

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



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**“VIH Y DIABETES MELLITUS COMO FACTORES DE RIESGO PARA REACCIONES
ADVERSAS A FARMACOTERAPIA ANTITUBERCULOSA”**

Área de Investigación:

Enfermedades infecciosas y tropicales

Autor:

Br. Renato Alejandro Cueva Gandullia

Jurado Evaluador:

Presidente: Fernández Gómez, Víctor Javier

Secretario: Cornejo Cruz, Marco Antonio

Vocal: Aliaga Díaz, Roger Marcilio

Asesor:

Correa Arangoitia Alejandro Eduardo

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9171-1091>

Trujillo – Perú

2021

Fecha de sustentación: 08/06/2021

DEDICATORIA

Dedico este presente trabajo a mis padres, Víctor y Teresa, por ser las columnas fundamentales que me sostuvieron desde siempre con su apoyo y amor incondicional.

A mis hermanos Víctor y Juan Carlos, quienes supieron guiarme y alentarme en momentos difíciles y así poder mejorar e ir siempre hacia adelante.

A cada miembro de mi familia, que supieron entender los momentos difíciles, acompañarme y dar su mano en muchas situaciones de adversidad.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres principalmente, son nada más ni menos mis seres más queridos y principales benefactores de importancia en mis circunstancias de ser humano, por depositar desde que tengo memoria su confianza en mí e inculcarme los valores básicos que hicieron posible poder afrontar esta etapa de mi vida con éxito.

A mis hermanos, por comprender siempre los sacrificios hechos durante este periodo y por darme la mano en todo lo que necesitaba para poder afrontar esta etapa sin grandes adversidades.

A los grandes compañeros, amigos, colegas que esta hermosa carrera me regaló, por hacer de este camino una experiencia extraordinaria que nunca borraré de mi corazón.

RESUMEN

El presente trabajo propuso como objetivo establecer si el VIH y la diabetes mellitus son factores de riesgo para reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa en pacientes atendidos en la Red de Salud Trujillo entre los años del 2015 al 2019. El diseño desarrollado fue de casos y controles, siendo la muestra de 127 pacientes con reacciones adversas a fármacos (RAFA) contra la tuberculosis y 508 pacientes con tuberculosis que no presentaron dichas reacciones. Se halló que el VIH estuvo presente en el 12.6% de pacientes que presentaron RAFA a la farmacoterapia antituberculosa y en el 2.0% de pacientes que no tuvieron dichas reacciones, encontrándose una $p=0.000$ y $ORa=8.84$ e $IC95\%$ 1.32 – 23.12; mientras la diabetes mellitus estuvo presente en el 6.3% de pacientes que presentaron RAFA en el tratamiento antituberculoso y en el 9.4% de pacientes que no tuvieron RAFA, sin significativas diferencias estadísticas con una $p=0.173$. la covariable etapa de edad adulto mayor obtuvo una $p=0.001$ y un $ORa= 2.04$ con su $IC95\%$ de 1.33 a 3.12. Se concluyó que el VIH y la edad en la etapa adulto mayor son factores de riesgo para RAFA en el tratamiento antituberculoso, en cambio la diabetes mellitus, el tabaquismo e hipertensión arterial no se asocian con dichas reacciones.

Palabras Clave: Reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa, VIH, Diabetes mellitus.

ABSTRACT

The present work proposed as aim to establish whether HIV and diabetes mellitus are risk factors for adverse reactions to antituberculous drug therapy in patients treated at the Trujillo Health Network between the years 2015 and 2019. The design developed was cases and controls, being the sample of 127 patients with adverse drug reactions (ADR) against tuberculosis and 508 patients with tuberculosis who did not present such reactions. It was found that HIV was present in 12.6% of patients who presented ADR to antituberculous drug therapy and in 2.0% of patients who did not have such reactions, finding a $p = 0.000$ and $ORa = 8.84$ and 95% CI 1.32 – 23.12; while diabetes mellitus was present in 6.3% of patients who presented ADR in antituberculous treatment and in 9.4% of patients who did not have ADR, without significant statistical differences with a $p = 0.173$. The covariate 'older adult age stage' obtained a $p = 0.001$ and an $ORa = 2.04$ with its 95% CI from 1.33 to 3.12. It was concluded that HIV and age in older adulthood are risk factors for ADR in anti-tuberculosis treatment, whereas diabetes mellitus, smoking and arterial hypertension are not associated with these reactions.

Key Words: Adverse reactions to antituberculous drug therapy, HIV, Diabetes mellitus

ÍNDICE DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
RESUMEN	iv
ABSTRACT	v
ÍNDICE DE CONTENIDOS	vi
ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS	vii
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Realidad Problemática.....	1
1.2. Formulación del problema	2
1.3. Objetivos de la investigación	2
1.4. Justificación del estudio	3
2. MARCO DE REFERENCIA	4
2.1. Antecedentes del estudio.....	4
2.2. Marco teórico.....	6
2.3. Marco conceptual	10
2.4. Hipótesis.....	11
2.5. Variables.....	11
3. METODOLOGÍA	14
3.1. Tipo y nivel de investigación	14
3.2. Población y muestra	14
3.3. Técnicas e instrumentos de investigación	16
3.4. Diseño de investigación	17
3.5. Principios Bioéticos	17
3.6. Procesamiento y análisis de datos	17
4. RESULTADOS	19
4.1. Análisis e interpretación de resultados.....	19
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	23
CONCLUSIONES	27
RECOMENDACIONES	28
REFERENCIAS	29
ANEXOS	36

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Estimación de riesgo para reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa en pacientes que presentan el VIH. Red de Salud Trujillo entre los años del 2015 al 2019	20
Tabla 2. Estimación de riesgo para reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa en pacientes que presentan la diabetes mellitus. Red de Salud Trujillo entre los años del 2015 al 2019	21
Tabla 3. Asociación de covariables: edad, tabaquismo e hipertensión arterial con la presencia de reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa en pacientes atendidos en la Red de Salud Trujillo entre los años del 2015 al 2019	22
Tabla 4. Análisis multivariado de la asociación del VIH y etapa adulto con la presencia de reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa en pacientes atendidos en la Red de Salud Trujillo entre los años del 2015 al 2019	23
Tabla 5. Estimación de riesgo para reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa según tratamiento antirretroviral en pacientes que presentan el VIH. Red de Salud Trujillo entre los años del 2015 al 2019	38
Tabla 6. Estimación de riesgo para reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa según tipo de Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. Red de Salud Trujillo entre los años del 2015 al 2019.....	39
Tabla 7. Frecuencia de reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa según la fase del tratamiento. Red de Salud Trujillo entre los años del 2015 al 2019.....	40
Tabla 8. Frecuencia de reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa según semana del tratamiento. Red de Salud Trujillo entre los años del 2015 al 2019.....	41
Tabla 9. Frecuencia de reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa según tipo de reacción. Red de Salud Trujillo entre los años del 2015 al 2019.....	42
Tabla 10. Frecuencia de reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa según fármaco del tratamiento. Red de Salud Trujillo entre los años del 2015 al 2019.....	43

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Realidad Problemática

La incidencia de las reacciones adversas atribuibles a la farmacoterapia antituberculosa es preocupante especialmente si ocurren en los fármacos de primera línea afectando la adherencia antituberculosa que puede llegar a suspender el tratamiento.¹

En Centroamérica en el 2017 se reportaron la existencia de factores asociados que incrementarían la presencia de eventos adversos a los medicamentos contra la tuberculosis entre las que se hallaron ciertas enfermedades asociadas, tales como drogadicción, alcoholismo y epilepsia cuya presencia se sitúa entre 10 a 20%, también se mencionan otras patologías, aunque en menor presencia como la desnutrición, diabetes mellitus, anemia y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cuya presencia se situaba entre el 5 al 10%, conllevando a que cerca de la quinta parte de pacientes abandonen el tratamiento contra la tuberculosis.²

La frecuencia de reacciones adversas con medicamentos antituberculosos varía del 5% al 50%, y va a depender del factor de riesgo que la desencadena. Mayormente estas reacciones adversas son de intensidad leve a moderada, entre los fármacos causales más comunes se hallan principalmente la etionamida seguido de kanamicina y pirazinamida. Entre las alteraciones se describe las pruebas de función hepática alteradas (15%), seguida de vómitos y náuseas (13%) y dificultad auditiva (10%). Además, la kanamicina fue la droga causal más común retirada permanentemente debido a discapacidad.³

La tuberculosis (TB), la diabetes mellitus y la infección por VIH son condiciones de salud que interrelacionadas pueden asociarse con la alta morbilidad y mortalidad, especialmente en los países en desarrollo con alta prevalencia de tuberculosis. Se ha convertido en una preocupación emergente para los epidemiólogos y los programas de control de la tuberculosis y salud pública debido a las complejidades en su control y tratamiento.⁴

Uno de los pocos estudios que analizó la prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en los servicios de salud se realizó en la Región Tacna, donde dicha prevalencia se estimó en 6,6 %. En la región La Libertad, una investigación reciente reportó que en el año 2019 se evaluaron 175 casos nuevos de tuberculosis de los cuales 47 pacientes presentaron reacciones adversas a la farmacoterapia antituberculosa en la Red Trujillo.^{5,6}

El indicador de la cobertura en el tamizaje del VIH en individuos tuberculosos en el 2015 fue 79,6% a partir del cual es obligatorio. La proporción de individuos con TB/VIH a nivel nacional en el 2015 fue de 4.9%%, siendo mayor en la región Loreto con 9,4%, mientras que en La Libertad fue del 3%. En cuanto a los pacientes TB/diabéticos la prevalencia nacional en el 2015 se estimó en 5.9% mientras que en La Región La Libertad fue de 8.6%.⁷

Datos más actuales proporcionados por la Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis del Ministerio de salud muestran un aumento en progresivo de la prevalencia de coinfección tuberculosis/VIH del 2017 al 2019 de 2.5%, 4.5% y 5.8% respectivamente, mientras que la prevalencia de tuberculosis/DM en los mismos años fue de 6.5%, 12.2% y 13.9%.⁸

1.2. Formulación del problema

¿Son el VIH y la diabetes mellitus factores de riesgo para el desarrollo de reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa de esquema sensible en pacientes atendidos en la Red de Salud Trujillo entre los años del 2015 al 2019?

1.3. Objetivos de la investigación

Objetivo general:

Establecer si el VIH y la diabetes mellitus son factores de riesgo para reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa de esquema sensible en pacientes atendidos en la Red de Salud Trujillo entre los años del 2015 al 2019.

Objetivos específicos:

1. Comparar la proporción de VIH en pacientes que presentan reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa de esquema sensible y quienes no presentan dichas reacciones.
2. Comparar la proporción de diabetes mellitus en pacientes que presentan reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa de esquema sensible y quienes no presentan dichas reacciones.
3. Establecer el riesgo para reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa de esquema sensible en pacientes que presentan diabetes mellitus y VIH.
4. Determinar si las covariables: edad adulto mayor, hipertensión arterial y tabaquismo se asocian con la presencia de reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa de esquema sensible.

1.4. Justificación del estudio

El estudio de las reacciones adversas a medicamentos que reciben antibioticoterapia antituberculosa, incluyendo sus factores de riesgo, se ejecutará considerando que la tuberculosis es una afección transmisible y prevalente en Trujillo. La presencia de RAFAs limita y afecta la adherencia a la farmacoterapia incrementado las posibilidades de abandono y multidrogoresistencia.

Por consiguiente, la propuesta de esta investigación buscará identificar si es la diabetes mellitus considerada como una enfermedad que afecta a la población cada vez más joven y el VIH que mantiene su prevalencia en los últimos años, están ocasionado la aparición de más casos de RAFAs en pacientes tratados con antifímicos de primera línea. Los resultados contribuirán a conocer el impacto de las dos morbilidades en la presencia de RAFAs, de manera que se pueda implementar o mejorar los mecanismos estratégicos preventivos y tratar de reducir su incidencia, lo que ayudará de manera directa a disminuir el abandono del tratamiento antituberculoso, además de contribuir también a mejorar el conocimiento de esta enfermedad.

2. MARCO DE REFERENCIA

2.1. Antecedentes del estudio

Entre las investigaciones realizadas en los últimos años se menciona el realizado por Cheah MF et al. (Malasia, 2018), quienes publicaron un estudio que evaluó la incidencia y el impacto de las RAFAs en el tratamiento de la tuberculosis en el Hospital Pulau Pinang. Se llevó a cabo un estudio transversal a través de una revisión retrospectiva de historias clínicas de los pacientes ambulatorios. Se detectaron un total de 91 casos (36%), de los 210 pacientes inscritos en este estudio, las tres RAFAs más comunes detectadas fueron reacciones adversas cutáneas (21%), hepatitis inducida por medicamentos (7,1%) y trastornos gastrointestinales (4,8%). Entre los factores asociados se describieron el tabaquismo 29% ($p=0.052$), consumo de alcohol 28.6% ($p=0.441$), coinfección con VIH ($P=0.647$), otras comorbilidades 35.8% ($p=0.967$) y el uso concurrente de otros fármacos 37.4% ($p=0.607$). Concluyeron que a pesar que la incidencia de las RAFAs en este estudio fue alta, no se establecieron factores de riesgo, remarcando la importancia de detectar otros factores de riesgo antes de iniciar el tratamiento con medicamentos antituberculosos para su monitoreo.⁹

Han X et al. (China, 2017), evaluaron la incidencia de reacciones adversas a medicamentos con medicamentos antituberculosos, además de los factores asociados para desarrollarla en enfermos con tuberculosis previamente tratados en China. Todos los pacientes recibieron el régimen anti-TB de primera línea (2HREZS/6HRE) según lo recomendado por las directrices nacionales. Las evaluaciones clínicas y de laboratorio se realizaron una vez al mes. De los 354 participantes, 262 (74,0%) experimentaron algún tipo de RAFAs, la hepatotoxicidad fue de 6,2% y trastornos auditivos (4,8%). Las RAFAs se asociaron significativamente con la diabetes mellitus con un OR de 15.5 e IC 95% 2,07-115.87; sin embargo, el peso superior a 50 kg obtuvo un OR: 0,41 e IC95% 0,22-0,85, siendo un factor protector para la aparición de RAFAS. El bajo peso

corporal y la diabetes mellitus aumentaron el riesgo de aparición de RAFAs durante el tratamiento antituberculoso.¹⁰

Siddiqui A et al. (India, 2016), realizaron un estudio prospectivo en pacientes con tuberculosis en tres centros de atención primaria de salud en la región del sur de Delhi, India, para evaluar el efecto de la diabetes mellitus en la conversión del esputo, el resultado del tratamiento y las reacciones adversas a los medicamentos debidas al tratamiento antituberculoso. De los 316 pacientes, se constató que la prevalencia de diabetes mellitus era del 15,8%. En los pacientes tuberculosos la diabetes mellitus se presentó en el 17.7% de pacientes con RAFAs y en el 12% de pacientes tuberculosos sin RAFAs. La presencia de diabetes mellitus se asoció significativamente con el desarrollo de RAFA con un OR= 3.4 e IC 95%; 1.1–11.5, concluyéndose que la diabetes mellitus acrecienta la incidencia de RAFAs, influyendo en el efecto final de la terapéutica de los pacientes con tuberculosis.¹¹

Farazi A et al. (Irán, 2014), analizaron el consumo del tratamiento antituberculoso asociado con una mayor incidencia de reacciones adversas a los medicamentos. Este es un estudio retrospectivo en la provincia de Markazi en Irán. Se observó que la presencia de VIH en los enfermos con RAFA fue 5.6% y sin RAFA fue 1.1% con un OR 5.58 y un IC 95% 1.40–22.23 y su significancia de $p= 0.0323$. Adicionalmente se encontró que la edad mayor de 50 años incrementa el riesgo de RAFA con OR 1.99, IC95% (1.13–3.51). Se concluyó que la edad mayor a 50 años, el ser mujer, padecer de VIH y el tabaquismo aumentan la probabilidad de reacciones adversas a la farmacoterapia antituberculosa.¹²

En el escenario nacional, Hervias S. (Perú, 2018), evaluó la tasa de incidencia y riesgo para desarrollar RAFA para lo cual aplicaron un estudio de cohorte en un Hospital Nacional en Lima, donde evaluaron a 176 pacientes hallándose una tasa de incidencia de 10.2 casos por cada 100 pacientes. En el estudio de factores se halló que los niveles de hemoglobina altos disminuyen la probabilidad de RAFA lográndose un RR = 0.57 IC95% = 0.37 – 0.59; así mismo se hallaron factores de

riesgo como el VIH con un RR=2.64 (p=0.002); hepatitis B RR=5.48 (p=0.002). Mientras que la diabetes mellitus tuvo un RR=1.38 (p=0.65); consumo de drogas ilícitas RR=2.63 (p=0.14), consumo de alcohol RR= 0.762 (p = 0.62) no representaron riesgo para RAFA. Concluyendo que VIH es un factor asociado en el desarrollo de RAFA, como respuesta a condiciones clínicas previas que complican el pronóstico del tratamiento.¹³

2.2. Marco teórico

Las Reacciones adversas a drogas antituberculosas son aquellos efectos secundarios indeseados ni intencionados de un paciente a un fármaco antifímico que es suministrado con una dosificación adecuada para el tratamiento de la enfermedad tuberculosa.¹⁴

Se describe como medicamentos de primera línea antituberculosos, aquellos considerados de alto rendimiento contra la micobacteria y la presencia de un bajo porcentaje de efectos adversos en la farmacoterapia, se incluyen a la isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida.¹⁵

Entre los factores de riesgo en tuberculosos tratados con isoniazida y rifampicina en ausencia de enfermedades del hígado, se definieron la edad situada en la sexta década de vida como el punto de corte para las RAFAs, caracterizada por un incremento de las transaminasas. En el caso de la Hepatitis B y C, interacción de los fármacos administrados y la susceptibilidad del paciente incrementan las posibilidades de hepatotoxicidad, hay que tener en cuenta que en los infectados con hepatitis B al aumentar sus niveles de transaminasas o bilirrubina, puede ser producida por la ingesta de los fármacos o por la misma hepatitis. Se mencionan trastornos funcionales del riñón, VIH, uso de otros fármacos y otras comorbilidades como la gastritis, diabetes mellitus, desnutrición, hipertensión arterial entre otros.¹⁶

Referente a fisiopatología de las reacciones adversas a la farmacoterapia tuberculosa pueden ser de Tipo I (dosis dependiente): en la cual la intensidad de

la reacción adversa es proporcional a su dosificación, siendo prevenible, donde la enfermedad renal y hepática contribuyen a su aparición de toxicidad por alteración en el metabolismo y excreción. El Tipo II (dosis independiente): resultan comunes y asociado a lo susceptible del individuo originado por una variación farmacocinética o reacción por hipersensibilidad.¹⁷ En este último grupo los mecanismos pueden darse por reacciones idiosincrásicas que están mediada por el sistema inmunológico innato. Otros mecanismos planteados son: la hipótesis del hapteno, del metabolito reactivo, inflamógena, interacción medicamentosa, etc.^{18, 19}

Entre las reacciones adversas descritas tras la antibioticoterapia antituberculosa de primera línea se menciona; que la isoniazida se relacionó con la hepatitis medicamentosa, reacciones dérmicas y neuropatías periféricas. Tras el uso de la Rifampicina hay reacciones dérmicas, elevación de bilirrubinas y transaminasas, colestasis, hepatitis, anorexia, náuseas y vómitos. El etambutol presenta reacciones dermatológicas, neuritis periférica como retrobulbar. La pirazinamida ocasiona reacciones en la piel, hiperuricemia, mialgias, poliartalgias, náuseas y vómitos además de hepatitis.^{20, 21}

Uno de los factores mencionados es el Virus de la Inmunodeficiencia Humana caracterizada por infectar a las células pertenecientes al sistema inmunológico, modificando o eliminando su funcionalidad, contribuyendo al daño progresivo del referido sistema, llevándolo a una deficiencia de tipo inmunológico al no responder frente a una infección. En cuanto al SIDA corresponde a estadios más avanzados de la infección por VIH. Su transmisión se realiza mediante las relaciones coitales vaginales, anales u orales con un individuo portador de del virus del VIH, la transfusión sanguínea, el compartir jeringas, agujas u otros objetos punzantes que se hallan contaminados. También hay la transmisión de madre al hijo durante la gestación, parto, así como la lactancia. Se calcula que en el mundo a principios del 2017 hubo más de 37 millones de individuos infectados con el VIH y de ellos solo la mitad recibe antirretrovirales.^{22, 23}

Las reacciones adversas a los medicamentos se producen con mayor frecuencia entre los pacientes infectados por el VIH con tuberculosis que reciben tratamiento simultáneo del VIH y la tuberculosis que los pacientes no infectados por el VIH. Los perfiles comunes de toxicidad superpuesta incluyen toxicidad hepática, reacciones cutáneas, toxicidad renal y reacciones gastrointestinales. Los eventos adversos superpuestos comunes de los medicamentos antituberculosos de primera línea y los medicamentos antirretrovirales pueden ser complicadas y necesitan un tratamiento intensivo en algunos pacientes. Se ha evidenciado dicho efecto con los antituberculosos de primera línea y los fármacos antirretrovirales como nevirapine, efavirenz, y abacavir en reacciones dérmicas, mientras que para la hepatotoxicidad se involucra con la Nevirapine, efavirenz e inhibidores de la proteasa y en la falla renal se describe al Tenofovir.^{24, 25}

El padecimiento del VIH constituye un factor de riesgo independiente que adquiere significancia para desarrollar hepatotoxicidad y esto debido que a dichos individuos se les suministra múltiples fármacos para la infección primaria de VIH incluyendo las infecciones oportunistas, como la TBC, Hepatitis B e infección por Pneumocystis. La administración de diversos fármacos, la propia enfermedad y la susceptibilidad del huésped elevan el riesgo de hepatotoxicidad y RAFA.²⁶

Otro de los factores que se asocian es la diabetes mellitus la cual se origina por la progresiva pérdida de la secreción insulínica por parte de las células β del páncreas que se acompaña con frecuencia de resistencia a la hormona de la insulina.²⁷

Actualmente, en las personas a partir de la segunda década de vida la prevalencia de diabetes mellitus alcanza el 8,5% duplicando la prevalencia de hace 30 años, observándose un mayor aumento en naciones con ingresos económicos medianos y bajos. En el 2019 se publicó una revisión sistemática acerca de la prevalencia de diabetes en el Perú hallándose que el 7% de personas ≥ 25 años presentaba diabetes, con diferencias según zonas, en el área rural 1%, en los que

migraron de zonas rurales a urbanas 3%, y los que siempre radicaron en zonas urbanas 6,3%.^{28,29}

Para diagnosticar la diabetes mellitus se considera cualquiera de los criterios que se exponen: Glucemia en ayunas con valor similar o superior a 126 mg/dl, medidas en dos veces en un lapso no mayor a 72 horas, se tomó como ayuno a la no ingesta calórica al tiempo previo de 8 horas como mínimo. Glucemia obtenida de sangre venosa similar o superior a 200 mg/dl 120 minutos posterior a una dosis oral de 75gr. de glucosa anhidra. Finalmente, una toma de glicemia que se realizase en cualquier momento del día y cuya cifra sea similar o supere 200 mg/dL. En el escenario nacional no se sugiere, pero el dosaje de hemoglobina glucosilada también es tomado para diagnosticar la diabetes mellitus II, se establece como Hb A1C $\geq 6.5\%$.³⁰

La DM y ciertos fármacos hipoglicemiantes, los cuales están asociados a riesgo de daño renal o hepático y a irritación gastrointestinal, pueden superponerse a reacciones adversas producidas por fármacos antituberculosos. La aparición de la reacción adversa depende de las características de los pacientes y también de la medicación concomitante durante el tratamiento. Entre las razones de la mayor proporción de reacciones adversas a antituberculosos en pacientes diabéticos tenemos: reducción de la biodisponibilidad de fármacos, efectos inmunosupresores de la propia enfermedad, interacciones intermedicamentosas, entre otras. Todo esto aumenta el riesgo de muerte en estos pacientes al doble. Por lo tanto, es importante una evaluación para dilucidar los factores asociados con la reacción adversa de los medicamentos antituberculosos.³¹

2.3. Marco conceptual

Virus de la inmunodeficiencia humana. Virus caracterizado por infectar al conjunto de células pertenecientes al sistema inmunológico, modificando o eliminando su funcionalidad, contribuyendo al daño progresivo del referido sistema, llevándolo a una deficiencia de tipo inmunológico al no responder frente a una infección.³²

Diabetes Mellitus: Constituye una enfermedad metabólica caracterizada por un incremento crónico de la glicemia, debido bien por una insuficiente producción de insulina o por insuficiente acción hipoglucemiante de la misma. Para su diagnóstico se consideran uno de los siguientes: Glicemia ≥ 126 mg/dL post ayuno de al menos 8 horas, glicemia ≥ 200 tomado al azar si existen síntomas de hiperglicemia, glicemia ≥ 200 mg/dL tomado una hora después de carga oral de 75g de glucosa anhidra o hemoglobina A1C $\geq 6.5\%$.^{30, 33}

Reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa: Es un efecto nocivo, indeseado, inintencionada, de un paciente hacia un medicamento que es suministrado de forma adecuada, usado con una dosificación normal que son administradas para el tratamiento de la enfermedad tuberculosa.¹⁴

Edad adulto mayor. La edad es el lapso de vida desde que una persona nace hasta el momento en que se realiza el cálculo.³⁴. Mientras que la edad adulto mayor corresponde a tener 60 años de vida a más.

Hipertensión Arterial: determinada por el incremento sistémico de la tensión arterial tomando en cuenta criterios de la American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association estableciendo como normal presión sistólica; 120 y diastólica 80 mmHg, elevada (120-129 y < 80 mmHg), hipertensión grado 1 es 130-139 o 80-89 mmHg y grado 2 (≥ 140 o ≥ 90 mmHg).³⁵.

Tabaquismo: Es el consumo de tabaco de al menos un cigarrillo diario por espacio de seis meses³⁴

Esquema para Tuberculosis sensible: Es un esquema terapéutico contra la tuberculosis. Para el presente trabajo se incluirá el tratamiento sensible que incluye la isoniazida (H), Etambutol (E), Rifampicina (R) y Pirazinamida (Z), cuya nomenclatura es 2RHZE/4R₃H₃. Se debe considerar las pruebas de sensibilidad dentro de los primeros siete días para confirmarlo.²⁰

2.4. Hipótesis

Hi. - El VIH y la diabetes mellitus si son factores de riesgo para reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa de esquema sensible en pacientes atendidos en la Red de Salud Trujillo entre los años del 2015 al 2019.

Ho. - El VIH y la diabetes mellitus no son factores de riesgo para reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa de esquema sensible en pacientes atendidos en la Red de Salud Trujillo entre los años del 2015 al 2019.

2.5. Variables

Variables independientes: VIH
Diabetes mellitus

Variable dependiente: Reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa

Operacionalización de variables.

VARIABLES INDEPENDIENTES	TIPO	ESCALA	INDICADORES	ÍNDICES
Virus de la inmunodeficiencia humana	Cualitativa	Nominal	Historia clínica del paciente con TBC	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Diabetes mellitus	Cualitativa	Nominal	Historia clínica del paciente con TBC	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No

VARIABLE DEPENDIENTE Reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa	Cualitativa	Nominal	Historia clínica del paciente con TBC	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
COVARIABLES	TIPO	ESCALA	INDICADORES	ÍNDICES
Edad adulto mayor	Cualitativa	Nominal	Historia clínica del paciente con TBC	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Hipertensión arterial	Cualitativa	Nominal	Historia clínica del paciente con TBC	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Tabaquismo	Cualitativa	Nominal	Historia clínica del paciente con TBC	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No

Virus de la inmunodeficiencia humana. Esta enfermedad será detectada con la Prueba rápida Ag/Ac o. ELISA tercera generación y para su confirmación se usará la Inmunofluorescencia indirecta o Western Blot según disponibilidad del establecimiento de salud donde se detectó o refirió. Dicho dato se encuentra registrado en la Historia clínica .^{23, 24}

Diabetes Mellitus: la presente enfermedad está determinada según lo establecido por la Asociación Americana de Diabetes y reportado en el historial clínico con valores séricos de ≥ 126 mg/dL en ayunas, hiperglicemia de ≥ 200 mg/dL en cualquier momento del día o el test de tolerancia a la glucosa.^{30, 33} Dicho dato se encuentra registrado en la Historia clínica

Reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa: Esta respuesta nociva, se realizará solo con el tratamiento de primera línea y tratamiento sensible que incluye la isoniazida (H), Etambutol (E), Rifampicina (R) y Pirazinamida (Z), cuya nomenclatura será 2RHZE/4R3H3.²⁰ El dato se obtiene de la ficha de reporte de RAFAs del Ministerio de Salud en el documento sobre estrategia sanitaria de Control de la Tuberculosis del MINSa.

Edad adulto mayor es el lapso de vida de una persona que va desde los 60 años a más.³⁴ Esta variable se conseguirá de la historia clínica considerándose el momento del diagnóstico o ingreso al estudio y se tomará como años cumplidos.

Tabaquismo: Es el consumo de tabaco de al menos un cigarrillo diario por espacio de seis meses³⁴. El dato se obtendrá de la historia clínica del individuo con TBC

Hipertensión Arterial: Se tomará en cuenta criterios de la American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association estableciendo como normal presión sistólica; 120 y diastólica 80 mm Hg, elevada (120-129 y <80 mm Hg), e hipertensión grado 1 es 130-139 o 80-89 mm Hg y grado 2 (≥ 140 o ≥ 90 mm Hg).³⁵ El dato se obtendrá del historial clínico de la persona con TBC.

3. METODOLOGÍA

3.1. Tipo y nivel de investigación

Se planteó un estudio observacional retrospectivo cuyo diseño corresponde al de casos y controles.³⁶

3.2. Población y muestra

Población:

Se consideró 2708 Pacientes con Tuberculosis atendidos en la estrategia sanitaria TBC de los establecimientos de salud de la Red de Salud Trujillo durante el período enero del 2015 a diciembre del 2019.

Criterios de Selección:

- **Criterios de inclusión en casos:** Paciente que presentó al menos una reacción adversa al tratamiento contra la tuberculosis y con esquema sensible durante el tratamiento, edad superior de 15 años, de ambos sexos, procedente de la Provincia de Trujillo
- **Criterios de inclusión en controles:** Paciente que no reportó reacción adversa al tratamiento por tuberculosis de esquema sensible, se incluirá mayores de 15 años, de ambos sexos, procedente de la Provincia de Trujillo.

Criterios de Exclusión: Pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, obesidad, alcoholismo, anemia y datos incompletos en la historia necesarios para el desarrollo del estudio, que recibe tratamiento anticancerígeno. Con antecedente de reacción adversa a otros medicamentos.

Unidad de Análisis: Estuvo constituido por cada paciente tuberculoso atendido en los establecimientos de salud de la Red Trujillo en el período establecido que cumpla con los criterios de selección.

Unidad de muestreo: Historia clínica de datos de cada paciente tuberculoso atendido en los establecimientos de salud de la Red Trujillo en el período mencionado y que tuvo los datos requeridos

Muestra

Tamaño de muestra:

Para la delimitación del tamaño muestral se utilizó la fórmula establecida para las investigaciones de casos y controles ³⁷:

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

Dónde:

Z α = Nivel de significancia

Z β = Potencia

p1 = Proporción de los casos que se expusieron al factor de riesgo.

p2 = Proporción de los controles que se expusieron al factor de riesgo.

P= (p1+p2)/2

C= número de controles que se reclutará por un caso

Remplazando

Z α = 1.96

Z β = 0.84

p1 = 0.056 considerando el estudio de Farazi A. et al ¹²

p2 = 0.011 considerando el estudio de Farazi A, et al ¹²

P= (p1+p2)/2 =0.034

C= 4 n= 127

Se tomó en cuenta 127 pacientes con reacciones adversas a fármacos contra la tuberculosis y 508 pacientes con tuberculosis que no presenten dichas reacciones.

Muestreo

Fue de tipo aleatorio simple.

Además, para efecto de evitar sesgos de selección, cada caso fue pareado con sus 4 controles teniendo en cuenta que pertenecieron al mismo sexo, es decir si un caso es masculino sus correspondientes cuatro controles fueron masculinos, además pertenecieron al mismo distrito de procedencia.

3.3. Técnicas e instrumentos de investigación

La técnica a desarrollar fue el análisis de la base de datos solicitado a la estrategia sanitaria TBC de enfermos con tuberculosis que fueron atendidos en los establecimientos de Salud de la Red Trujillo.

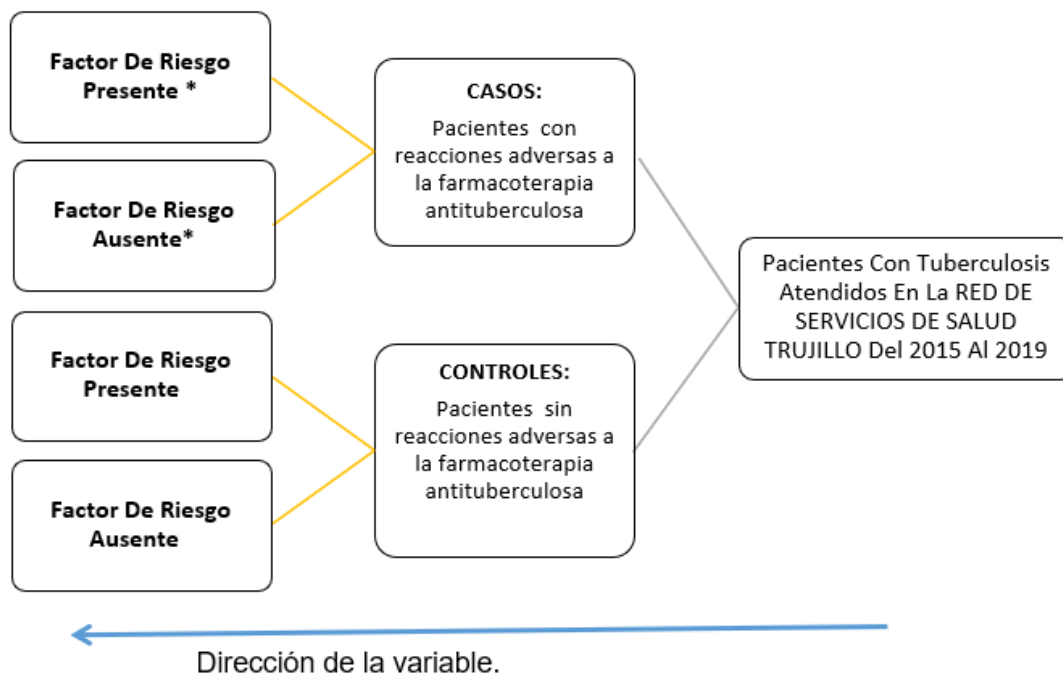
El instrumento consistió en una ficha de recolección de datos que incluyó información básica del paciente con tuberculosis, como el registro de la historia clínica y distrito de origen, además de las covariables de estudio: edad, hipertensión arterial, y tabaquismo

También se incluyó la presencia de las variables independientes como el virus de la inmunodeficiencia humana y la diabetes mellitus, finalmente las reacciones adversas a la farmacoterapia antituberculosa de primera línea.

Existieron algunas limitaciones en cuanto a la información, porque solo se revisó los datos registrados en la historia clínica de tuberculosis, donde muchas veces no se consigna datos específicos o detallados de tratamientos o exámenes de laboratorio de otras enfermedades de los pacientes, como el estadio de VIH así como su recuento de CD4, o nombre de los medicamentos antiretrovirales que recibió o que otros medicamentos puede estar recibiendo durante farmacoterapia antituberculosa.

3.4. Diseño de investigación

Es un estudio observacional retrospectivo cuyo diseño corresponde al de casos y controles.³⁶



* VIH y Diabetes mellitus

3.5. Principios Bioéticos

El estudio contará con la autorización del comité de Investigación y Ética de la Red de Salud Trujillo y de la Universidad Privada Antenor Orrego. Por ser un estudio de observacional de casos y controles en donde sólo se recolectarán datos clínicos de historias de los pacientes; se tomará en consideración la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15, 22 y 23)³⁸

3.6. Procesamiento y análisis de datos

Los datos que se recolectaron del historial clínico de pacientes tuberculosos que estuvieron consignados en las correspondientes fichas de recolección de datos y luego procesados mediante el paquete estadístico IBM-SPSS V 25.0.

Estadística Descriptiva:

Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias; los que luego fueron ingresados en cuadros de doble entrada.

Estadística Analítica:

Para llevar a cabo el análisis estadístico se aplicó la prueba Chi Cuadrado (X^2); las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ($p < 0.05$). También se consideró el análisis multivariado para determinar el odds ratio ajustado de las variables planteadas.³⁹

4. RESULTADOS

4.1. Análisis e interpretación de resultados

Tabla 1. Estimación de riesgo para reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa en pacientes que presentan el VIH. Red de Salud Trujillo entre los años del 2015 al 2019.

VIH	REACCIONES ADVERSAS A FARMACOTERAPIA ANTITUBERCULOSA				Chi cuadrado	Odds ratio IC95%
	SI	%	NO	%		
SI	16	12.6%	10	2.0%	$X^2=29.24$	OR=7.18
NO	111	87.4%	498	98.0%	P=0.000	3.17 – 16.24
TOTAL	127	100.0%	508	100.0%		

Fuente: Historia clínica de paciente de la estrategia sanitaria TBC Red de Salud Trujillo.

Tabla 2. Estimación de riesgo para reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa en pacientes que presentan la diabetes mellitus. Red de Salud Trujillo entre los años del 2015 al 2019.

DIABETES MELLITUS	REACCIONES ADVERSAS A FARMACOTERAPIA ANTITUBERCULOSA				Chi cuadrado	Odds ratio IC95%
	SI	%	NO	%		
SI	8	6.3%	48	9.4%	X ² =1.25	OR=0.64
NO	119	93.7%	460	90.6%	P=0.173	0.27- 1.40
TOTAL	127	100.0%	508	100.0%		

Fuente: Historia clínica de paciente de la estrategia sanitaria TBC Red de Salud Trujillo.

Tabla 3. Asociación de las covariables: edad adulto mayor, tabaquismo, e hipertensión arterial con la presencia de reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa en pacientes atendidos en la Red de Salud Trujillo entre los años del 2015 al 2019.

Covariable	REACCIONES ADVERSAS A FARMACOTERAPIA ANTITUBERCULOSA				P	OR	I.C. 95%
	SÍ	%	NO	%			
Adulto mayor	46	36.2%	110	24.8%	0.010	1.72	1.14 – 2.61
Tabaquismo	2	1.6%	25	4.9%	0.068	0.31	0.07 - 1.32
Hipertensión arterial	14	11.0%	43	8.5%	0.367	1.34	0.71 - 2.53

Fuente: Historia clínica de paciente de la estrategia sanitaria TBC Red de Salud Trujillo.

Tabla 4. Análisis multivariado de la asociación del VIH y etapa adulto con la presencia de reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa en pacientes atendidos en la Red de Salud Trujillo entre los años del 2015 al 2019.

REACCIONES ADVERSAS A FARMACOTERAPIA ANTITUBERCULOSA				
Factor de Riesgo	Wald	Nivel de significancia	ORa	IC95%
VIH	26.39	P=0.000	8.84	1.32 – 23.12
Adulto mayor	10.64	p=0.001	2.04	1.33 – 3.12

Fuente: Historia clínica de paciente de la estrategia sanitaria TBC Red de Salud Trujillo.

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Al analizar los resultados descritos en la Tabla 1 se visualiza que el VIH estuvo presente en el 12.6% de pacientes que presentaron reacciones adversas a la farmacoterapia antituberculosa y en el 2.0% de pacientes que no tuvieron dichas reacciones, encontrándose diferencias estadísticas significativas con una $p=0.000$ y un $OR=7.18$ con $IC95\%$ de 3.17 hasta 16.24, interpretándose que el VIH incrementa en siete veces más el riesgo de presentar reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa.

Al comparar con investigaciones previas, se halló similitud en cuanto a que el VIH representa un factor que incrementa las posibilidades de RAFAs. Farazi A et al.¹² en Irán, encontró que la presencia de VIH en los enfermos con RAFAs fue 5.6% y sin RAFAs fue 1.1% con un OR 5.58. En el escenario nacional, Hervias S.¹³ halló que el VIH es un factor de riesgo para RAFAs con un $RR=2.64$ ($p=0.002$).

La aparición de casos de RAFAs en la terapia antituberculosa en pacientes con VIH son una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Los individuos con VIH son cien veces más susceptibles de tener reacciones adversas a los medicamentos que la población general y cuanto es mayor la inmunodeficiencia el riesgo de RAFA es más alto. En Etiopia se estima que un 10% de hospitalizaciones en pacientes con VIH/TB se deben a RAFAs y de estos un 13% termina en muerte.^{40,41}

Si bien los mecanismos de la producción de RAFAs en pacientes con VIH no son del todo claras, se ha observado que muchas se producen por hipersensibilidad retardada. Existe una marcada activación inmunológica por aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias IP-20, MIG (moléculas inducidas por interferón gamma), TNF- α , IL-6 e IFN- α que inducen una desregulación del HLA de las células presentadoras de antígenos. También ocurre una depleción de células T regs CD4+ CD28 y aumento de células T CD8 citotóxicas, hay mayor

susceptibilidad al estrés oxidativo por aumento de especies reactivas de oxígeno y disminución de la producción de glutatión. Esto sumado a la polifarmacia y riesgo genético propio del paciente condicionan un medio propicio para la aparición de RAFAs.⁴¹

En el anexo 2 en la tabla 5 se incluyó el resultado del análisis en la cual aquellos que recibieron tratamiento antirretroviral presentaron hasta dieciséis veces más riesgo de tener reacciones adversas a los medicamentos en comparación con aquellos que aún no lo recibieron.

Entre las investigaciones que coinciden con los resultados del presente estudio está el de Masuka J et al, al describir que la coadministración de medicamentos antirretrovirales y antituberculosos se asoció con una mayor frecuencia de lesión hepática inducida por fármacos y neuropatía periférica.⁴² Por su parte Sadiq S. et al encontró que la frecuencia de RAFAs en pacientes con TB/VIH que recibían TARGA fue 55.8% frente a pacientes que no la recibían 0.36% ($p < 0,001$) confirmando que la adición de fármacos antirretrovirales para el VIH incrementa las posibilidades de reacciones adversas.⁴³

En el anexo 4 en la tabla 7 se observa que el 97.6% de RAFAs se presentaron en la primera fase del esquema de primera línea, lo cual coincide con la bibliografía revisada. Por su parte Michael O, et al mencionó que la presencia de efectos adversos es mayor cuando se combinan los tratamientos de VIH y TB, los mismos que ocurren durante la primera semana del tratamiento.⁴⁰

Referente a los resultados descritos en el Tabla 2 se logra apreciar que la diabetes mellitus estuvo presente en el 6.3% de pacientes que presentaron reacciones adversas a la farmacoterapia antituberculosa y en el 9.4% de pacientes que no tuvieron dichas reacciones, no encontrándose significativas diferencias estadísticas con una $p=0.173$ y un $OR=0.64$ con $IC95\%$ de 0.27 hasta 1.40, interpretándose que la diabetes mellitus no representa factor de riesgo ni

protección para la presencia de reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa.

Investigaciones anteriores señalan resultados similares como el de Hervias S.¹³ en Perú al señalar que la diabetes mellitus no representaba factor de riesgo para el RAFAs en pacientes tuberculosos. Otros estudios reportaron asociación entre la diabetes mellitus y las RAFAs como el de Han X et al.¹⁰ en China que halló un OR=15.5 y el de Siddiqui A et al.¹¹ en la India que halló un OR=3.4.

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada por un trasfondo patogénico de inflamación crónica. La hiperglucemia y los productos finales de glicación avanzada, resultado de un control deficiente de la diabetes mellitus que conlleva a un estrés oxidativo y disfunción mitocondrial, estos mecanismos son la base para la aparición de las complicaciones diabéticas, afectando especialmente al sistema cardiovascular y neurológico, también se ha asociado al cambio de grasa y fibrosis del hígado diabético y a la nefropatía diabética. Así, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial son responsables de la neurotoxicidad y hepatotoxicidad inducida por isoniazida en modelos de ratas. A su vez influye también en la toxicidad inducida por pirazinamida, aminoglicósidos y fluoroquinolonas incrementando el riesgo de RAFAs. Por consiguiente, un mal control diabético y la presencia de complicaciones diabéticas implica un mayor riesgo de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos.⁴⁴

En la Tabla 3 se observa asociación de ciertas covariables con la presencia de reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa, encontrándose asociación entre la etapa de vida adulto mayor a RAFAs. La etapa de edad adulto mayor caracterizó al 36.2% de pacientes con reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa y al 24.8% de pacientes sin dicho tipo de reacciones adversas hallándose diferencias estadísticas al tener una $p=0.010$ y un OR= 1.72 con su IC95% de 1.14 a 2.61. En cuanto al resto de covariables como el tabaquismo e hipertensión arterial no constituyeron factores de riesgo ni de protección para el desarrollo de RAFA al encontrarse una $p>0.05$.

Entre los estudios que indican que la edad incrementa las posibilidades de RAFAs en el tratamiento antituberculoso está el de Farazi A et al.¹² que encontró que la edad mayor de 50 años incrementa el riesgo de RAFA con OR=1.99, IC95% (1.13–3.51). El estudio de Oliveira L et al.⁴⁵ en Brasil realizó un metaanálisis donde describe que en tres estudios la edad adulta mayor es factor de riesgo de RAFAs, debido especialmente a la existencia de hepatotoxicidad en dichos pacientes.

La edad adulto mayor puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de RAFAs. Si bien la edad cronológica puede no ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de reacciones adversas a medicamentos, se ha informado que factores dependientes de la edad, como la polifarmacia, múltiples enfermedades y cambios en la farmacocinética y la farmacodinamia ocasionados por el envejecimiento conlleva al desarrollo de RAFAs. Estas reacciones son más probables a edades más avanzadas, especialmente a nivel hepático, debido a una reducción significativa en la tasa de aclaramiento de fármacos metabolizados por la enzima citocromo P450, cambios en la distribución del flujo sanguíneo hepático y otros factores que afectan la función del hígado.^{40, 46}

En la Tabla 4 tras aplicar el análisis multivariado se halló que tanto el VIH y etapa adulta mayor representan factores de riesgo para la presencia de RAFA entre los pacientes con Tuberculosis, confirmando que ambos factores son independientes en el desarrollo de RAFA.

Es importante agregar que entre las características de los pacientes en quienes se registraron casos RAFAs se halló que el 75% de los casos se reportaron en la primera semana de tratamiento y un 10.2% en la segunda semana, el resto de casos (14.8%) se registraron entre la tercera y novena semana de tratamiento (Tabla 8; anexo 5). En cuanto al tipo de reacciones, las más frecuentes fueron: 27.6%, 19.7% cutáneas y 17.6% digestivas (Tabla 9; anexo 6). Entre los fármacos a quienes se atribuye el origen de las RAFAs se describe a la Pirazinamida con 35.4%, seguida de la isoniazida con 18.9% y la rifampicina con 12.6% como los más frecuentes (Tabla 10, anexo 7).

CONCLUSIONES

1. La proporción de VIH en pacientes que presentan reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa fue 12.6% y en quienes no presentaron dichas reacciones fue 2.0 %.
2. La proporción de diabetes mellitus en pacientes que presentan reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa fue 6.3% y quienes no presentaron dichas reacciones fue 9.4%.
3. El VIH es un factor de riesgo para reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa especialmente en aquellos que reciben tratamiento antirretroviral, mientras que la diabetes mellitus no es factor de riesgo.
4. La covariables edad adulto mayor se asocia con la presencia de reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa, en cambio el tabaquismo e hipertensión arterial no se asociaron con la presencia de reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa.

RECOMENDACIONES

- Difundir los resultados del presente estudio entre los proveedores de servicios de salud de la estrategia sanitaria de TBC con el propósito de realizar la consejería acerca de la presencia de posibles reacciones adversas a los medicamentos contra la tuberculosis especialmente en los pacientes con VIH o pertenezcan al rango de edad adulto mayor.
- Ampliar el estudio al impacto que tienen los factores de riesgo estudiados en el presente estudio, para la presencia de las reacciones adversas a los medicamentos contra la tuberculosis multidrogorresistente (TB- MDR)

REFERENCIAS

1. Díaz T, Laniado R. Reacciones adversas a los fármacos antituberculosos en pacientes con esquemas mixtos. *Neumol Cir Torax* [Internet], 2016; 75(2):149-154. Disponible desde: <http://www.scielo.org.mx/pdf/nct/v75n2/0028-3746-nct-75-02-00149.pdf>
2. Castillo A, Saravia D. Factores de riesgo asociados al aparecimiento de reacciones adversas a fármacos antituberculosos de primera línea referidos al Hospital Nacional General de Neumología y Medicina Familiar "Dr. José Antonio Saldaña", 2016. [Tesis Doctoral] San Salvador, El Salvador: Universidad de El Salvador; 2017. Disponible desde: <http://ri.ues.edu.sv/id/eprint/16752/1/Factores%20asociados%20al%20aparecimiento%20de%20Reacciones%20Adversas%20%20a%20farmacos%20antituberculosos%20de%20primer.pdf>
3. Amin S, Mishra V, Mira D, Rajesh S. Pattern of Adverse Drug Reactions and its Potential Impact on Drug Resistant Tuberculosis Patients at a Tertiary Care Teaching Hospital in Western India. *Clin J Pharmacol Pharmacother* [Internet]. 2018; 1(1):1004. Disponible desde: https://www.researchgate.net/publication/338229293_Pattern_of_Adverse_Drug_Reactions_and_its_Potential_Impact_on_Drug_Resistant_Tuberculosis_Patients_at_a_Tertiary_Care_Teaching_Hospital_in_Western_India.
4. Onuka O, Ahukanna J, Okebaram C, Dakum P, Agbaje A, Ibeziako V, et al. A Case Study of Multi Drug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB), HIV and Diabetes Mellitus (Dm) Comorbidity: Triple Pathology; Challenges and Prospects. *Adv in Infect Dis* [Internet]. 2017; 7(3):70-79. Disponible desde: <https://doi.org/10.4236/aid.2017.73008>
5. Sardón G. Prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosis en los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna, enero 2013 – junio 2016. [Tesis]. Tacna, Perú: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann; 2017. Disponible desde: <http://tesis.unjbg.edu.pe/handle/UNJBG/2319>

6. La Torre E. Relación de reacción adversa al medicamento y alteración del estado nutricional en grasa corporal en pacientes del programa de tuberculosis Red Trujillo, 2019. [Tesis]. Trujillo: Universidad Cesar Vallejo; 2020. Disponible desde:
<https://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/44802/LaTorreVEA-SD.pdf?sequence=4&isAllowed=y>
7. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza A. Tuberculosis en el Perú: Situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. Rev Per Med Exp y Sal Pub [Internet] 2017;38(2):21-29. Disponible desde:
<http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2017.342.2384>
8. Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis [Internet]. Ministerio de Salud. Perú. Disponible desde:
<http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/DashboardDPCTB/Dashboard.aspx>
9. Cheah M, Zainal H, Hyder A. Evaluation of adverse reactions induced by anti-tuberculosis drugs in Hospital Pulau Pinang. Malays J Med Sci [Internet]. 2018;25(5):103–114. Disponible desde:
<https://doi.org/10.21315/mjms2018.25.5.10>
10. Han X, Pang Y, Ma Y, Liu H, Guo R, Shu W, et al. Prevalence and Risk Factors Associated with Adverse Drug Reactions among Previously Treated Tuberculosis Patients in China. Biomed Environ Sci [Internet]. 2017; 30(2): 139-142. Disponible desde: <https://doi.org/10.3967/bes2017.018>
11. Siddiqui A, Khayyam K, Sharma M. Effect of Diabetes Mellitus on Tuberculosis Treatment Outcome and Adverse Reactions in Patients Receiving Directly Observed Treatment Strategy in India: A Prospective Study. BioMed Res Int [Internet]. 2016. (Article ID 7273935). Disponible desde:
<http://dx.doi.org/10.1155/2016/7273935>
12. Farazi A, Sofian M, Jabbariasl M, Keshavarz S. Adverse Reactions to Antituberculosis Drugs in Iranian Tuberculosis Patients. Tuberc Res Treat [Internet]. 2014; 2014(Article ID 41289). Disponible en:
<https://doi.org/10.1155/2014/412893>

13. 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. [Tesis]. Lima. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2018. Disponible desde: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/8442/Hervias_ms.pdf?sequence=1&isAllowed=y
14. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Guía Nacional para el manejo de la Tuberculosis. [Internet]. 15ª edición. Montevideo. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social; 2018. Disponible desde: https://www.paho.org/par/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publicaciones-con-contrapartes&alias=576-guia-nacional-para-el-manejo-de-la-tuberculosis-2017&Itemid=253
15. Ministerio de Salud, Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública, Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis. Compendio normativo sobre prevención y control de la tuberculosis en el Perú. [Internet]. Lima: MINSa; 2019. Disponible desde: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4872.pdf>
16. Tirapegui F, Peña C. Factores de riesgo asociados a reacción adversa hepática por fármacos de primera línea contra Mycobacterium tuberculosis. Rev Chil Enferm Respir. [Internet]. 2018; 34: 62-69. Disponible desde: <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-73482018000100062>
17. Ministerio de Salud. Norma Técnica de salud para atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. [Internet]. Lima: MINSa; 2018. Dispone desde: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20190404114640.pdf>
18. Soares M, Oliveira C. Interacciones medicamentosas y reacciones adversas a los medicamentos en polifarmacia en adultos mayores: una revisión integradora. Rev Lat Am. Enfermagem. [Internet]. 2016;24:e2800. Disponible desde: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.1316.2800>

19. Llerena E, De Sosa Y, Cabrera J, Pecho S, Lizarbe V, Cornejo J, Manual de manejo de reacciones adversas a fármacos antituberculosis. Lima. Hospital Daniel Alcides Carrión. 2015
20. Delgado E, Fernández E, García M. Albiñana M. Casajús M. Peris J. The impact of Pharmacy Intervention on the treatment of elderly multi-pathological patients. *Farm Hosp.* [Internet]. 2015;39(4):192-202. Disponible desde: <https://doi.org/10.7399/fh.2015.39.4.8329>
21. Bisero E, Luque G, Framarin R. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pediatría. A propósito de 4 hermanos. *Revista Americana de Medicina Respiratoria* [Internet]. 2016; 16(3): 273-278. Disponible desde: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=382146918011>
22. World Health Organization. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance. Ginebra. WHO [Internet]; 2017. Disponible desde: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hivdr-guidelines-2017/en/>
23. Norma técnica de salud de atención integral del adulto con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Lima. Ministerio de Salud. 2018. Disponible desde: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4479.pdf>
24. Manosuthi W, Wiboonchutikul, S. Sungkanuparph, S. Integrated therapy for HIV and tuberculosis. *AIDS Res Ther* [Internet]. 2016; 13, 22. Disponible desde: <https://doi.org/10.1186/s12981-016-0106-y>
25. Hoosen K, Mosam A, Dlova N, Graysonb W. An Update on Adverse Cutaneous Drug Reactions in HIV/AIDS. *Dermatopathology* [Internet]. 2019;6:111–125. Disponible desde: <https://doi.org/10.1159/000496389>
26. Freiman J, Jacobson K, Muyindike W, Horsburgh C, Ellner J, Hahn J, et al. Isoniazid Preventive Therapy for People with HIV who are Heavy Alcohol Drinkers in High TB/HIV Burden Countries: A Risk-Benefit Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2018; 77(4): 405-412. Disponible desde: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001610>
27. American Diabetes Association Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* [Internet]. January 2019; 42(Suppl 1): S4-S6. Disponible desde: <https://doi.org/10.2337/dc19-srev01>

28. Mendoza M, Padrón A, Cossío P, Soria M. Prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo II y su relación con el índice de desarrollo humano. Rev Panam Salud Publica [Internet]. 2017;41:e103. Disponible desde: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2017.103>
29. Carrillo R, Bernabé A. Diabetes mellitus tipo 2 en Perú: una revisión sistemática sobre la prevalencia e incidencia en población general. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2019;36(1): 26-36. Disponible desde: <http://doi.org/10.17843/rpmesp.2019.361.4027>
30. Ministerio de Salud. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención. Lima. Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública, Ministerio de Salud [Internet]; 2016. Disponible desde: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3466.pdf>
31. Lin Y, Harries A, Kumar A, Critchley J, van Crevel R, Owiti P, et al. Gestión de la diabetes mellitus-tuberculosis: un guía para la práctica esencial. Paris, Francia. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias [Internet]. 2019. Disponible desde: <https://www.actbistas.org/wp-content/uploads/2019/06/TB-y-Diabetes-Espa%C3%B1ol.pdf>
32. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup 'Assessment of Pathogens Transmissible by Blood'. Human Immunodeficiency Virus (HIV). Transfus Med Hemother. 2016;43(3):203–222. Disponible desde: <https://doi.org/10.1159/000445852>
33. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes –2019. Diabetes Care [Internet]. 2019;42(Suppl 1):s13-s28. Disponible desde: <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
34. Mosby Diccionario de Medicina, Enfermería y Ciencias de la Salud. 6ta edición. España: Elsevier España; 2010.
35. Gijón T, Gorostidi M, Camafort M, Abad-Cardiel M, Martín-Rioboo E, Molares-Olivas F, et al. Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la lucha contra la hipertensión arterial (SEH-LELHA) sobre las

- guías ACC/AHA 2017 de hipertensión arterial. Hipertens Riesgo Vasc [Internet]. 2018;35(3):119-129. Disponible desde: <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2018.04.001>
36. Hernández M. Epidemiología: Diseño y análisis de estudios. 1era edición. México DF: Editorial Medica Panamericana; 2014.
37. Hernández R, Fernández C, Baptista M. Metodología de la investigación. 6ta edición. México: Editorial MacGraw Hill; 2017.
38. Asociación Médica Mundial (AMM), Declaración de Helsinki de La Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2013. Disponible desde: http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf
39. Argimon J, Jiménez J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 5ta edición. Barcelona: Editorial Elsevier España; 2019.
40. Michael O, Sogaolu O, Fehintola F, Ige O, Falade C. Adverse events to first line anti-tuberculosis drugs in patients co-infected with HIV and tuberculosis. Ann Ib Postgrad Med [Internet]. 2016; 14 (1): 21-29. Disponible desde: <https://www.ajol.info/index.php/aipm/article/view/144274>
41. Peter J, Choshi P, Lehloenya R. Drug hypersensitivity in HIV infection. Curr Opin Allergy Clin Immunol [Internet]. 2019; 19(4): 272-282. Disponible desde: <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000545>
42. Masuka J, Chipangura P, Nyambayo P. A Comparison of Adverse Drug Reaction Profiles on Antiretroviral and Antitubercular Treatment in Zimbabwe. Clin Drug Investig [Internet]. 2018; 38(1):9-17. Disponible desde: <https://doi.org/10.1007/s40261-017-0579-z>
43. Sadiq S, Khajuria V, Tandon V, Mahajan A, Singh J. Adverse drug reaction profile in patients on anti-tubercular treatment alone and in combination with highly active antiretroviral therapy. J Clin Diagn Res [Internet]. 2015; 9(10):FC01-FC04. Disponible desde: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13452.6652>
44. Yew W, Chan D, Leung C, Zhang Y, Wang R, Ng P, et al. Can toxicities induced by antituberculosis drugs be better managed in diabetic patients? Eur Respir J

[Internet]. 2017; 50: 1700409. Disponible desde:
<https://doi.org/10.1183/13993003.00409-2017>

45. Oliveira L, dos Santos-Neto E. Risk factors associated with adverse reactions to antituberculosis drugs. J Bras Pneumol [Internet]. 2015; 41 (1): 77-89. Disponible desde: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132015000100010>
46. Chung K, Revilla A, Guillen S, Velez E, Soria A, Nuñez A, et al. Factors Associated with Anti-Tuberculosis Medication Adverse Effects: A Case-Control Study in Lima, Peru. PLoS One [Internet] 2011; 6(11): e27610. Disponible desde: <https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0027610>

ANEXO 1

Instrumento: Ficha De Recolección De Datos

VIH Y DIABETES MELLITUS COMO FACTORES DE RIESGO PARA REACCIONES ADVERSAS A FARMACOTERAPIA ANTITUBERCULOSA.

I.- DATOS GENERALES

- A) Historia clínica: N°
- B) Distrito de origen:
- C) Edadaños cumplidos
- D) Sexo: masculino () femenino ()
- E) Hipertensión arterial Si () No ()
- F) Tabaquismo Si () No ()

II.- DATOS DE LA VARIABLE INDEPENDIENTE

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

- SÍ () NO ()
- RECIBIÓ TRATAMIENTO PARA VIH SI () NO ()

DIABETES MELLITUS

- SÍ () NO ()

III.- DATOS DE LA VARIABLE DEPENDIENTE

REACCIONES ADVERSAS A LA FARMACOTERAPIA ANTITUBERCULOSA

- SÍ () NO ()

IV.- OTROS DATOS

- FASE DE TRATAMIENTO PRIMERA () SEGUNDA ()
- TIPO DE TUBERCULOSIS PULMONAR () EXTRAPULMONAR ()

ANEXO 2

Tabla 5. Estimación de riesgo para reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa según tratamiento antirretroviral en pacientes que presentan el VIH. Red de Salud Trujillo entre los años del 2015 al 2019.

TRATAMIENTO PARA VIH	REACCIONES ADVERSAS A FARMACOTERAPIA ANTITUBERCULOSA				Chi cuadrado	Odds ratio IC95%
	SI	%	NO	%		
SI	14	87.5%	3	30.0%	X ² =8.99	OR=16.33
NO	2	12.5%	7	70.0%	P=0.003	2.19 – 121.43
TOTAL	16	100.0%	10	100.0%		

Fuente: Historia clínica de paciente de la estrategia sanitaria TBC Red de Salud Trujillo.

ANEXO 3

Tabla 6. Estimación de riesgo para reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa según tipo de Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. Red de Salud Trujillo entre los años del 2015 al 2019.

TIPO DE TUBERCULOSIS	REACCIONES ADVERSAS A FARMACOTERAPIA ANTITUBERCULOSA				Chi cuadrado	Odds ratio IC95%
	SI	%	NO	%		
PULMONAR	104	81.9%	409	80.5%	$X^2=0.124$	OR=1.09
EXTRAPULMONAR	23	18.1%	99	19.5%	$P=0.724$	0.66 – 1.81
TOTAL	127	100.0%	508	100.0%		

Fuente: Historia clínica de paciente de la estrategia sanitaria TBC Red de Salud Trujillo.

ANEXO 4

Tabla 7. Frecuencia de reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa según la fase del tratamiento. Red de Salud Trujillo entre los años del 2015 al 2019.

FASE	REACCIONES ADVERSAS A FARMACOTERAPIA ANTITUBERCULOSA	
	SI	%
PRIMERA FASE	124	97.6%
SEGUNDA FASE	3	2.4%
TOTAL	127	100.0%

Fuente: Historia clínica de paciente de la estrategia sanitaria TBC Red de Salud Trujillo.

ANEXO 5

Tabla 8. Frecuencia de reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa según semana del tratamiento. Red de Salud Trujillo entre los años del 2015 al 2019.

SEMANA DE TRATAMIENTO	REACCIONES ADVERSAS A FARMACOTERAPIA ANTITUBERCULOSA	
	SI	%
PRIMERA SEMANA	94	74.0%
SEGUNDA SEMANA	13	10.2%
TERCERA SEMANA	3	2.4%
CUARTA SEMANA	4	3.1%
QUINTA SEMANA	5	3.9%
SEXTA SEMANA	1	0.8%
SETIMA SEMANA	2	1.6%
OCTAVA SEMANA	2	1.6 %
NOVENA SEMANA	3	2.4%
TOTAL	127	100.0%

Fuente: Historia clínica de paciente de la estrategia sanitaria TBC Red de Salud Trujillo

ANEXO 6

Tabla 9. Frecuencia de reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa según tipo de reacción. Red de Salud Trujillo entre los años del 2015 al 2019.

TIPO DE REACCIÓN	REACCIONES ADVERSAS A FARMACOTERAPIA ANTITUBERCULOSA	
	SI	%
Hepática	35	27.6%
Cutánea	25	19.7%
Digestiva	22	17.6%
Neurológica	4	3.1%
Otros	13	10.2%
No especifica	28	22.0%
TOTAL	127	100.0%

Fuente: Historia clínica de paciente de la estrategia sanitaria TBC Red de Salud Trujillo

ANEXO 7

Tabla 10. Frecuencia de reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa según fármaco del tratamiento. Red de Salud Trujillo entre los años del 2015 al 2019.

FARMACOS DEL TRATAMIENTO CONTRA LA TBC	REACCIONES ADVERSAS A FARMACOTERAPIA ANTITUBERCULOSA	
	SI	%
PIRAZINAMIDA	45	35.4%
ISONIAZIDA	24	18.9%
RIFAMPICINA	16	12.6%
ETAMBUTOL	11	8.7%
DOSIS FIJAS COMBINADAS	31	24.4%
TOTAL	127	100.0%

Fuente: Historia clínica de paciente de la estrategia sanitaria TBC Red de Salud Trujillo