 2020 | 2021      |            |
| 1            | Baños del Inca   | 5                 | 4    | 2    | 1         | 12         |
| 2            | Santa Bárbara    | 2                 | 0    | 1    | 1         | 4          |
| 3            | Otuzco           | 2                 | 2    | 0    | 0         | 4          |
| 4            | Namora           | 1                 | 0    | 1    | 1         | 3          |
| <b>TOTAL</b> |                  |                   |      |      | <b>23</b> |            |

**Interpretación:** En la tabla 1 se muestra el porcentaje de pacientes con TB por Centro de Salud y por año estudiado. El 12% pertenecen al Centro de Salud de Baños del Inca, el 4% al Puesto de Salud de Santa Bárbara y Puesto de Salud de Otuzco, y el 3% al Puesto de Salud de Namora.

#### DATOS GENERALES



**Gráfico 1. Porcentaje de pacientes con TB según sexo, en el Centro de Salud Baños del Inca, Puesto de Salud Otuzco y en el Puesto de Salud Namora durante el periodo 2018 – 2021, Cajamarca.**

**Interpretación:** El gráfico 1 muestra que el 52% de pacientes con TB fueron hombres y el 48 % mujeres.

**Tabla 2. Grupo etario de los pacientes con tuberculosis del Centro de Salud Baños del Inca, Puesto de Salud Otuzco y en el Puesto de Salud Namora.**

| <b>GRUPO ETARIO</b> |              |             |
|---------------------|--------------|-------------|
| Rango de Edad       | Nº Pacientes | %           |
| < 10 - 20 >         | 4            | 17%         |
| < 21 - 30 >         | 5            | 22%         |
| < 31 - 40 >         | 3            | 13%         |
| < 41 - 50 >         | 2            | 9%          |
| < 51 - 60 >         | 4            | 17%         |
| < 61 - 70 >         | 2            | 9%          |
| < 71 - 80 >         | 3            | 13%         |
| <b>TOTAL</b>        | <b>23</b>    | <b>100%</b> |

**Interpretación:** La tabla 2 muestra que de 10 a 20 años se identificó el 17 % de pacientes, de 21 a 30 años de edad el 22%, de 31 a 40 años un 13%, de 41 a 50 años un 9%, de 51 a 60 años de edad el 17%, de 61 a 70 años de edad el 9% y el 13% fueron pacientes de 71 a 80 años de edad, siendo el rango de edad con más incidencia de TB las edades de 21 a 30 y 50 a 60 años.

**Tabla 3. Descripción sobre la procedencia, grado de instrucción y estado civil de los pacientes perteneciente al Centro de Salud Baños del Inca, Puesto de Salud Santa Bárbara, Puesto de Salud Otuzco y en el Puesto de Salud Namora, durante el periodo 2018 – 2021.**

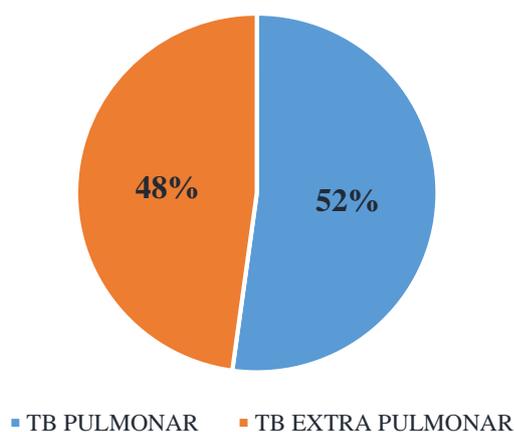
| <b>PACIENTES</b>            |                      |                 |          |              |
|-----------------------------|----------------------|-----------------|----------|--------------|
| <b>ITEM</b>                 | <b>DESCRIPCIÓN</b>   | <b>CANTIDAD</b> | <b>%</b> | <b>TOTAL</b> |
| <b>PROCEDENCIA</b>          | Zona urbana          | 10              | 43%      | 23           |
|                             | Zona urbana marginal | 0               | 0%       |              |
|                             | Zona Rural           | 13              | 57%      |              |
| <b>GRADO DE INSTRUCCIÓN</b> | Sin estudios         | 2               | 9%       | 23           |
|                             | Primaria             | 12              | 52%      |              |
|                             | Secundaria           | 6               | 26%      |              |
|                             | Superior             | 3               | 13%      |              |
| <b>ESTADO CIVIL</b>         | Soltero (a)          | 4               | 17%      | 23           |
|                             | Casado (a)           | 7               | 30%      |              |
|                             | Viudo (a)            | 2               | 9%       |              |
|                             | Divorciado (a)       | 0               | 0%       |              |
|                             | Conviviente          | 10              | 44%      |              |

**Interpretación:** en la tabla 3 se observa que el nivel de procedencia de los pacientes radica en zona rural con un 57%, mientras que el 43% son de zona urbana. En cuanto al grado de instrucción los pacientes con un mayor porcentaje son los que tienen primaria. Según al estado civil corresponde un 44% a conviviente.

**Tabla 4. Ingreso económico de los pacientes perteneciente al Centro de Salud Baños del Inca, Puesto de Salud Santa Bárbara, Puesto de Salud Otuzco y en el Puesto de Salud Namora, durante el periodo 2018 – 2021.**

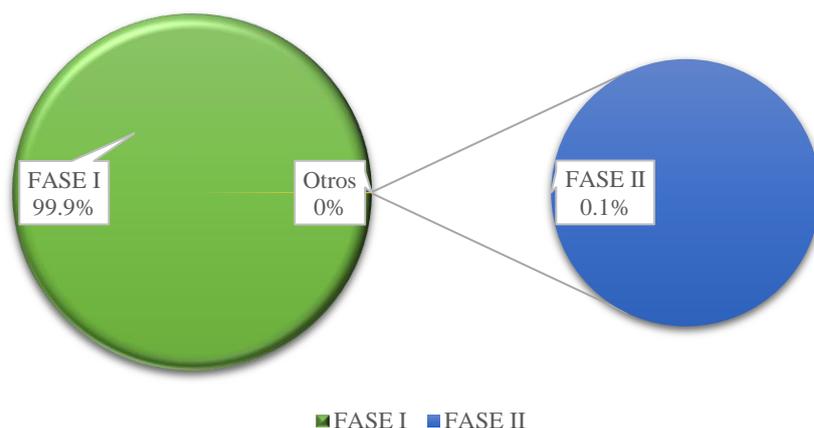
| ÍTEM                     | DESCRIPCIÓN               | CANTIDAD S/. |
|--------------------------|---------------------------|--------------|
| <b>INGRESO ECONÓMICO</b> | Estudiante                | 0            |
|                          | Ama de casa               | 400          |
|                          | Profesional universitario | 1500         |
|                          | profesional técnico       | 930          |
|                          | <b>otros</b>              |              |
|                          | agricultor                | 450          |
|                          | vendedor                  | 450          |
|                          | soldador                  | 500          |

**Interpretación:** El ingreso promedio de los pacientes es muy por debajo de la bolsa familiar lo cual significa que varios de ellos no lleven una alimentación correcta.



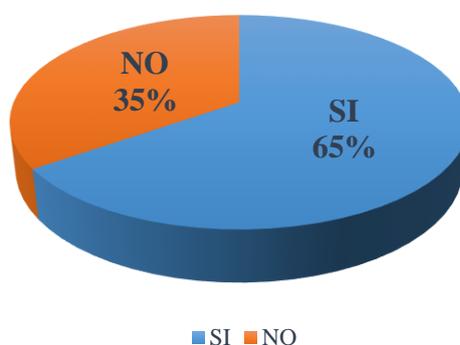
**Gráfico 2. Tipo de TB diagnosticada, en el Centro de Salud Baños del Inca, Puesto de Salud Santa Bárbara, Puesto de salud Otuzco y Puesto de Salud Namora, durante el periodo 2018 – 2021, Cajamarca.**

**Interpretación:** El gráfico 2, muestra que del 100 % de pacientes estudiados en el Centro de salud Baños del Inca, Puesto de Salud Santa Bárbara, Puesto de Salud Otuzco y Puesto de Salud Namora, durante el periodo 2018 – 2021, el 48 % fueron diagnosticados con TB pulmonar y el 52 % con TB extra pulmonar.



**Gráfico 3. Esquema de tratamiento recibido en los pacientes atendidos en el Centro de Salud Baños del Inca, Puesto de Salud Santa Bárbara, Puesto de Salud Otuzco y en el Puesto de Salud Namora, durante el periodo 2018 – 2021.**

**Interpretacion:** En el gráfico 3, se observa que, el 99,9% de pacientes recibieron el esquema de tratamiento de fase 1 que consiste en isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol por 2 meses; sin embargo, solo el 0,1% de pacientes cumplieron el esquema de segunda fase que consiste en isoniacida y rifampicina por 4 meses.



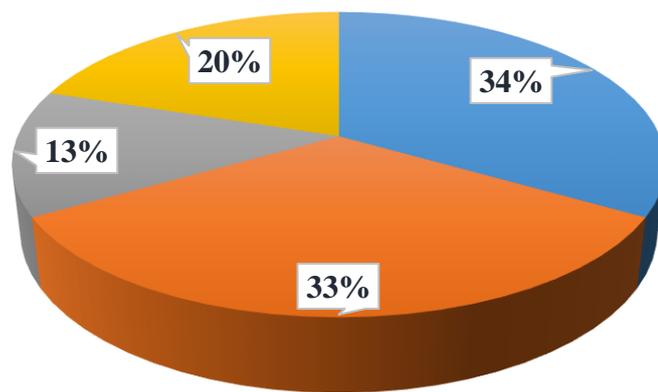
**Gráfico 4. Presencia de RAFA en los pacientes atendidos en el Centro de Salud Baños del Inca, Puesto de Salud Santa Bárbara, Puesto de Salud Otuzco y en el Puesto de Salud Namora, durante el periodo 2018 – 2021.**

**Interpretación:** En el gráfico 4, se aprecia que, del total de pacientes el 65% de pacientes con TB presentaron reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA) y el 35 % no presentaron.

**Tabla 5. Detección de RAFA por año en los pacientes perteneciente al Centro de Salud Baños del Inca, Puesto de Salud Santa Bárbara, Puesto de Salud Otuzco y en el Puesto de Salud Namora, durante el periodo 2018 – 2021.**

| ÍTEM         | CENTROS DE SALUD | RAFA POR AÑO |      |      |      | SUBTOTAL  |
|--------------|------------------|--------------|------|------|------|-----------|
|              |                  | 2018         | 2019 | 2020 | 2021 |           |
| 1            | Baños del Inca   | 3            | 2    | 1    | 1    | 7         |
| 2            | Santa Bárbara    | 1            | 1    | 1    | 0    | 3         |
| 3            | Otuzco           | 1            | 1    | 0    | 0    | 2         |
| 4            | Namora           | 1            | 0    | 1    | 1    | 3         |
| <b>TOTAL</b> |                  |              |      |      |      | <b>15</b> |

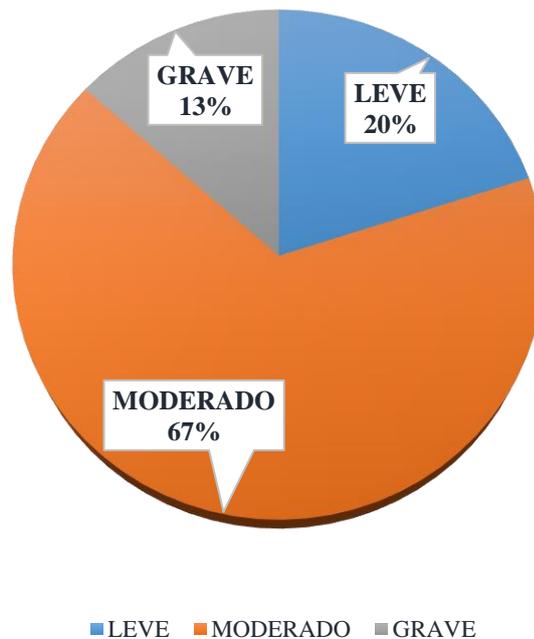
**Interpretación:** En la tabla 3 se aprecia que, del total de pacientes con RAFAs identificadas, 7 pertenecen al centro de salud Baños del Inca, 3 pertenecen al Puesto de Salud Santa Bárbara, 2 pertenecen a Puesto de Salud Otuzco y 3 pertenecen al Puesto de Salud Namora.



- Trastorno Gastro Intestinal
- Trastorno Gastro Intestinal y Trastorno en Piel y Tejido subcutáneo
- Trastorno en Piel y Tejido subcutáneo
- Trastornos Hepáticos y visión borrosa

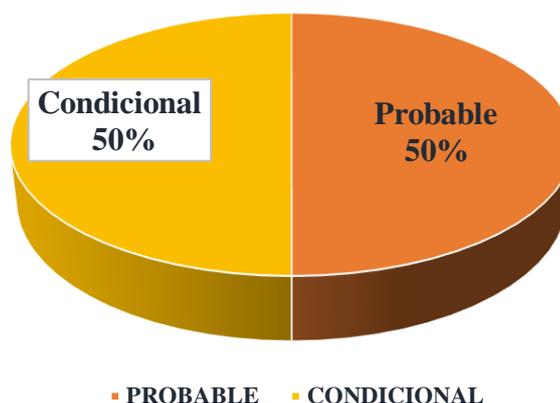
**Gráfico 5. Clasificación de las RAFA según órganos y sistemas, en el Centro de Salud Baños del Inca, Puesto de Salud de Santa Bárbara, Puesto de Salud Otuzco y Puesto de Salud Namora durante el periodo 2018 – 2021.**

**Interpretación:** En el gráfico 5 se muestra que el mayor porcentaje de las RAFA identificadas fueron trastornos gastrointestinales, seguido por RAFA simultáneas a nivel gastrointestinal, piel y tejido subcutáneo con un 33%, y el 20% y 13% correspondieron a RAFA a nivel hepático con visión borrosa y trastornos en piel y tejido subcutáneo, respectivamente.



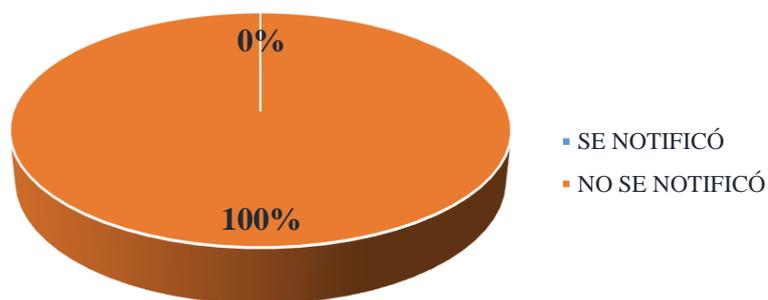
**Gráfico 6. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA) según su gravedad en pacientes identificados en el Centro de Salud Baños del Inca, Puesto de Salud de Santa Bárbara, Puesto de Salud Otuzco y Puesto de Salud Namora durante el periodo 2018 – 2021.**

**Interpretación:** El gráfico 6 muestra la gravedad de las reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA) identificada en los pacientes con tuberculosis en el Centro de Salud Baños del Inca, Puesto de Salud de Santa Bárbara, Puesto de Salud Otuzco y Puesto de Salud Namora durante el periodo 2018 – 2021, siendo el 20% leves, el 67% fueron moderados y el 13% fueron graves, identificación realizada según la Clasificación de la OMS.



**Gráfico 7. Clasificación de RAFA según causalidad en los pacientes con TB, en el Centro de Salud Baños del Inca, Puesto de Salud Santa Bárbara, Puesto de Salud Otuzco y en el Puesto de Salud Namora, durante el periodo 2018 – 2021.**

**Interpretación:** El gráfico 7 muestra que el 50% de las RAFA identificadas fueron condicionales y el 50% probables.



**Gráfico 8. Notificación de RAFA en el en el Centro de Salud Baños del Inca, Puesto de Salud Santa Bárbara, Puesto de Salud Otuzco y en el Puesto de Salud Namora, durante el periodo 2018 – 2021.**

**Interpretación:** El gráfico 8 muestra las RAFA notificadas, observándose que el 100 % de RAFA presentadas no fueron notificados a través del Formulario de notificación de sospecha de reacción adversa a un medicamento.

## V. DISCUSIÓN

Las reacciones adversas a fármacos antituberculosos son las respuestas perjudiciales y no deseadas de uno o diversos de los fármacos usados, para profilaxis, diagnóstico o procedimiento de la patología tuberculosa a dosis idóneas.

El Centro de Salud de Baños del Inca ubicado en el distrito del mismo nombre, en Cajamarca, tiene en su jurisdicción a los Puesto de Salud de Santa Bárbara, Otuzco y Namora, por lo tanto, la atención a los pacientes con TB se da en dichos puestos de salud, haciéndose el consolidado general en el Programa de Tuberculosis del Centro de Salud de Baños del Inca. Durante el periodo 2018 – 2021, se atendieron el 12% de pacientes con TB en el Centro de Salud de Baños del Inca, el 4% en el Puesto de Salud de Santa Bárbara y Puesto de Salud de Otuzco, y el 3% en el Puesto de Salud de Namora. Según **Datiko DG et al (48)**, la eficacia del programa nacional de tuberculosis depende de su capacidad para realizar una detección temprana de casos y brindar un tratamiento estándar. Los servicios de diagnóstico y tratamiento deben estar descentralizados y ser accesibles a la comunidad para buscar atención. El comportamiento de búsqueda de atención médica es el resultado de una interacción compleja entre la conciencia de la comunidad, el acceso y la disponibilidad de los servicios, el costo relacionado con la búsqueda de atención y factores socioculturales, incluidos el estigma y las creencias. Los factores que afectan el comportamiento de búsqueda de atención médica conducen a un retraso en la búsqueda de atención y, por lo tanto, aumentan la

transmisión de TB y la mortalidad, además de seguir siendo un desafío para el desempeño del programa de TB.

Se determinó que el 52% de pacientes con TB fueron hombres y el 48 % mujeres. **Miller P (50)** refiere que la notificación de la enfermedad de TB fue más común en hombres que en mujeres con un promedio de 1,8 casos notificados entre hombres por cada mujer a nivel mundial durante el 2017; las razones de la mayor prevalencia de TB en los hombres probablemente sean varios factores como mecanismos para una mayor susceptibilidad en los hombres. En la mayoría de los países, los hombres fuman más cigarrillos que las mujeres, y las tasas de tabaquismo per cápita explican aproximadamente un tercio de la variación en el sexo masculino a nivel de país en los informes de casos, quizás debido a la lesión pulmonar tóxica y la reducción de la función de las células inmunitarias los haga más susceptibles a la infección; a ello se suma el consumo de alcohol que también se identifica como un factor de riesgo para la enfermedad de TB, ya que puede tener efectos inmunosupresores. Sin embargo, en el presente estudio no se indagó sobre estos malos hábitos de vida, por lo que no se podría relacionar con el número de casos y esclarecerlos. Es probable también, que factores hormonales y fisiológicos desempeñen un papel en la determinación de la susceptibilidad específica del sexo a la tuberculosis.

En la investigación se encontró que los casos de TB por grupo etario durante el periodo 2018 – 2021 se distribuyó así: los de 10 a 20 años de edad con 17%, de 21 a 30 años de edad con 22%, de 31 a 40 años un 13%, de 41 a 50 años un 9%, de 51 a 60 años de edad el 17%, de 61 a 70 años de edad el 9%

y el 13% fueron pacientes de 71 a 80 años de edad, observándose mayor porcentaje en tres de los grupos etarios, de 10 a 20 años, de 21 a 30 y de 51 a 60 años. Estudios realizados por **Rafael E (51)**, **Monasterio G (52)** y **Castillo A (49)** se reportan datos similares, y **Pari D (53)** reporta un mayor porcentaje de TB en edades de 15 a 34 años; pero, aun así, permite establecer que la TB tiene mayor frecuencia de presentarse en pacientes que van de 10 a 60 años de edad, población que se considera activa laboralmente, lo que podría explicar la mayor exposición a factores de riesgo asociados a la enfermedad. Respecto al tipo de TB, se encontró que se atendieron durante el periodo 2018 – 2021, el 48 % de casos de TB pulmonar y el 52 % de TB extra pulmonar. Si bien es cierto, se habla más de TB pulmonar asumiéndose que la incidencia para este caso es alta; sin embargo, la TB no sólo ataca a los pulmones, si no puede establecerse en otros órganos y la investigación ha permitido identificar que se presentan en más del 50% (meníngea, osteoarticular, miliar). **Sunnetcioglu A (54)**, refiere una incidencia de TB extra pulmonar notablemente alta (59,4 %) en comparación con la TB pulmonar. Los sitios más comunes de afectación fueron los ganglios linfáticos, la pleura, el peritoneo y el hueso. Curiosamente, los hombres tenían más probabilidades de verse afectados por tuberculosis pulmonar y las mujeres eran más propensas a tuberculosis extrapulmonar.

De los pacientes con TB identificados el 99,9% recibieron el esquema de tratamiento de fase 1 que consiste en isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol por 2 meses; sin embargo, solo el 0,1% de pacientes cumplieron el esquema de segunda fase que consiste en isoniazida y rifampicina por 4 meses

(Gráfico 3). Al respecto **Valsalan R (55)**, menciona que la quimioterapia antituberculosa es muy eficaz en un paciente compatible. El fracaso del tratamiento y la aparición de resistencia a los medicamentos se deben al incumplimiento y falta de adherencia que solo puede superarse estableciendo un vínculo humano entre el paciente y personal de salud, para evitar las muertes de niños y adultos con esta enfermedad.

El tratamiento para la TB consiste en una fase inicial (isoniazida + rifampicina + pirazinamida + etambutol) y una fase de continuación (isoniazida + rifampicina) en las que se administran asociaciones de fármacos, incrementándose con ello la probabilidad de desarrollar una reacción adversa.

Se ha reportado que la incidencia total de manifestaciones adversas oscila entre el 2 y 3%, que conllevan al ajuste o cambio de la terapia antituberculosa.

En esta investigación el 65% de pacientes con TB presentaron reacciones adversas a fármacos antituberculosos (7 pacientes de Centro de Salud Baños del Inca, 3 del Puesto de Salud Santa Bárbara, 2 del Puesto de Salud Otuzco y 3 del Puesto de Salud Namora (Tabla 3). Las RAFA frecuentes fueron 34% trastornos gastrointestinales, 33% trastorno gastrointestinal, trastorno en la piel y tejido subcutáneo, 20% trastorno hepático y visión borrosa y el 13% fue trastorno en la piel y tejido subcutánea (Gráfico 5), con respecto a la severidad, se identificaron el 20% como leves, 67% moderadas y 13% graves (Gráfico 6). Estos resultados, podrían indicar que existe intolerancia a los medicamentos antituberculosos debido a los efectos secundarios que se están presentando, lo que explicaría la falta de adherencia de los pacientes para culminar el tratamiento de la TB, situación de salud que amerita tomar

acciones urgentes. Diversos estudios refieren que la mayor cantidad de RAFA se producen dentro del primer mes de iniciado el tratamiento, asociados a los fármacos usados en la fase inicial del tratamiento y que las manifestaciones más importantes y frecuentes son: hepatitis y reacciones alérgicas. La incidencia de efectos secundarios graves identificados en el presente estudio fue similar a las investigaciones de **Ayatollahi S (56)** que informó que, el 29,5% de los pacientes con tuberculosis presentaban reacciones menores y el 5,2 %, reacciones importantes. Por otro lado, **Taramián (57)** informó que el 27,3% de los pacientes con tuberculosis tenían más de una complicación. De los pacientes con complicaciones, el 48% padecía disfunción hepática, el 17% tenía complicaciones oculares, el 82% tenía efectos secundarios gastrointestinales y el 53% tenía efectos secundarios en la piel. Además, **Castillo A (48)**, **Sardon GA (58)**, **Fei CM (59)**, encontraron datos similares en sus investigaciones y **Díaz T (60)** reporta, además de una alta incidencia de RAFA a nivel gástrico, hepático y dermatológico, un mayor porcentaje de alteraciones renales. Los pacientes de este estudio, mayormente se encontraban en la fase I del tratamiento, y considerando que los medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis, especialmente los de primera línea, tienen entre sus reacciones más comunes las mencionadas anteriormente, podría tener relación el porcentaje, así como las RAFA identificadas. Se tiene por ejemplo que Isoniazida muestra como efectos adversos hepatitis, hipersensibilidad, neuritis óptica; rifampicina ocasiona hepatitis, hipersensibilidad, intolerancia digestiva; pirazinamida hepatitis

trastornos gastrointestinales, hipersensibilidad cutánea; etambutol hipersensibilidad; estreptomina hipersensibilidad, entre otras.

Según la causalidad, se tiene que 50% de las RAFA identificadas fueron condicionales y el 50% probables (Gráfico 7), identificándose además que el 100% de ellas no fueron notificadas (Gráfico 8), lo cual es lamentable. Como anteriormente se mencionó, uno de los factores asociados a la falta de adherencia al tratamiento de la TB, es la presencia de RAFA, por lo que es importante y necesaria una estrecha vigilancia y seguimiento de los pacientes que permita identificar precoz y oportunamente una reacción adversa de los medicamentos que conforman los distintos esquemas de tratamiento antituberculoso, con ello poder dar tratamiento oportuno. Ante la presencia de una RAFA se debe evaluar la severidad de ésta, así como evaluar el fármaco involucrado (relación de causalidad); la mayoría de los efectos adversos son fáciles de reconocer y los pacientes suelen expresar los efectos que experimentan. Sin embargo, es importante tener un método sistemático para entrevistar a los pacientes, ya que algunos pacientes pueden ser reticentes a informar incluso los efectos adversos graves. Otros pacientes pueden distraerse con un efecto adverso y olvidarse de contarle al profesional de salud. Así mismo, todos los profesionales de salud deben estar capacitados para evaluar a los pacientes regularmente en busca de síntomas de efectos adversos comunes. Y por parte de la política organizacional de los respectivos centros de salud, debe ponerse en marcha los sistemas de farmacovigilancia, a fin de que se establezcan protocolos de notificación de eventos adversos; en la medida que esto se haga, ayudará a establecer registros de RAM y otros

problemas relacionados a los medicamentos, no se debe olvidar que los medicamentos son investigados en condiciones en las que difieren la práctica clínica habitual de la duración de ensayos y población de estudio; la respuesta que tiene un organismo de un individuo en particular estará influenciada por su genética, su dieta, su cultura, a los que se suman las relacionadas a la fabricación del propio medicamento, la dosis, frecuencia e interacciones medicamentosas.

La aparición de RAM sigue siendo un importante problema de salud pública en todo el mundo, ya que se encuentra entre las diez principales causas de mortalidad. La identificación temprana y la prevención de la RAFA durante el tratamiento de la TB conducirán al uso racional de los medicamentos y a una reducción de la carga de la resistencia a los antimicrobianos. Una mejor adherencia dentro de la población objetivo asegurará que el monitoreo y la buena comunicación sobre los riesgos y beneficios brinden implicaciones favorables para las decisiones sobre la adquisición de medicamentos. El monitoreo de la seguridad de los medicamentos es, por lo tanto, un elemento vital y crucial de cualquier sistema de salud. Dado que el tratamiento de la TB se basa en una terapia multimedamentosa de larga duración, la aparición de una RAFA es inevitable. Por lo tanto, la notificación de RAM es esencial, ya que fortalecerá la evidencia, maximizará los beneficios y minimizará los riesgos.

Por ello, se considera que el aporte de esta investigación, ante los resultados encontrados, radica en dar la importancia de implementar y fortalecer los sistemas de farmacovigilancia dentro del Programa de Tuberculosis, ello

permitirá establecer estrategias que ayuden a prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente; permitirá también establecer estrategias en la seguridad y uso racional de medicamentos antituberculosos. Es evidente que en esta meta, se necesitará una coordinación efectiva de las muchas funciones diversas, incluida la recopilación de datos, el intercambio de datos entre diferentes unidades, análisis estadísticos complejos, comunicación efectiva y desarrollo de recursos humanos; pero todo ello en pro de mejorar la salud pública, pues es claro que la TB sigue siendo un problema mundial ante la alta incidencia de casos y una de las brechas, creemos con esta investigación es la debilidad de los seguimientos farmacoterapéuticos y la falta de práctica para hacer farmacovigilancia.

Las limitaciones encontradas en este estudio son los deficientes registros de pacientes que ha ocasionado que los resultados obtenidos claramente no sean representativos en todos los pacientes con TB. Otra limitación son las interacciones entre los fármacos antituberculosos y otros fármacos en pacientes con comorbilidad.

## VI. CONCLUSIONES

- Se identificaron las reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes atendidos en el Centro de Salud Baños del Inca, Puesto de Salud Santa Bárbara, Puesto de Salud Otuzco y en el Puesto de Salud Namora, durante el periodo de agosto 2018 a agosto 2021.
- En el centro de salud Baños del Inca, Puesto de Salud Santa Bárbara, Puesto de Salud Otuzco y en el Puesto de Salud Namora durante el periodo 2018 – 2021, el 52% fueron del sexo femenino y el 48% del sexo masculino; el 22% tenían edades entre 21 – 30 años, el 17% tenían edades entre 10 – 20 años y 51 – 60 años, el 13% tenían edades entre 31 – 40 años y 71 – 80 años y, por último, el 9% tenían edades entre 41 – 50 años y 61 – 70 años respectivamente.
- Los tipos de tuberculosis en pacientes atendidos en el Centro de Salud Baños del Inca, Puesto de Salud Santa Bárbara, Puesto de Salud Otuzco y en el Puesto de Salud Namora, durante el periodo de agosto 2018 a agosto 2021 fueron tuberculosis pulmonar (52%) y tuberculosis extrapulmonar (48%).
- Las reacciones adversas a fármacos antituberculosos que se presentaron en los pacientes atendidos e en el Centro de Salud Baños del Inca, Puesto de Salud Santa Bárbara, Puesto de Salud Otuzco y en el Puesto

de Salud Namora, durante el periodo de agosto 2018 a agosto 2021 fueron el 67% fueron moderados, el 20% leves y solo el 13% graves; y afectaron el sistema digestivo (34%), tegumentario (33%) y visual (20%).

- Las reacciones adversas a fármacos antituberculosos presentadas en los pacientes atendidos en el Centro de Salud Baños del Inca, Puesto de Salud Santa Bárbara, Puesto de Salud Otuzco y en el Puesto de Salud Namora, durante el periodo de agosto 2018 a agosto 2021 fueron condicionales (50%) y probables (50%).

## **VII. RECOMENDACIONES**

- Se recomienda al personal del Centro y Puestos de Salud en estudio que realicen farmacovigilancia, para poder determinar una RAFA precisa y poder ayudar al paciente para que lleve un mejor tratamiento.
- Usar el formato de notificación de sospecha de reacciones adversas al medicamento u otro material que ayude a identificar dichos problemas que lo padecen los pacientes con TB.
- Mejor comunicación médico – paciente y viceversa.

## VIII. LISTA DE REFERENCIAS

1. COFZ. Reacciones Adversas a Medicamentos y la importancia de notificarlas - Colegio Oficial Farmacéuticos de Zaragoza [Internet]. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza (COFZ). 2015 [citado 16 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://cofzaragoza.org/reacciones-adversas-a-medicamentos-y-la-importancia-de-notificarlas/>
2. Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions. Med Clin (Barc) [Internet]. 2020;154(5):178-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.08.007>
3. Who. Tuberculosis [Internet]. WHO. 2020 [citado 24 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
4. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas 2018. Washington DC; 2018.
5. Muñoz del Carpio-Toia A, Sánchez H, Vergès de López C, Sotomayor MA, López Dávila L, Sorokin P. Tuberculosis en América Latina y el Caribe: reflexiones desde la bioética. Pers y Bioética. 2018;22(2):331-57.
6. Alcívar-Solórzano LP, Arteaga-Intriago MÁ, Cando-Suviaga MA, Vences-Sornoza TP, Macías-Alcívar EM, Cevallos-Garay WA. Factores que inciden para la presencia de tuberculosis. Dominio las Ciencias. 2018;4(4):69-97.
7. Toledo G. Reacciones adversas en el tratamiento farmacológico en pacientes adolescentes con tuberculosis. Universidad de Guayaquil; 2019.

8. WHO. The End TB Strategy: Global strategy and targets for tuberculosis, prevention, care and control after 2015. Geneva, Switzerland: WHO; 2016.
9. Uplekar M, Weil D, Lonroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO's new end TB strategy. *Lancet*. 2015;385(9979):1799-801.
10. Congreso de la República. El Peruano - Aprueban modificación del Reglamento de la Ley N° 30287, Ley de Prevención y Control de la Tuberculosis en el Perú, aprobado por Decreto Supremo N° 021-2016-SA - DECRETO SUPREMO - N° 035-2016-SA - PODER EJECUTIVO - SALUD [Internet]. Jueves 28 de Julio. 2016 [citado 18 de agosto de 2021]. p. 176. Disponible en:  
<https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/aprueban-modificacion-del-reglamento-de-la-ley-n-30287-ley-decreto-supremo-n-035-2016-sa-1410176-10/>
11. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis in Peru: Epidemiological situation, progress and challenges for its control. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(2):299-310.
12. Quiroz-Ruiz HR, Sosa-Flores JL, Hernández-Palomino FN. Subregistro y exhaustividad de los sistemas de vigilancia de tuberculosis en una región del Perú: un análisis de captura-recaptura. *Cad Saude Publica*. 2021;37(6):e00276020.
13. Yujra S. Características de los pacientes referidos al servicio de neumología del Instituto Nacional de Tórax , que presentaron reacciones adversas a fármacos antituberculosos , gestiones 2016- 2017 y 2018. Universidad Mayor de San Andrés; 2021.

14. García-García Y, Camilo-Pantaleón E, Sánchez-Sánchez V. Reacciones adversas a los fármacos antituberculosis en pacientes de 0 a 18 años atendidos en la unidad de tuberculosis del Hospital Infantil Doctor Robert Reid Cabral, junio - diciembre 2017. República Dominicana. Cienc y Salud. 2019;3(2):43-8.
15. Mamani-Poma A. Reacción adversa a fármacos antituberculosos (RAFA). Una realidad en Bolivia. J Selva Andin Res Soc. 2018;9(1):62-3.
16. Camargo D, Gutiérrez M, Henao N, Ramiírez J, Zamudio V. Eventos asociados al uso del tratamiento farmacológico antituberculoso en adultos de un hospital de Bogotá D.C. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A; 2018.
17. Cheah MF, Zainal H, Hyder A rphan A. Evaluation of Adverse Reactions Induced by Anti-tuberculosis Drugs in Hospital Pulau Pinang. Malaysian J Med Sci. 2018;25(5):103-14.
18. Asmat E. Caracterización de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes de un Hospital de EsSalud de Lima, setiembre-diciembre 2019. 2021.
19. Romero K. Hipoalbuminemia como factor de riesgo para reacciones adversas a fármacos antituberculosos en el Hospital Belén de Trujillo. Universidad Privada Antenor Orrego; 2020.
20. Botton L. Reacciones adversas a Medicamentos Antituberculosos en Pacientes Hospitalizados en el Servicio de Neumología en el Hospital Nacional “ Dos De Mayo ” 2018. Universidad Norbert Wiener; 2019.

21. Hervias S. Incidencia y factores asociados a reacciones adversas a fármacos antituberculosos durante el tratamiento para tuberculosis sensible en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, año 2016. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Universidad Nacional de San Marcos; 2018.
22. Monasterio G. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes hospitalizados en el Hospital Santa Rosa - Piura en el periodo 2007 - 2014. Universidad Nacional de Piura; 2015.
23. Inca Z. Factores asociados al abandono del tratamiento antituberculosos de pacientes ambulatorios del hospital II Cajamarca, REd Asistencial Cajamarca - EsSalud, junio 2015-junio 2016. Universidad Nacional de Trujillo; 2015.
24. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis [Internet]. OPS. 2020 [citado 8 de agosto de 2021]. Disponible en:  
<https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis>
25. Bloom, Atun R, Cohen T, Dye C, Fraser H, Gomez GB, et al. Tuberculosis. En: Mundial BI de R y F/ B, editor. Principales enfermedades infecciosas [Internet]. 3°. Washington DC; 2017 [citado 8 de agosto de 2021].  
Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30212088/>
26. Kaufmann SHE, Bloom B, Brosch R, Cardona PJ, Dockrell H, Fritzell B, et al. Developing whole mycobacteria cell vaccines for tuberculosis: Workshop proceedings, Max Planck Institute for Infection Biology, Berlin, Germany, July 9, 2014. En: Vaccine [Internet]. 2015 [citado 8 de agosto de 2021]. p. 3047-55. Disponible en:  
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0264410X15003667?token=5AD>

5502962FC7D8134D3A0EFED4D5D85AAA5EA185BCC9B7B146A1EF  
DFED2EBCF22A607FDF74196CF75916572DB9EF450&originRegion=u  
s-east-1&originCreation=20210809020715

27. MINSA. Boletín Epidemiológico del Perú. Cent Nac Epidemiol Prevención y Control Enfermedades [Internet]. 2019 [citado 8 de agosto de 2021];28(SE 10):23. Disponible en: [www.dge.gob.p](http://www.dge.gob.p)
28. Golpe A, Lado F, Cabarcos A, Ferreiro M. Clínica de la tuberculosis . Med Integr. 2005;39(5):181-91.
29. Lozano JA. Tuberculosis. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. OFFARM. 2002;21(8):108-10.
30. Joshi R, Reingold AL, Menzies D, Pai M. Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: A systematic review. PLoS Med. diciembre de 2006;3(12):2376-91.
31. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 27 de octubre de 2016 [citado 8 de agosto de 2021];2(1):1-23. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrdp201676>
32. Mayo Clinic. Tuberculosis - Síntomas y causas [Internet]. Mayo Clinic. 2017 [citado 8 de agosto de 2021]. p. 1. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/tuberculosis/symptoms-causes/syc-20351250>
33. Lozano JA. Tuberculosis. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. Elsevier [Internet]. 2012 [citado 8 de agosto de 2021];21. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-tuberculosis->

patogenia-diagnostico-tratamiento-13035870

34. Tierney D, Nardell E. Tuberculosis extrapulmonar. Man MSD. 2007;30(SUPPL. 2):143-62.
35. Caminero Luna JA. Update on the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis. Rev Clin Esp [Internet]. 2016;216(2):76-84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.09.005>
36. Agudelo CA, Builes LN, Hernández M, Robledo J. Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis. Iatreia. 2008;21(3):321-32.
37. Sequeira M, Barrera L. Manual de actualización de la Baciloscopía. Org Andin Salud [Internet]. 2018;1:88p. Disponible en: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:DcXi19ne4g4J:https://www.paho.org/es/file/52181/download%3Ftoken%3DNYfr4uuA+%&cd=2&hl=es&ct=clnk&gl=ec>
38. Microbiologynote.com. Tinción de Ziehl Neelsen Principio, procedimiento, resultado [Internet]. [citado 11 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://microbiologynote.com/ziehl-neelsen-stain-principle-procedure-result/>
39. Delgado A. La prueba de tuberculina [Internet]. Sitio Argentino de Producción Animal. 2013 [citado 8 de agosto de 2021]. p. 1-67. Disponible en: <https://www.engormix.com/ganaderia-carne/articulos/prueba-tuberculina-t30502.htm>
40. Cudahy P, Shenoi S V. Diagnostics for pulmonary tuberculosis. Postgrad Med J. 2016;92(1086):187-93.
41. Calvo J, Rosique B. Tuberculosis. Diagnóstico y Tratamiento. En: Journal

- of Global Infectious Diseases. 2012. p. 487-97.
42. OMS. Tratamiento de la tuberculosis. Directrices para los Programas Nacionales. 2°. OMS, editor. Ginebra, Suiza: OMS; 1997. 81 p.
  43. Cox E, Laessig K. FDA Approval of Bedaquiline — The Benefit–Risk Balance for Drug-Resistant Tuberculosis. *New engla nd J.* 2014;371(8):689-91.
  44. Nebenzahl-Guimaraes H, Jacobson KR, Farhat MR, Murray MB. Systematic review of allelic exchange experiments aimed at identifying mutations that confer drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(2):331-42.
  45. Salamon H, Yamaguchi KD, Cirillo DM, Miotto P, Schito M, Posey J, et al. Integration of published information into a resistance-associated mutation database for *mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis.* 2015;211(Suppl 2):S50-7.
  46. Hameed HMA, Islam MM, Chhotaray C, Wang C, Liu Y, Tan Y, et al. Molecular targets related drug resistance mechanisms in MDR-, XDR-, and TDR-*Mycobacterium tuberculosis* strains. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8(114).
  47. Valsecia M. Farmacovigilancia y Mecanismos de Reacciones Adversas a Medicamentos. En: *Farmacología Médica [Internet] [Internet]*. 2000. p. 145-38. Disponible en:  
[https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/13\\_farmacovigi.pdf](https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/13_farmacovigi.pdf)
  48. Datiko DG, Jerene D, Suarez P. Retraso del paciente y del sistema de salud

entre los pacientes con TB en Etiopía: estudio transversal de método mixto a nivel nacional. BMC Salud Pública [Internet]. 2020 [citado el 14 de enero del 2022]; 20 (1): 1126. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-020-08967-0>.

49. Castillo-Nuñez A, Saravia-Arévalo AM. Factores de riesgo asociados al apareamiento de reacciones adversas a fármacos antituberculosos de primera línea referidos al Hospital Nacional General de Neumología y Medicina Familiar “Dr. José Antonio Saldaña” [Internet]. San Salvador: Universidad de El Salvador, 2016, [citado 14 de enero del 2022]. Disponible en: <http://ri.ues.edu.sv/id/eprint/16752/1/Factores%20asociados%20al%20apareamiento%20de%20Reacciones%20Adversas%20a%20farmacos%20antituberculosos%20de%20primer.pdf>.
50. Miller PB, Zalwango S, Galiwango R, Kakaire R, Sekandi J, Steinbaum L, et al. Asociación entre la tuberculosis en hombres y la estructura de la red social en Kampala, Uganda. BMC Infect Dis [Internet]. 2021 [citado el 14 de enero del 2021]; 21(1): 1023. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06475-z>.
51. Rafael-Horna EA. Reacciones adversas a fármacos en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente. [Internet]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo. 2014 [citado 14 de enero del 2021]. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/376>
52. Monasterio-Torres G. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes hospitalizados en el Hospital Santa Rosa Piura en el periodo

2007-2014. [Internet]. [Piura]: Universidad Nacional de Piura, 2015 [citado el 14 de enero del 2021]. Disponible en:

<http://repositorio.unp.edu.pe/handle/UNP/766>.

53. Pari-Atamari DH. Evaluación de las características de reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFAS) en pacientes hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa 2011-2012. [Internet]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María. 2013 [citado el 14 de enero del 2022]. Disponible en: <https://tesis.ucsm.edu.pe/repositorio/handle/UCSM/3933>.
54. Sunnetcioglu A, Sunnetcioglu M, Binici I, Baran AI, Karahocagil MK, Saydan MR. Análisis comparativo de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar de 411 casos. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2015 [citado el 14 de enero del 2021]; 14 (1): 34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12941-015-0092-2>
55. Valsalan R, Purushothaman R, Raveendran M, Zacharia B, Surendran S. Eficacia del régimen intermitente de corta duración del tratamiento directamente observado en la tuberculosis espinal. *Indio J Orthop* [Internet]. 2012 [citado el 14 de enero del 2022];46(2):138–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5413.93673>.
56. Ayatollahi S, Khavandegaran F. Prevalence of the side-effects of anti TB drugs in tubercular patients in Shiraz 2001-2002. *Armaghane-danesh* [Interent]. 2001 [citado el 14 de enero del 2022];9(33):53–62. Disponible en: <http://armaghanj.yums.ac.ir/article-1-858-en.pdf>.
57. Taramian S., Joukar F., Asgharnezhad M., Biabani A., Mansour GF Efectos

secundarios de los medicamentos antituberculosos de primera línea.

Revista de la Universidad de Ciencias Médicas de Guilan [Internet]. 2012

[citado el 14 de enero del 2021]; 85 :42–47. Disponible en:

<https://journal.gums.ac.ir/article-1-76-en.pdf>.

58. Sardón-Beltrán GA. Prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna, Perú, años 2013-2016 [Internet]. Tacna: Universidad Jorge Basadre Grohman, 2017 [citado el 14 de enero del 2022]. Disponible en: <http://repositorio.unjbg.edu.pe/handle/UNJBG/2319>.
59. Fei CM, Zainal H, Ali IAH. Evaluación de reacciones adversas inducidas por fármacos antituberculosos en el Hospital Pulau Pinang. La Revista Malaya de Ciencias Médicas [Internet] 2018 [citado el 14 de enero del 2022]; 25 (5), 103–114. Disponible en: 10.21315 / mjms2018.25.5.10.
60. Díaz-Covarrubias T. Reacciones adversas a los fármacos antituberculosis en pacientes con esquemas mixtos. Neumol. cir. torax [Internet]. 2016 Jun [el 14 de enero del 2022] ; 75( 2 ): 149-154. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0028-37462016000200149&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462016000200149&lng=es).

# ANEXOS

## ANEXO 1:

### DISTRIBUCIÓN DE CASOS DE TUBERCULOSIS SEGÚN MORBILIDAD

#### TOTAL, PERÚ 2019

| DEPARTAMENTOS | CASOS | %     |
|---------------|-------|-------|
| LIMA          | 23580 | 57,47 |
| CALLAO        | 2109  | 5,14  |
| LORETO        | 1991  | 4,85  |
| ICA           | 1616  | 3,94  |
| LAMBAYEQUE    | 1420  | 3,46  |
| UCAYALI       | 1366  | 3,33  |
| AREQUIPA      | 1250  | 3,05  |
| ANCASH        | 1028  | 2,51  |

|                       |              |             |
|-----------------------|--------------|-------------|
| JUNIN                 | 1001         | 2,44        |
| LA LIBERTAD           | 754          | 1,84        |
| CUSCO                 | 659          | 1,61        |
| TACNA                 | 659          | 1,61        |
| HUANUCO               | 630          | 1,54        |
| PUNO                  | 573          | 1,40        |
| MADRE DE DIOS         | 431          | 1,05        |
| SAN MARTIN            | 355          | 0,87        |
| <b>CAJAMARCA</b>      | <b>312</b>   | <b>0,76</b> |
| MOQUEGUA              | 296          | 0,72        |
| PIURA                 | 249          | 0,61        |
| AYACUCHO              | 178          | 0,43        |
| TUMBES                | 163          | 0,40        |
| APURIMAC              | 154          | 0,38        |
| HUANCAVELIZA AMAZONAS | 99           | 0,24        |
| PASCO                 | 88           | 0,21        |
|                       | 71           | 0,17        |
| <b>PERÚ</b>           | <b>41032</b> |             |

**Fuente:** MINSA. Boletín Epidemiológico del Perú. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. 2019; 28-SE10(27).

## ANEXO 2:

### TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO I

Duración 6 meses (82 dosis)

| Fases       | Duración           | Frecuencia      | Medicamento y dosis                      | Total por enfermo |
|-------------|--------------------|-----------------|--|-------------------|
| <b>1ra.</b> | 2 meses (50 dosis) | Diario, excepto | <b>Rifampicina</b> x 300mg<br>2 capsulas |                   |

|             |                     |                      |  |                       |
|-------------|---------------------|----------------------|--|-----------------------|
|             | domingos y feriados |                      | <b>Isoniacida</b> x 100mg 3 tabletas   | R x 300 mg =164 cp.   |
|             |                     |                      | <b>Piranzamida</b> x 500mg 3 tabletas  | H x 100 mg =1306 tab. |
|             |                     |                      | <b>Etambutol</b> x 400mg 3 tabletas    | Z x 500 mg =150 tab.  |
|             |                     |                      |  | E x 400 mg =150 tab.  |
| <b>2da.</b> | 4 meses (32 dosis)  | Dos veces por semana | <b>Rifampicina</b> x 300 mg 2 capsulas |                       |
|             |                     |                      | <b>Isoniacida</b> x 100 mg. 8 tabletas |                       |

**Leyenda:** Rifampicina (R), Isoniacida (H), Pirazinamida (Z), Etambutol (E), Estreptomycin (S).

**Fuente:** OMS. Tratamiento de la Tuberculosis. Directrices para los Programas Nacionales. 2da ed. Ginebra, Suiza: OMS. 1997(42)

### ANEXO 3:

#### TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO II

| Fases | Duración           | Frecuencia                          | Medicamento y dosis   | Total por enfermo      |
|-------|--------------------|-------------------------------------|---|------------------------|
| 1ra.  | 2 meses (50 dosis) | Diario, excepto domingos y feriados | Rifampicina x 300 mg. 2 capsulas<br>Isoniacina x 100 mg. 3 tabletas | R x 300 mg. = 230 cap. |
|       |                    |                                     | Piranzamida x 500 mg. 3 tabletas                                    |                        |

|                     |   |                         |  |   |
|---------------------|---|-------------------------|--|---|
|                     |   |                         | Etambutol x 400 mg. 3<br>tabletas  | H x100 mg.<br>=545 tab.<br>Z x 500 mg.<br>=225 tab. |
| 1 mes<br>(25 dosis) | Diario<br>excepto<br>domingos y<br>feriados |                         | Estreptomina x 1 g.<br>Rifampicina x 300 mg. 2<br>capsulas               | E x 400 mg. =<br>465 tab.<br>S x 1 g. = 50<br>amp.  |
|                     |   |                         | Isoniacida x 100 mg. 3<br>tabletas                                       |   |
|                     |   |                         | Piranzamida x 500 mg.<br>3 tabletas                                      |   |
| 2da.                | 5 meses<br>(40 dosis)                       | Dos veces<br>por semana | Etambutol x 400 mg. 3<br>tabletas<br>Rifampicina x 300 mg. 2<br>capsulas |   |
|                     |   |                         | Isoniacida x 100 mg. 8<br>tabletas                                       |   |
|                     |   |                         | Etambutol x 400 mg. 6<br>tabletas  |   |

**Fuente:** OMS. Tratamiento de la Tuberculosis. Directrices para los Programas Nacionales. 2da ed. Ginebra, Suiza: OMS. 1997(42)

#### ANEXO 4:

#### TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO III

| Fases | Duración              | Frecuencia                                | Medicamentos<br>Y dosis             | Total por<br>enfermo |
|-------|-----------------------|---|-------------------------------------|----------------------|
| 1ra.  | 2 meses<br>(50 dosis) | Diario, excepto<br>domingos y<br>feriados | Rifampicina x 300 mg.<br>2 capsulas |                      |

---

|      |               |                        |                           |
|------|---------------|------------------------|---------------------------|
|      |               | Isoniacida x 100 mg. 3 |                           |
|      |               | tabletas               | R x 300 mg.<br>= 148 cap. |
|      |               | Piranzamida x 500 mg.  | H x 100                   |
|      |               | 3 tabletas             | mg.= 342<br>tab.          |
| 2da. | Dos veces por | Rifampicina x 300 mg.  | Z x 500 mg.               |
|      | 3 meses       | 2 capsulas             | = 150 tab.                |
|      | (24 dosis)    |                        |                           |
|      |               | Isoniacida x 100 mg. 8 |                           |
|      |               | tabletas               |                           |

---

**Fuente:** OMS. Tratamiento de la Tuberculosis. Directrices para los Programas Nacionales. 2da ed. Ginebra, Suiza: OMS. 1997(42)

## ANEXO 5:

### SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN

**SOLICITAMOS FACILIDADES PARA REALIZAR  
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Señor:

**Dr. Wilson León Vilca**

**JEFE DE MICRO RED DE SALUD BAÑOS DEL INCA**

Presente.-

Leidy Roxana Sánchez Garay y Víctor Hugo Vásquez Rivasplata, naturales de Cajamarca, identificados con DNI N° 73872428 y 44736447, con domicilio legal en Jr. Apurímac N° 1182 y Psje San Antonio N° 242, respectivamente; ante Usted con respeto exponemos:

Que, somos bachilleres egresados de la Carrera Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo y que siendo requisito indispensable para optar el Título profesional la realización de una Tesis, deseamos desarrollar en el Centro de Salud que tan dignamente dirige, el trabajo de investigación intitulado: IDENTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL CENTRO DE SALUD BAÑOS DEL INCA – CAJAMARCA, AGOSTO 2020 – AGOSTO 2021.

Por lo cual recurrimos a Usted para solicitarle su valioso apoyo brindándonos las facilidades para acceder a las historias clínicas de los pacientes atendidos en el Programa de TBC y obtener los datos que permitan lograr los objetivos de la investigación, siempre con la prudencia y ética profesional respectiva; garantizamos además, la confidencialidad de la información que se recoja, que tendrán sólo fines académicos y al culminar dicha investigación un aporte al Centro de salud.

Agradeciendo desde ya su apoyo desinteresado.

Por todo lo expuesto es justicia que esperamos alcanzar.

Baños del Inca, del 2021

---

**Leidy Roxana Sánchez Garay**  
**Bachiller en Farmacia y Bioquímica**  
**UPAGU**

---

**Víctor Hugo Vásquez Rivasplata**  
**Bachiller en Farmacia y Bioquímica**  
**UPAGU**

## **ANEXO 6:**

### **FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**IDENTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL CENTRO DE SALUD BAÑOS DEL INCA – CAJAMARCA, AGOSTO 2020 – AGOSTO 2021.**

Nombre del investigador:..... Fecha:.....

ID del paciente:.....

## I. DATOS GENERALES

- 1.1. Edad: .....
- 1.2. Sexo: Masculino ( ) Femenino ( )
- 1.3. Procedencia:  
Zona urbana ( ) Zona urbano marginal ( ) Zona rural ( )
- 1.4. Grado de instrucción  
a) Sin estudios ( ) c) Secundaria ( )  
b) Primaria ( ) d) Superior ( )
- 1.5. Estado Civil  
a) Soltero ( ) d) Divorciado ( )  
b) Casado ( ) e) Conviviente ( )  
c) Viudo ( )
- 1.6. Ocupación  
a) Ama de casa ( ) c) Profesional Universitario ( )  
b) Estudiante ( ) d) Profesional Técnico ( )  
e) Otro, especifique.....
- 1.7. Ingreso económico (especifique):.....

## II. TUBERCULOSIS

- Pulmonar ( ) Extra pulmonar ( )

## IV. ESQUEMA DE TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO (Indique)

## V. REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFA):

- 5.1. Presencia de RAFA  
Si ( ) No ( )
- 5.2. Según órganos y sistemas  
a) Trastornos gastrointestinales ( )  
Especifique.....  
b) Trastornos hepato biliares ( )  
Especifique.....  
c) Trastornos en piel y tejido subcutáneo ( )  
Especifique.....  
d) Trastorno del sistema inmune ( )

Especifique.....

e) Otros ( )

Especifique.....

5.3. Según Gravedad

Leve ( ) Moderado ( ) Grave ( )

5.4. Según la evaluación de la causalidad

a) Definida ( )

b) Probable ( )

c) Posible ( )

d) Improbable ( )

e) Condicional ( )

f) No clasificable ( )

5.5. Medicamento sospechoso de la RAFA

a) Etambutol ( )

e) Isoniazida ( )

h) Rifampicina ( )

b) Amikacina ( )

f) Pirazinamida ( )

i) Levofloxacino ( )

c) Estreptomicina ( )

g) Cicloserina ( )

j) Imipenem ( )

d) Otro, especifique.....

5.6. Dosis del medicamento antituberculoso recibida hasta el momento de la RAFA

.....

5.7. Sobre la notificación de la sospecha de reacciones adversas:

Se notificó ( )

No se notificó ( )

5.8. Sobre el profesional de salud que notificó

Médico ( )

Enfermera ( )

Químico Farmacéutico ( )

Otro, especifique.....

5.9. Sobre la Frecuencia de la reacción adversa:

Se presentaba el malestar tras la administración de la medicación:

f) Siempre ( )

b) Casi siempre ( )

c) A veces ( )

5.10. Sobre el tratamiento de reacciones adversas:

a) Recibió tratamiento ( )

Especifique.....

b) No recibió tratamiento ( )

**VI. COMORBILIDADES:**

a) Diabetes mellitus ( )

b) Hipertensión arterial ( )

c) Otros, especifique:.....

**VII. CONSUMO DE OTRA MEDICACIÓN:**

a) AINEs ( )

b) Hipoglicemiantes orales ( )

c) Antihipertensivo ( )

d) Otros, especifique:.....

(\*)No se tomará el nombre del paciente para proteger su identidad. Para garantizar que los registros tienen una base real, se anotará el número de la historia clínica que sólo será conocido por el investigador, asignando un ID que ayude a evitar duplicidad de datos y que será añadido por el investigador.

## ANEXO 7:

### FICHA DE VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO

#### VALIDEZ DEL INSTRUMENTO POR JUICIO DE EXPERTOS

#### IDENTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL CENTRO DE SALUD BAÑOS DEL INCA – CAJAMARCA, AGOSTO 2018 – AGOSTO 2021.

**Indicaciones:** Señor (a) calificador se le pide colaboración para la validación de la Ficha de datos respecto a la “Identificación de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes atendidos en el Centro de Salud Baños del Inca – Cajamarca, agosto 2020 - agosto 2021”, de acuerdo a su criterio y experiencia profesional, denotando si cuenta o no cuenta con los requisitos mínimos de formación para su posterior aplicación.

**NOTA:** Considere el cuadro de puntuación para evaluar proporción de concordancia según los criterios que se le presenta:

| CUADRO DE PUNTUACIÓN |                        |
|----------------------|------------------------|
| 0,53 a menos         | Concordancia nula      |
| 0,54 a 0,59          | Concordancia baja      |
| 0,60 a 0,65          | Existe concordancia    |
| 0,66 a 0,71          | Mucha concordancia     |
| 0,72 a 0,99          | Concordancia excelente |
| 1,0                  | Concordancia perfecta  |

| CRITERIOS          | INDICADORES  | Proporción de concordancia |
|--------------------|--|----------------------------|
| 1. CLARIDAD        | El instrumento esta formulado con lenguajes apropiado  |                            |
| 2. OBJETIVO        | Está expresado en capacidades observables  |                            |
| 3. ACTUALIDAD      | El instrumento recoge la información que permite dar respuesta al problema de investigación, así como a la identificación del conocimiento de la variable de investigación |                            |
| 4. ORGANIZACIÓN    | Existe una organización lógica en el instrumento   |                            |
| 5. SUFICIENCIA     | Comprende los aspectos en cantidad y calidad con respecto a las variables de investigación   |                            |
| 6. INTENCIONALIDAD | Adecuado para valorar aspectos de las variables de investigación   |                            |

|                            |   |  |
|----------------------------|---|--|
| <b>7. CONSISTENCIA</b>     | Basada en aspectos teóricos de conocimiento, cuya secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento |  |
| <b>8. COHERENCIA</b>       | Existe coherencia entre los índice e indicadores y las dimensiones  |  |
| <b>9. METODOLOGÍA</b>      | La estrategia responde al propósito de la investigación   |  |
| <b>TOTAL</b>               |   |  |
| Es válido si $P \geq 0.60$ |   |  |

**Sugerencias:**.....

.....

**Identificación del experto:**

Nombres y Apellidos: \_\_\_\_\_

Grado Académico: \_\_\_\_\_

Cargo Actual: \_\_\_\_\_

Fecha de validación (día, mes y año): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Firma y Sello

**Muchas gracias por su valiosa contribución a la validación de este cuestionario.**

**ANEXO 7:**

**VALIDEZ DEL INSTRUMENTO POR JUICIO DE EXPERTOS**

## VALIDEZ DEL INSTRUMENTO POR JUICIO DE EXPERTOS

### IDENTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL CENTRO DE SALUD BAÑOS DEL INCA – CAJAMARCA, AGOSTO 2020 – AGOSTO 2021.

**Indicaciones:** Señor (a) calificador se le pide colaboración para la validación de la Ficha de datos respecto a la “Identificación de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes atendidos en el Centro de Salud Baños del Inca – Cajamarca, agosto 2020 - agosto 2021”, de acuerdo a su criterio y experiencia profesional, denotando si cuenta o no cuenta con los requisitos mínimos de formación para su posterior aplicación.

**NOTA:** Considere el cuadro de puntuación para evaluar proporción de concordancia según los criterios que se le presenta:

| CUADRO DE PUNTUACIÓN |                        |
|----------------------|------------------------|
| 0,53 a menos         | Concordancia nula      |
| 0,54 a 0,59          | Concordancia baja      |
| 0,60 a 0,65          | Existe concordancia    |
| 0,66 a 0,71          | Mucha concordancia     |
| 0,72 a 0,99          | Concordancia excelente |
| 1,0                  | Concordancia perfecta  |

| CRITERIOS                  | INDICADORES  | Proporción de concordancia |
|----------------------------|--|----------------------------|
| 1. CLARIDAD                | El instrumento esta formulado con lenguajes apropiado  | 0.6                        |
| 2. OBJETIVO                | Está expresado en capacidades observables  | 0.8                        |
| 3. ACTUALIDAD              | El instrumento recoge la información que permite dar respuesta al problema de investigación, así como a la identificación del conocimiento de la variable de investigación | 0.7                        |
| 4. ORGANIZACIÓN            | Existe una organización lógica en el instrumento   | 0.8                        |
| 5. SUFICIENCIA             | Comprende los aspectos en cantidad y calidad con respecto a las variables de investigación   | 0.7                        |
| 6. INTENCIONALIDAD         | Adecuado para valorar aspectos de las variables de investigación   | 0.7                        |
| 7. CONSISTENCIA            | Basada en aspectos teóricos de conocimiento, cuya secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento  | 0.7                        |
| 8. COHERENCIA              | Existe coherencia entre los índice e indicadores y las dimensiones   | 0.6                        |
| 9. METODOLOGIA             | La estrategia responde al propósito de la investigación  | 0.7                        |
| <b>TOTAL</b>               |  | <b>0.7</b>                 |
| Es válido si $P \geq 0.60$ |  |                            |

Sugerencias:.....  
.....

**Identificación del experto:**

Nombres y Apellidos: Martha Adriana Sánchez Uceda

Grado Académico: Doctora en Administración de la Educación

Cargo Actual: Perito Químico Farmacéutico en IMLCF y asesor de tesis de pregrado y posgrado

Fecha de validación (día, mes y año): 17 de agosto de 2021



---

Firma y Sello

**Muchas gracias por su valiosa contribución a la validación de este cuestionario.**

## VALIDEZ DEL INSTRUMENTO POR JUICIO DE EXPERTOS

### IDENTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANITUBERCULOSOS EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL CENTRO DE SALUD BAÑOS DEL INCA – CAJAMARCA, AGOSTO 2020 – AGOSTO 2021.

**Indicaciones:** Señor (a) calificador se le pide colaboración para la validación de la Ficha de datos respecto a la “Identificación de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes atendidos en el Centro de Salud Baños del Inca – Cajamarca, agosto 2020 - agosto 2021”, de acuerdo a su criterio y experiencia profesional, denotando si cuenta o no cuenta con los requisitos mínimos de formación para su posterior aplicación.

**NOTA:** Considere el cuadro de puntuación para evaluar proporción de concordancia según los criterios que se le presenta:

| CUADRO DE PUNTUACIÓN |                        |
|----------------------|------------------------|
| 0,53 a menos         | Concordancia nula      |
| 0,54 a 0,59          | Concordancia baja      |
| 0,60 a 0,65          | Existe concordancia    |
| 0,66 a 0,71          | Mucha concordancia     |
| 0,72 a 0,99          | Concordancia excelente |
| 1,0                  | Concordancia perfecta  |

| CRITERIOS          | INDICADORES  | Proporción de concordancia |
|--------------------|--|----------------------------|
| 1. CLARIDAD        | El instrumento esta formulado con lenguajes apropiado  | 0.68                       |
| 2. OBJETIVO        | Está expresado en capacidades observables  | 0.68                       |
| 3. ACTUALIDAD      | El instrumento recoge la información que permite dar respuesta al problema de investigación, así como a la identificación del conocimiento de la variable de investigación | 0.68                       |
| 4. ORGANIZACIÓN    | Existe una organización lógica en el instrumento   | 0.68                       |
| 5. SUFICIENCIA     | Comprende los aspectos en cantidad y calidad con respecto a las variables de investigación   | 0.68                       |
| 6. INTENCIONALIDAD | Adecuado para valorar aspectos de las variables de investigación   | 0.68                       |
| 7. CONSISTENCIA    | Basada en aspectos teóricos de conocimiento, cuya secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento  | 0.68                       |
| 8. COHERENCIA      | Existe coherencia entre los índice e indicadores y las dimensiones   | 0.68                       |
| 9. METODOLOGIA     | La estrategia responde al propósito de la investigación  | 0.68                       |

|                            |       |      |
|----------------------------|-------|------|
|                            | TOTAL | 6.12 |
| Es válido si $P \geq 0.60$ |       | 0.68 |

Sugerencias:.....  
 .....

**Identificación del experto:**

Nombres y Apellidos: Yudith Gallardo Coronado

Grado Académico: Maestra en Farmacia y Bioquímica mención Farmacia Clínica

Cargo Actual: Docente de la Escuela de Farmacia y Bioquímica

Fecha de validación (día, mes y año): 20 de agosto de 2021

  
 \_\_\_\_\_  
 Yudith Gallardo Coronado  
 Químico Farmacéutico  
 C.Q.F.P. N° 13751

**Muchas gracias por su valiosa contribución a la validación de este cuestionario.**

## VALIDEZ DEL INSTRUMENTO POR JUICIO DE EXPERTOS

### IDENTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL CENTRO DE SALUD BAÑOS DEL INCA – CAJAMARCA, AGOSTO 2020 – AGOSTO 2021.

**Indicaciones:** Señor (a) calificador se le pide colaboración para la validación de la Ficha de datos respecto a la “Identificación de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes atendidos en el Centro de Salud Baños del Inca – Cajamarca, agosto 2020 - agosto 2021”, de acuerdo a su criterio y experiencia profesional, denotando si cuenta o no cuenta con los requisitos mínimos de formación para su posterior aplicación.

**NOTA:** Considere el cuadro de puntuación para evaluar proporción de concordancia según los criterios que se le presenta:

| CUADRO DE PUNTUACIÓN |                        |
|----------------------|------------------------|
| 0,53 a menos         | Concordancia nula      |
| 0,54 a 0,59          | Concordancia baja      |
| 0,60 a 0,65          | Existe concordancia    |
| 0,66 a 0,71          | Mucha concordancia     |
| 0,72 a 0,99          | Concordancia excelente |
| 1,0                  | Concordancia perfecta  |

| CRITERIOS          | INDICADORES  | Proporción de concordancia |
|--------------------|--|----------------------------|
| 1. CLARIDAD        | El instrumento esta formulado con lenguajes apropiado  | 0,65                       |
| 2. OBJETIVO        | Está expresado en capacidades observables  | 0,70                       |
| 3. ACTUALIDAD      | El instrumento recoge la información que permite dar respuesta al problema de investigación, así como a la identificación del conocimiento de la variable de investigación | 0,71                       |
| 4. ORGANIZACIÓN    | Existe una organización lógica en el instrumento   | 0,72                       |
| 5. SUFICIENCIA     | Comprende los aspectos en cantidad y calidad con respecto a las variables de investigación   | 0,70                       |
| 6. INTENCIONALIDAD | Adecuado para valorar aspectos de las variables de investigación   | 0,70                       |
| 7. CONSISTENCIA    | Basada en aspectos teóricos de conocimiento, cuya secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento  | 0,71                       |
| 8. COHERENCIA      | Existe coherencia entre los índice e indicadores y las dimensiones   | 0,71                       |
| 9. METODOLOGÍA     | La estrategia responde al propósito de la investigación  | 0,72                       |

|                            |  |
|----------------------------|--|
| TOTAL                      |  |
| Es válido si $P \geq 0.60$ |  |

**Sugerencias:**.....  
 .....

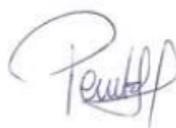
**Identificación del experto:**

Nombres y Apellidos: ENMA EDITH PEREZ CHAUCA

Grado Académico: MAGISTER EN INVESTIGACION, DESARROLLO E INNOVACION DE  
 MEDICAMENTOS

Cargo Actual: ESTUDIANTE DE POSGRADO

Fecha de validación (día, mes y año): 17-08-2021




---

ENMA EDITH PEREZ CHAUCA  
 N° Colegiatura: 13294

**Muchas gracias por su valiosa contribución a la validación de este cuestionario.**

## ANEXO 9:

### FICHA DE RESUMEN DE VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO

#### VALIDEZ FINAL DEL INSTRUMENTO (JUICIO DE EXPERTOS)

| CRITERIOS                 | INDICADORES  | A   | B    | C    | Total       | Proporción de Concordancia |
|---------------------------|--|-----|------|------|-------------|----------------------------|
| <b>1. CLARIDAD</b>        | Esta formulado con lenguaje apropiado.   | 0,6 | 0,68 | 0,65 | <b>0,64</b> | Mucha concordancia         |
| <b>2. OBJETIVO</b>        | Está expresado en capacidades observables.   | 0,8 | 0,68 | 0,70 | <b>0,72</b> | Concordancia excelente     |
| <b>3. ACTUALIDAD</b>      | El instrumento recoge la información que permite dar respuesta al problema de investigación, así como a la identificación del conocimiento de la variable de investigación | 0,7 | 0,68 | 0,71 | <b>0,69</b> | Mucha concordancia         |
| <b>4. ORGANIZACIÓN</b>    | Existe una organización lógica en el instrumento.  | 0,8 | 0,68 | 0,72 | <b>0,73</b> | Concordancia excelente     |
| <b>5. SUFICIENCIA</b>     | Comprende los aspectos en cantidad y calidad con respecto a las variables de investigación.  | 0,7 | 0,68 | 0,70 | <b>0,69</b> | Mucha concordancia         |
| <b>6. INTENCIONALIDAD</b> | Adecuado para valorar aspectos de las variables de investigación.  | 0,7 | 0,68 | 0,70 | <b>0,69</b> | Mucha concordancia         |
| <b>7. CONSISTENCIA</b>    | Basada en aspectos teóricos de conocimiento, cuya secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento  | 0,7 | 0,68 | 0,71 | <b>0,69</b> | Mucha concordancia         |
| <b>8. COHERENCIA</b>      | Existe coherencia entre los índices e indicadores y las dimensiones.   | 0,6 | 0,68 | 0,71 | <b>0,66</b> | Mucha concordancia         |
| <b>9. METODOLOGÍA</b>     | La estrategia responde al propósito de la investigación.   | 0,7 | 0,68 | 0,72 | <b>0,7</b>  | Mucha concordancia         |
| <b>Total</b>              |  | 0,7 | 0,68 | 0,70 |             |                            |
| <b>Promedio</b>           |  |     |      |      |             |                            |

| CÓDIGO   | JUECES O EXPERTOS                     |
|----------|---------------------------------------|
| <b>A</b> | DR. Q.F. MARTHA ADRIANA SÁNCHEZ UCEDA |
| <b>B</b> | MG. Q.F. YUDITH GALLARDO CORONADO     |
| <b>C</b> | MG. Q.F. ENMA EDITH PEREZ CHAUCA      |

| CUADRO DE PUNTUACIÓN |                        |
|----------------------|------------------------|
| 0,53 a menos         | Concordancia nula      |
| 0,54 a 0,59          | Concordancia baja      |
| 0,60 a 0,65          | Existe concordancia    |
| 0,66 a 0,71          | Mucha concordancia     |
| 0,72 a 0,99          | Concordancia excelente |
| 1,0                  | Concordancia perfecta  |

**ANEXO 10:**  
**FORMATO DE NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A**  
**MEDICAMENTOS (FICHA AMARILLA)**

DIGEMID - MINSA

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

**REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**  
**CONFIDENCIAL**

| DATOS DEL PACIENTE  |                                |
|---|--------------------------------|
| NOMBRE DEL PACIENTE .....   | HISTORIA CLINICA .....         |
| EDAD ..... SEXO: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> PESO ..... | ESTABLECIMIENTO DE SALUD ..... |

| PERSONA QUE NOTIFICA   |             |
|--|-------------|
| MEDICO <input type="checkbox"/> ODONTOLOGO <input type="checkbox"/> OBSTETRIZ <input type="checkbox"/> FARMACEUTICO <input type="checkbox"/> ENFERMERA <input type="checkbox"/> OTRO ..... |             |
| NOMBRE .....   | FECHA ..... |
| DIRECCION .....  |             |
| TELEFONO .....   |             |

**MEDICAMENTO(S) SOSPECHOSO(S)**

| NOMBRE COMERCIAL O<br>GENÉRICO | LABORATORIO | LOTE | DOSIS<br>DIARIA | VIA DE<br>ADMINISTR. | FECHA<br>INICIO | FECHA<br>FINAL |
|--------------------------------|-------------|------|-----------------|----------------------|-----------------|----------------|
|                                |             |      |                 |                      |                 |                |
| MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN      |             |      |                 |                      |                 |                |

**REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS**

| REACCIÓN ADVERSA | FECHA<br>INICIO | FECHA<br>FINAL | EVOLUCIÓN (mortal,<br>Se recuperó, continúa) |
|------------------|-----------------|----------------|--|
|                  |                 |                |  |
|                  |                 |                |  |

**OTROS MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN LOS ÚLTIMOS 3 MESES, INCLUYENDO AUTOMEDICACIÓN**

| NOMBRE COMERCIAL O<br>GENÉRICO | DOSIS<br>DIARIA | VIA DE<br>ADMINISTR. | FECHA<br>INICIO | FECHA<br>FINAL | INDICACIÓN<br>TERAPEÚTICA |
|--------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|----------------|---------------------------|
|                                |                 |                      |                 |                |                           |
|                                |                 |                      |                 |                |                           |

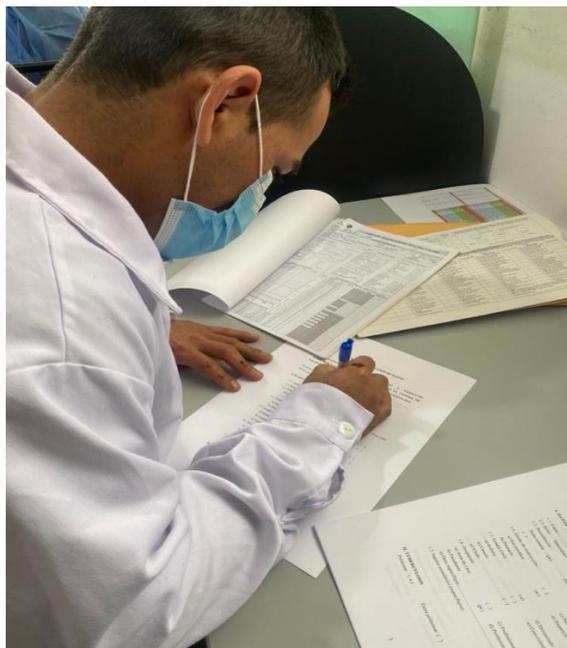
**OBSERVACIONES ADICIONALES RELEVANTES:**

|                         |
|-------------------------|
| .....<br>.....<br>..... |
|-------------------------|

**INSTRUCTIVO:**

1. La información de este reporte es absolutamente confidencial.
2. Se considera una reacción adversa a medicamento (RAM), la respuesta nociva y no intencional que ocurre a dosis normalmente utilizadas del medicamento con fines profilácticos, de diagnóstico, tratamiento o modificación de una función fisiológica.  
El abuso, la dependencia e interacciones pueden ser consideradas como RAM.
3. Notifique todas las RAM, principalmente las ocasionadas por medicamentos de reciente introducción en el mercado y las reacciones graves o raras.
4. Reporte como medicamento sospechoso el que considera que ha producido la RAM.
5. Si el medicamento en sospecha es genérico, no deje de mencionar el laboratorio fabricante.
6. Para casos de malformaciones congénitas notifique los fármacos tomados durante la gestación.
7. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que se solicita.
8. No deje de indicar su teléfono y dirección, para contactarnos con Ud. si es necesario.

**ANEXO 11**  
**EVIDENCIA DEL ESTUDIO**  
**Fotografías**



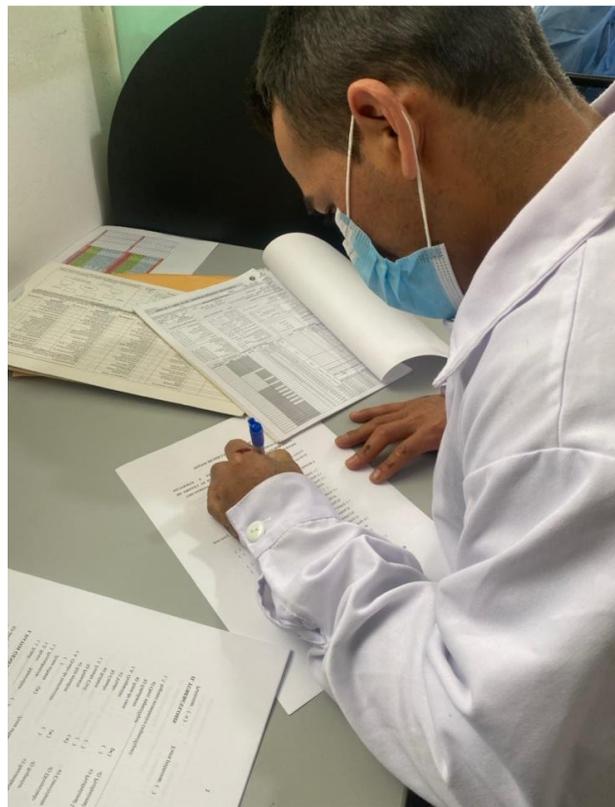
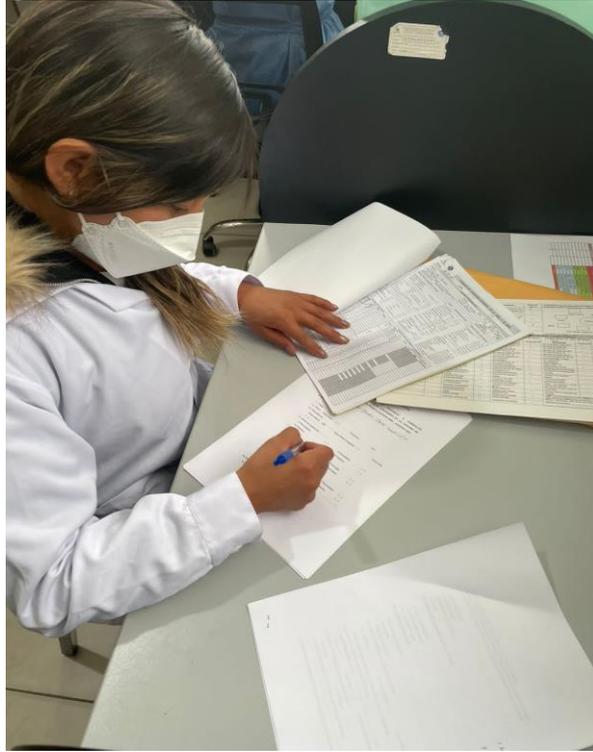
**Centro de salud Baños del Inca – Cajamarca.**



**Puesto de Salud Santa Bárbara – Baños del Inca – Cajamarca.**



**Puesto de Salud Namora – Baños del Inca – Cajamarca.**



**Puesto de Salud Otuzco – Baños del Inca – Cajamarca.**