



**Universidad
Norbert Wiener**

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN FARMACIA CLÍNICA Y
ATENCIÓN FARMACÉUTICA**

**REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS
ANTITUBERCULOSOS EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE
NEUMOLOGÍA EN EL HOSPITAL NACIONAL “DOS DE
MAYO” 2018**

**Tesis para optar el Título de Especialista en Farmacia Clínica y Atención
Farmacéutica**

Presentado por:

Q.F. Botton Becerra Liliana Raquel

Asesora: Dra. María Evelina Caldas Herrera

Co-asesor:

Q.F. Esp. Manuel Jesús Muñoz Jáuregui

Lima – Perú

2019

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a mi familia quienes han sido mi apoyo en todo momento.

AGRADECIMIENTO

Al Hospital Nacional “Dos de Mayo” por permitirme la realización de mi tesis, Dr. Félix Llanos, médico del área de Neumología quien fue mi tutor en este trabajo y a la Dra. María Caldas Herrera por su paciencia y gran experiencia.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	
ABSTRACT	
	Pág.
I. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Situación problemática	2
1.2. Formulación del problema	4
1.3. Justificación	4
1.4. Objetivos	5
1.4.1. Objetivo general	5
1.4.2. Objetivos específicos	5
1.5. Variables	5
1.6. Hipótesis	5
II. MARCO TEÓRICO	6
2.1. Antecedentes de la investigación	6
2.1.1. Antecedentes internacionales	6
2.1.2. Antecedentes nacionales	9
2.2. Bases teóricas	10
III. MATERIALES Y MÉTODOS	16
3.1. Tipo y diseño	16
3.2. Población y muestra	16
3.3. Criterios de inclusión y exclusión	16
3.4. Metodología	17
3.5. Instrumentos y procedimientos de recolección de datos	17
3.6. Análisis de datos	17
IV. RESULTADOS	18
V. DISCUSIÓN	29
VI. CONCLUSIONES	31
VII. RECOMENDACIONES	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
ANEXO	37

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Porcentaje de la población en estudio según el sexo	18
Tabla 2. Edad en años de la población en estudio	19
Tabla 3. Reacciones adversas clasificadas según medicamento sospechoso.	24

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Gravedad de las reacciones adversas según la edad	20
Figura 2. Gravedad de las reacciones adversas según el sexo	21
Figura 3. Órgano y/o sistema afectado	22
Figura 4. Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas	23
Figura 5. Reacciones adversas según la evaluación de la causalidad	25
Figura 6. Presencia de reacción adversa	26
Figura 7. Presencia de reacciones adversas por sexo	27
Figura 8. Presencia de reacciones adversas por grupo de edad	28

ÍNDICE DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1. Matriz de consistencia.	37
Anexo 2. Operacionalización de variables	38
Anexo 3. Agrupación de medicamentos recomendados para uso largo en TB-MDR según OMS (2018)	39
Anexo 4. Clasificación de medicamentos antituberculosos	40
Anexo 5. Reacciones adversas a medicamentos antituberculosos	41
Anexo 6. Ficha de recolección de datos	42
Anexo 7. Escala de calificación para el juez experto	43
Anexo 8. Autorización y aprobación para realizar estudio de investigación	46

RESUMEN

Este estudio se realizó con la finalidad de proporcionar a todo el personal de salud del hospital que está involucrado en el cumplimiento del tratamiento de los pacientes con tuberculosis, una herramienta para identificar reacciones adversas y así poder realizar un adecuado manejo de las mismas. Todas estas acciones darán como resultado que el paciente no abandone su tratamiento evitando así la resistencia a nuevos fármacos y el fracaso del tratamiento.

Objetivo: Determinar las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional “Dos de Mayo” durante el 2018. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio de tipo descriptivo, transversal y retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de tuberculosis que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Los datos obtenidos en las historias clínicas fueron trasladados a una ficha de recolección de datos la cual fue previamente validada por un experto y posteriormente se procesaron y analizaron para la obtención de los resultados. **Resultados:** Las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos fueron vómitos (29,41%); elevación de enzimas hepáticas (20,59%); eritema y náuseas (14,71%); rash (11,76%); pigmentación de la piel, psicosis y prurito (2,94%). Las reacciones adversas según órgano y sistema afectado se presentaron a nivel gástrico, (44,12%), piel (32,35%), sistema hepático (20,59%) y sistema nervioso (20,59%). El medicamento que presentó un mayor número de reacciones adversas fue pirazinamida (35,29%). Las reacciones adversas según la categoría de causalidad fueron en su mayoría clasificadas como posible (50%), probable (35,29%), definida (8,82%) y condicional (5,88%). La prevalencia de RAM fue de un 25,53% presentándose en mayor porcentaje en el sexo masculino (70,59%) y en rango de edades entre 18 y 29 años (38,24%). **Conclusiones:** Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia fueron vómitos, elevación de enzimas hepáticas, náuseas, eritema, rash, pigmentación de piel, psicosis y prurito.

Palabras clave: *reacciones adversas, medicamento antituberculoso.*

ABSTRACT

This study was carried out with the purpose of providing all hospital health personnel involved in the treatment of patients with tuberculosis with a tool that allows them to identify adverse reactions and thus be able to perform an adequate management of them. All these actions will result in the patient not abandoning their treatment thus avoiding resistance to new drugs and treatment failure.

Objective: To determine the adverse reactions to antituberculous drugs in patients hospitalized in the Pneumology Service of the Hospital Nacional "Dos de Mayo" during 2018. **Materials and methods:** A descriptive, cross-sectional and retrospective study was carried out. The clinical histories of hospitalized patients diagnosed with tuberculosis who met the inclusion and exclusion criteria were reviewed. The data obtained in the medical records were transferred to a data collection form which was previously validated by an expert, later processed, and analyzed to obtain the results. **Results:** Adverse reactions to antituberculous drugs were vomiting (29.41%); elevation of liver enzymes (20.59%); erythema and nausea (14.71%); rash (11.76%); Skin pigmentation, psychosis and pruritus (2.94%). Adverse reactions according to the affected organ and system were presented at the gastric level, (44.12%), skin (32.35%), hepatic system (20.59%) and nervous system (20.59%). The drug that presented the highest number of adverse reactions was pyrazinamide (35.29%). The adverse reactions according to the category of causality were mostly classified as possible (50%), probable (35.29%), defined (8.82%) and conditional (5.88%). The prevalence of ADR was 25.53%, presenting a higher percentage in the male sex (70.59%) and in the age range between 18 and 29 years old (38.24%). **Conclusions:** The adverse reactions that occurred most frequently were vomiting, elevated liver enzymes, nausea, erythema, rash, skin pigmentation, psychosis and pruritus.

Key words: *adverse reactions, antituberculous drug.*

I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis*, la cual fue descubierta por el Dr. Robert Koch en el año 1882, lo cual fue un paso importante para el desarrollo de tratamientos y su posible eliminación. Sin embargo, hasta el día de hoy es una enfermedad que sigue cobrando víctimas ya sea por el acceso a los tratamientos o a la resistencia de los medicamentos usados para combatir esta enfermedad.

La tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) sigue siendo un problema de salud puesto que según las estimaciones de la OMS, hubo 558 000 nuevos casos de resistencia a la rifampicina (el fármaco de primera línea más eficaz), de los cuales el 82% padecían TB-MDR. Se estima que entre 2000 y 2017 se salvaron 54 millones de vidas gracias a la dispensación de servicios de diagnóstico y tratamiento contra la tuberculosis.

En el Perú, de acuerdo a la información brindada por la SIGTB para el año 2018, siendo la población de 32'162,184 habitantes. Se registraron 27, 879 nuevos casos de TB de los cuales 1, 679 fueron TB-MDR (tuberculosis multidrogorresistente) y 98 TB-XDR (tuberculosis extra drogorresistente). Del 60% (19, 390) de casos de TB, el 83% (1, 018) fue de TB-MDR (tuberculosis multidrogorresistente) y 88 % (73) TB-XDR (tuberculosis extra drogorresistente) notificados en Lima y Callao.

Este estudio es necesario porque proporcionará a todo el personal de salud del hospital que está involucrado en el cumplimiento del tratamiento de los pacientes con TB una herramienta que les permita identificar las reacciones adversas y así poder realizar un adecuado manejo de las mismas. Todas estas acciones darán como resultado que el paciente no abandone su tratamiento evitando así la resistencia a nuevos fármacos y el fracaso del tratamiento.

1.1. Situación problemática

Según la definición de la Organización Mundial de la Salud la tuberculosis es una enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis*, una bacteria que casi siempre afecta a los pulmones. Es curable y prevenible.¹ La forma de transmisión de la tuberculosis es de persona a persona por medio del aire. Cuando una persona enferma tose, estornuda o escupe, expulsa los bacilos al aire. Si una persona inhala este aire con bacilos queda infectada. Se estima que una tercera parte de la población mundial tiene tuberculosis latente, lo que quiere decir que estas personas están infectadas por el bacilo, pero no han enfermado ni pueden transmitir la infección.¹

El tratamiento para la tuberculosis consiste en una serie de esquemas que se establecen según el perfil de sensibilidad por la Prueba de Sensibilidad (PS) rápida, el cual se clasifica en Esquema sensible, TB resistente, estandarizado, empíricos, acortados e individuales.

Según cifras de la OMS la tuberculosis es una de las 10 principales causas de mortalidad en el mundo. Para el año 2017 la cifra de personas que enfermaron de tuberculosis fue de 10 millones de las cuales 1,6 millones fallecieron a causa de esta enfermedad (0,3 millones tenían VIH).

Dentro de la lista de los países que acaparan el 64% de la mortalidad total se encuentran la India, Indonesia, China, Filipinas, Pakistán, Nigeria y Sudáfrica.¹

En el 2017 la estimación de niños que enfermaron por tuberculosis fue de 1 millón y de este grupo 230, 000 fallecieron incluyendo aquellos con tuberculosis asociada al VIH.¹

La tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) sigue siendo un problema de salud puesto que según las estimaciones de la OMS, hubo 558 000 nuevos casos de resistencia a la rifampicina (el fármaco de primera línea más eficaz), de los cuales el 82% padecían TB-MDR. Se estima que entre 2000 y 2017 se salvaron 54 millones de vidas gracias a la dispensación de servicios de diagnóstico y tratamiento contra la tuberculosis.¹

En el Perú, de acuerdo a la información brindada por la SIGTB para el año 2018, siendo la población de 32'162,184 habitantes. Se registraron 27, 879

nuevos casos de TB de los cuales 1, 679 fueron TB-MDR (tuberculosis multidrogorresistente) y 98 TB-XDR (tuberculosis extra drogorresistente). Del 60% (19, 390) de casos de TB, el 83% (1, 018) fue de TB-MDR (tuberculosis multidrogorresistente) y 88 % (73) TB-XDR (tuberculosis extra drogorresistente) notificados en Lima y Callao.²

Según el reporte de la Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis (DPCTB) el número de sospechas de RAM en TB resistente para el año 2108 fueron 96 y los medicamentos sospechosos de RAM Moderadas y Graves a TB resistente durante el periodo 2014 al 2019 (evaluación preliminar) se observó que los medicamentos con mayor porcentaje fueron cicloserina (17.92%), levofloxacino (13.63%), pirazinamida (13.32%), etionamida (10.41%), etambutol (8.12%) y bedaquilina (6.89%) por lo que es necesario monitorizar la seguridad del tratamiento para la detección temprana de reacciones adversas mediante la observación clínica y exámenes auxiliares periódicos.

En el Hospital Dos de Mayo debido a la falta de químicos farmacéuticos para dosis unitaria se han contratado bachilleres en farmacia y solo uno de ellos visita la sala de neumología Santa Rosa II mas no la de Santa Rosa III que es donde se hospitalizan los pacientes con tratamiento para TB, además no acompaña al equipo médico en las visitas a los pacientes debido a sus labores en el área de Dosis Unitaria por lo que los reportes de sospecha de reacciones adversas en general son 1 o 2 al mes lo que impide obtener una estadística real de las reacciones adversas a fármacos antituberculosos a diferencia si hubiera un químico farmacéutico dedicado a la farmacovigilancia de los pacientes de la sala Santa Rosa III. De la misma manera algunos químicos farmacéuticos o bachilleres entregan información al paciente al momento de su alta pero no de los pacientes de la sala Santa Rosa III debido a que priorizan sus funciones en cuanto al abastecimiento de medicamentos y dispositivos médicos tanto a los pacientes como la entrega otros materiales a enfermería por lo que hay ausencia de químicos farmacéuticos dedicados a la atención farmacéutica, seguimiento farmacoterapéutico y a la capacitación del personal de salud para realizar el correcto llenado del Reporte de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos y en general.

1.2. Formulación del problema

¿Cuáles son las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional “Dos de Mayo” en el 2018?

Formulación de problemas específicos:

- ¿Cuáles son las reacciones adversas según gravedad en pacientes hospitalizados?
- ¿Cuáles son las reacciones adversas según el sistema u órgano afectado en pacientes hospitalizados?
- ¿Cuáles son las reacciones adversas según causalidad en pacientes hospitalizados?
- ¿Cuál es la prevalencia de RAMs?

1.3. Justificación

Las reacciones adversas a los medicamentos antituberculosos pueden llevar al abandono del tratamiento, lo que puede contribuir a la disminución de la calidad de vida o incluso la muerte.³ Las reacciones adversas a los medicamentos antituberculosos son en su mayoría conocidas, sin embargo, la contribución acerca de los nuevos medicamentos usados en regímenes más extensos para la tuberculosis resistente y extra resistente han sido poco estudiados.⁴

Este estudio es necesario porque proporcionará a todo el personal de salud del hospital que está involucrado en el cumplimiento del tratamiento de los pacientes con TB una herramienta que les permita identificar las reacciones adversas y así poder realizar un adecuado manejo de las mismas. Todas estas acciones darán como resultado que el paciente no abandone su tratamiento evitando así la resistencia a nuevos fármacos y el fracaso del tratamiento.⁵

También permitirá la creación de políticas en salud que permitan crear guías para el manejo de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos donde incluya la importancia de la notificación de las mismas al Sistema de Farmacovigilancia.⁶

De la misma manera, permitirá conocer la importancia de la participación del químico farmacéutico en el equipo multidisciplinario de profesionales a cargo de los pacientes con TB. La participación del químico farmacéutico ayudará en mejorar la calidad de vida del paciente a través de la atención farmacéutica y permitirá velar por la seguridad del mismo a través de la farmacovigilancia

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

Determinar las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional “Dos de Mayo” durante el 2018.

1.4.2. Objetivos específicos

1. Clasificar las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes hospitalizados según gravedad.
2. Identificar las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes hospitalizados según el sistema u órgano afectado.
3. Determinar las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes hospitalizados según causalidad.
4. Estimar la prevalencia de RAMS en los pacientes hospitalizados con diagnóstico de tuberculosis.

1.5. Variables

Reacciones adversas

1.6. Hipótesis

Según lo indicado por el autor Roberto Hernández Sampieri en su libro Metodología de la Investigación debido a que no se ha pronosticado un hecho o dato es un estudio descriptivo que no requiere de hipótesis.⁷

II. MARCO TEÓRICO

Este segundo capítulo se desarrollará en dos partes. La primera referente a los antecedentes del tema en investigación tanto de origen internacional como nacional y la segunda parte referente a las bases teóricas donde se desarrollará el tema de estudio y se incluirán las definiciones de los términos mencionados que ayudarán a comprender mejor el tema.

2.1. Antecedentes de la investigación.

2.1.1. Antecedentes internacionales

Sarin y colaboradores realizaron un estudio en Nueva Delhi, India con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad temprana de los regímenes que contienen Bedaquilina en el tratamiento de la TB-DR. **Métodos:** Los regímenes que contienen BDQ junto con otros medicamentos se diseñaron según las recomendaciones de la OMS para pacientes con DR-TB. Se les realizó un seguimiento de frotis de esputo y conversión de cultivo, eventos adversos durante el tratamiento. **Resultados:** Se informaron 201 eventos adversos (EA) que incluyen 47 muertes entre 109 pacientes. La prolongación del intervalo QTc se observó en el 29% de los pacientes, pero solo 4 requirieron la interrupción del tratamiento con BDQ. La pérdida de seguimiento del tratamiento fue de alrededor del 6%. **Conclusión:** BDQ y DLM administrados juntos en un régimen de rescate es eficaz con baja tasa de eventos adversos. La combinación brinda esperanza a los pacientes con TB-DR con opciones de tratamiento limitadas y debe proporcionarse como una opción que les salve la vida. ⁸

Athryn Schnippel y colaboradores realizaron un metanálisis con el **Objetivo:** Estimar la prevalencia de eventos adversos (ADR) durante el tratamiento de TB farmacorresistente (DR-TB) en el contexto de alta prevalencia de VIH. **Métodos:** Realizaron búsqueda de artículos en PubMed y Scopus (24 cohortes observacionales). Se calcularon las proporciones agrupadas de pacientes que experimentaron eventos adversos y riesgo relativo con IC del 95%. **Resultados:** La búsqueda arrojó 2776 participantes, de los cuales 1943 estaban infectados por el VIH (70,0%). Un promedio de 83% de los pacientes experimentó una o más reacciones adversas. Siete

artículos ($n = 664$) informaron la aparición de una ADR grave, el 24% al menos. Dieciséis de los 24 estudios analizaron el riesgo relativo de ADR por infección por VIH, nueve de los cuales no encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la infección por VIH y la aparición de ADR relacionada con el fármaco. No hubo información suficiente para desglosar el riesgo mediante el tratamiento concomitante con antirretrovirales del VIH o por inmunosupresión (recuento de CD4). **Conclusiones:** No se encontraron ensayos clínicos aleatorios para el tratamiento recomendado por la OMS del tratamiento de la TB resistente a los medicamentos en el que al menos el 20% de la cohorte estaba coinfectada con VIH. Casi todos los pacientes (83%) experimentan RAM durante el tratamiento con TB-DR. Si bien no se encontró una asociación significativa entre ADR y coinfección por VIH, se necesita más investigación para determinar si los antirretrovirales concomitantes o la inmunosupresión aumentan los riesgos para los pacientes infectados con VIH. ⁹

Castillo Nuñez y colaboradores realizaron un estudio en la ciudad de El Salvador con el **Objetivo:** Establecer los factores de riesgo asociados al apareamiento de las reacciones adversas graves a fármacos antituberculosis (RAFA), de primera línea, referidos o en consulta en el Hospital Nacional General de Neumología y Medicina Familiar "Dr. José Antonio Saldaña". **Diseño metodológico.** Descriptivo, longitudinal, prospectivo basado en fuentes documentales existentes, ocurridos entre 1 de enero y 31 de diciembre de 2016. Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis que presentaron RAFA. Como criterio de inclusión, se tomaron expedientes con diagnóstico confirmado de tuberculosis, en tratamiento antifímico de primera línea, que tuvieran información completa, pertinente al estudio. **Resultados:** 40 pacientes presentaron RAFAS grave en el 2016, el 62.5% de pacientes recibieron dosis adecuadas. Las RAFAS que se presentaron son: gástricas 34%, hepáticas 32% y dermatológicas 30%. **Conclusiones:** La incidencia de las RAFA graves a fármacos antituberculosos de primera línea, referidos o en consulta fue de 6.2%. ¹⁰

Díaz Covarrubias y Laniado- Laborín realizaron un estudio en la ciudad de Tijuana, entre los años 2012 y 2014 con el **Objetivo:** Determinar la frecuencia

de los Eventos adversos en pacientes con tuberculosis sometidos a esquemas de tratamiento mixtos con fármacos de primera y segunda línea, se llevó a cabo una revisión de los archivos de la Clínica de Tuberculosis Resistente a Fármacos del Hospital General Tijuana.

Resultados: Las reacciones adversas a los fármacos antituberculosos (RAFA) más frecuentes fueron la alteración de la función renal (75.9%), hepática (82.8%), hematológica (79.3%), digestiva (40%), auditiva (26.7%), vestibular (15%) y musculotendinosa (30%). **Conclusiones:** Los EA de los fármacos antituberculosis son muy frecuentes y constituyen un factor muy importante en la pérdida de adherencia al régimen. Deben ser monitoreados activamente y mitigados con tratamiento sintomático, cambios en los horarios de administración y, si el caso lo amerita, la suspensión del fármaco en cuestión.¹¹

Fei CM y Ali IAH realizaron un estudio en Malasia con el objetivo de evaluar la incidencia y el impacto de las RAM en el tratamiento de la TB en el Hospital Pulau Pinang. **Métodos:** Este estudio transversal se realizó a través de una revisión retrospectiva de los registros médicos de pacientes ambulatorios. Los detalles con respecto a las RAM fueron identificados por un farmacéutico y verificados por un consultor médico respiratorio.

Resultados: Se detectaron un total de 91 casos, de los 210 pacientes incluidos en este estudio, con 75 pacientes (35,7%) que experimentaron al menos un ADR. Los tres ADR más comunes detectados fueron reacciones adversas cutáneas a medicamentos (CADR) (21,0%), hepatitis inducida por fármacos (DIH) (7,1%) y trastornos gastrointestinales (4,8%). La pirazinamida fue el agente causal más común y el 15.7% de todos los pacientes con TB requirieron modificaciones en el tratamiento debido a las RAM. Las mujeres mostraron una mayor tendencia a desarrollar RAM en comparación con los hombres en este estudio ($P = 0,009$). Se demostró que el desarrollo de las RAM no afecta los resultados del tratamiento de la TB ($P = 0.955$). **Conclusión:** La incidencia de RAM en este estudio fue alta, por lo que es importante identificar los factores de riesgo de RAM y las personas que tienen esos factores de riesgo al iniciar los medicamentos contra la tuberculosis. Estas personas requieren atención especial cuando se inician los

medicamentos antituberculosos.¹²

2.1.2. Antecedentes nacionales

Sardón Beltrán, Guido Alonso realizó un estudio en el año con el Objetivo: Determinar la prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna. **Materiales y Métodos:** Se usaron los reportes de sospecha de reacciones adversas, el estudio incluyó a 59 pacientes, 30 mujeres (50,85 %) y 29 hombres (49,15 %hi), fue descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal. Los datos fueron tomados de enero 2013 a junio 2016. **Resultados:** Las reacciones adversas más frecuentes fueron la cefalea (12,26 %), erupciones cutáneas (11,32 %), prurito (10,38 %), elevación de transaminasas (9,43 %), náuseas (8,49 %) y gastritis (7,55 %). Se determinó la frecuencia de las reacciones adversas (6,6 %).¹³

Gonzales Díaz de Mora, Jacqueline Margot realizó un estudio en la ciudad de Iquitos con el objetivo de determinar el efecto del Seguimiento Farmacoterapéutico en la calidad de vida del paciente con terapia antituberculosa en el Hospital Regional “Felipe Arriola Iglesias”; **Materiales y Métodos:** Se trató de un estudio cuasi-experimental, descriptivo y longitudinal. Participaron 28 pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, con tratamiento del esquema I durante seis meses. **Resultados:** Se presentaron 8 problemas de salud, siendo el más frecuente la debilidad (28,57%), seguido de gastritis y falta de ánimo (19.05%), dolor muscular (14,29%), y dolor de cabeza, piernas hinchadas, fiebre y ronchas (4,76%).¹⁴

Monasterio Torrez, Gerson José realizó un estudio en la ciudad de Piura con el Objetivo: Determinar las reacciones adversas más frecuentes a los fármacos antituberculosos en los pacientes hospitalizados en hospital Santa Rosa, Piura 2007-2014. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo. **Resultados:** En cuanto a la distribución cuantitativa de las RAFA's 33 pacientes no mostraron reacción adversa alguna, 14 presentaron 1 reacción adversa, 17 pacientes presentaron dos reacciones adversas, 16 pacientes presentaron 3 reacciones adversas mientras que 9 pacientes presentaron 4 reacciones adversas, esto indica que

56 pacientes presentaron reacciones adversas lo que representa un 62.92% del total de la población estudiada siendo la más frecuente las náuseas (26.32%), los vómitos (21.8%), anorexia (10.53%), neuropatía periférica (9.77%), entre otras.¹⁵

Rafael Horna, Eliana Alejandra realizó un estudio en la ciudad de Trujillo con el Objetivo: Determinar la frecuencia de reacciones adversas a fármacos en tuberculosis multidrogorresistente (TB MDR) en pacientes que pertenecen a la provincia Trujillo, periodo 2008-2012 y conocer su comportamiento del mismo. **Método:** Estudio de farmacovigilancia intensiva, observacional descriptivo y corte transversal. **Resultados:** Se han registrado un total de 141 casos de TB MDR en la provincia de Trujillo en el periodo 2008-2012 en 34 establecimientos. Fueron registradas un total 128 de RAFAS en 44 pacientes. ¹⁶

Pari Atamari, Darwin Henry realizó un estudio en la ciudad de Arequipa con el Objetivo: Evaluar las características de dichas reacciones adversas inducidas por medicamentos antituberculosos en pacientes hospitalizados del servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado, durante el periodo de dos años. **Método:** Entraron en el estudio todos los pacientes hospitalizados en el servicio de Neumología de dicho hospital, que recibían tratamiento antituberculoso y que tenían diagnóstico de egreso de reacción adversa a fármacos antituberculosos (RAFA). Se revisaron las historias clínicas de los pacientes y se recolectó la información en la ficha elaborada para ello, procediendo posteriormente a la elaboración de la base de datos para su posterior procesamiento estadístico. **Resultados:** En cuanto a las características clínicas de los pacientes con RAFA, se muestra que dentro de los sistemas afectados predomina el sistema tegumentario con 67,85%, cuyos principales síntomas son el prurito y el exantema, de aparición temprana en la primera semana en 48,22%.¹⁷

2.2. Bases teóricas

2.2.1 Tuberculosis:

La tuberculosis es una enfermedad causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, afecta generalmente a los pulmones, pero también puede localizarse en otras partes del cuerpo como sistema gastrointestinal, sistema nervioso central,

sistema linfático, huesos, articulaciones, piel, etc, conociéndose como tuberculosis extrapulmonar¹⁸

Transmisión:

Mycobacterium tuberculosis se transmite a través del aire. Cuando una persona infectada con TB habla, tose, escupe o estornuda, elimina las bacterias del bacilo que se encuentran en sus vías respiratorias. Estas bacterias pueden ser aspiradas por una persona sana que tenga un contacto frecuente con un enfermo de TB y así contagiarse ya sea en el hogar, lugar de trabajo, transporte público, centro de estudios, etc¹⁹.

2.2.2. Pruebas de Diagnóstico^{20,21,22,23,24}

a) Examen de esputo o baciloscopía: Es la principal forma de diagnosticar TB. Se toman muestras de la expectoración o flema y se observan los bacilos que producen la enfermedad a través del microscopio. **Cultivo de esputo:** Su indicación es en personas en las que se tiene sospecha de TB, pero cuya baciloscopía resultó negativa.

b) Radiografía de tórax: Es una prueba esencial de gran utilidad la cual permite ver la extensión de la enfermedad pulmonar, evolución y secuelas.

c) Prueba cutánea de la tuberculina o PPD: Esta prueba es el método de diagnóstico de tuberculosis latente en personas sin enfermedad activa. La prueba de tuberculina consiste en dos partes. La primera corresponde a la aplicación del PPD y la segunda a la lectura de la reacción que se produce luego de 48-72 horas. La respuesta va depender de la calidad y cantidad del inóculo, magnitud, frecuencia, antigüedad o actualidad de las exposiciones a la infección o reinfección. Dependiendo del tamaño de la reacción se determinará dos grupos de sujetos que pueden ser los reactivos (aquellos que han sido infectados por el bacilo de Koch sin diferenciar si están enfermos o no) y los no reactivos quienes representan aquellos que no han sido infectados por *Mycobacterium tuberculosis*.

d) Diagnóstico para TB- Extra- pulmonar: Se basa en manifestaciones clínicas dependientes del órgano (s) afectado (s).

e) Identificación de micobacterias: Los métodos aceptados en el país son los métodos de inmunocromatografía y pruebas moleculares. La prueba *Xpert MTB/Rif* es una prueba molecular de reacción en cadena polimerasa (PCR) en

tiempo real recomendada por la OMS desde el año 2010. Puede detectar simultáneamente la presencia de *M. tuberculosis* y la resistencia a rifampicina en un plazo de 2 horas. La prueba *Genotype*[®]*MDRTBplus* es una prueba que utiliza tiras reactivas que presentan regiones moleculares parciales de los genes *rpoB*, *katG* e *inhA* fijadas sobre ellas, detectando así mutaciones de resistencia a la rifampicina (*rpoB*) y las principales mutaciones presentes en la resistencia a isoniacida (*katG* e *inhA*).

2.2.3. Esquemas de Tratamiento^{20, 25, 26}.

- a) **TB sensible:** Los medicamentos usados para Tuberculosis sensible son Isoniacida (H), Etambutol (E), Rifampicina (R) y Pirazinamida (Z).
- b) **TB Resistente:** La OMS clasifica a los medicamentos en grupos según su eficacia, propiedades y evaluación de efectividad. La clasificación según muestra en el Anexo 3²⁷. Los esquemas de tratamiento para TB resistente son de 4 tipos: estandarizado, empírico, individualizado y esquemas acortados.
- **Estandarizado:** Esquema transitorio en la persona afectada con tuberculosis (PAT) con factores de riesgo para TB MDR y debido a la severidad de su estado no se puede esperar el resultado de una Prueba de sensibilidad rápida o convencional para iniciar tratamiento. Es indicado por el médico consultor.
 - **Empírico:** Indicado en pacientes con diagnóstico de TB resistente según Prueba de sensibilidad convencional solo a medicamentos de primera línea o en paciente que es contacto domiciliario de un caso de TB.
 - **Individualizado:** Pacientes con diagnóstico de TB resistente con resultados de una Prueba de Sensibilidad convencional para medicamentos de primera y segunda línea.
 - **Esquemas acortados:** Tratamiento de TB resistente a Rifampicina (TB-RR) o TB-MDR en pacientes que no han sido tratados con fármacos de segunda línea y en los que la resistencia a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea es poco probable o ha sido excluida.

2.2.4. Fármacos antituberculosos^{20, 25, 26}.

2.2.4.1. Clasificación: La clasificación se muestra en el Anexo 4²⁰.

- **Medicamentos de primera línea:** Los medicamentos de primera línea se utilizan en pacientes nuevos, que hayan tenido recaídas y abandonos recuperados. Son altamente eficaces y tolerados en la mayoría de los pacientes.
- **Medicamentos de segunda línea:** Los medicamentos de segunda línea se utilizan en aquellos pacientes con resistencia a antibióticos.

Los efectos de estos medicamentos pueden ser más tóxicos y el tiempo de tratamiento puede ser más prolongado.

- **Medicamentos para TB-XDR.**

2.2.4.2. Reacciones adversas a los fármacos antituberculosos (RAFA)^{28,29,30}.

Las reacciones adversas a fármacos antituberculosos se resumen en el Anexo 5.

2.2.5. Definición de términos:

- **RAM:** 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.¹
- **RAFA:** Se denomina reacción adversa a fármacos antituberculosos a la respuesta nociva y no deseada de uno o varios de los fármacos utilizados, para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de la enfermedad tuberculosa a dosis adecuadas.²⁰
- **TB:** La *tuberculosis*, conocida también como TB, es una enfermedad que se transmite a través del aire y es causada por una bacteria llamada Bacilo de Koch, que ataca principalmente los pulmones, aunque también a otros órganos.²⁰
- **Tuberculosis pulmonar:** Persona a quien se le diagnostica tuberculosis con compromiso del parénquima pulmonar con o sin confirmación bacteriológica (baciloscopia, cultivo o prueba molecular).²⁰
- **Tuberculosis extra-pulmonar:** Persona a quien se le diagnostica tuberculosis en órganos diferentes a los pulmones.²⁰
- **TB multidrogorresistente (TB MDR):** Caso con resistencia simultánea a isoniacida y rifampicina por pruebas convencionales.²⁰
- **TB extensamente resistente (TB XDR):** Caso con resistencia simultánea a isoniacida, rifampicina, una fluoroquinolona y un inyectable de segunda línea (amikacina, kanamicina o capreomicina) por prueba rápida molecular o convencionales.²⁰
- **TB según sensibilidad a isoniacida y/o rifampicina por pruebas rápidas:** Se deberá usar la siguiente clasificación: Caso de TB sensible a isoniacida

(H) y rifampicina (R) por prueba rápida. Caso de TB resistente a isoniacida (H) por prueba rápida. Caso de TB resistente a rifampicina (R) por prueba rápida. Caso de TB multidrogorresistente por prueba rápida.²⁰

III. MATERIALES Y MÉTODOS

Este capítulo está desarrollado en seis partes conformados por el tipo y diseño del estudio, la población y muestra estudiada, cuáles fueron los criterios de inclusión y exclusión, la metodología utilizada, los instrumentos utilizados para la recolección de datos así como los procedimientos para la recolección de los mismos y cómo fueron analizados para la obtención de los resultados.

3.1. Tipo y diseño

El presente estudio corresponde a una investigación que según su enfoque es cuantitativa, de diseño no experimental, según su alcance es de nivel descriptivo pues describe el fenómeno de estudio de la misma forma como se presenta sin manipular las variables de estudio, es de corte transversal por que las unidades de muestra serán tomadas en cuenta en una sola oportunidad y retrospectivo por que los datos se tomarán de hechos que ya sucedieron.

3.2. Población y muestra

La población estuvo conformada por los pacientes hospitalizados que recibieron medicamentos antituberculosos en el Servicio de Neumología Santa Rosa III en el Hospital Nacional “Dos de Mayo” en el año 2018, N=47. Para lo cual se solicito el permiso correspondiente a la institución.

Muestra: Debido a que la población era pequeña la muestra fue censal y se tomó toda la población lo cual además aseguró una cobertura del 100 %, la cual estuvo conformada por todos los pacientes, n=47.

3.3. Criterios de inclusión y exclusión

3.3.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de tuberculosis
- Todos los pacientes mayores de 18 años cuyas historias clínicas se encontraron registradas.
- Las historias clínicas de los pacientes que contaron con la descripción del esquema terapéutico (medicamento que tomaba el paciente) y con los signos y síntomas presentes.

3.3.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes que no recibieron tratamiento en el servicio de Neumología Santa Rosa III.

3.4. Metodología

Se realizó mediante la revisión de historias clínicas.

3.5. Instrumentos y procedimientos de recolección de datos

Los datos fueron recopilados mediante una Ficha de recolección de datos (Anexo 6) la cual es de autoría propia. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes hospitalizados que llevaron tratamiento con medicamentos antituberculosos hasta el momento de su alta. Los datos contenidos en las historias clínicas fueron trasladadas al instrumento de recolección de datos y fueron sometidos a control de calidad e ingresados a una base de datos Excel, posteriormente fueron exportados al programa SPSS versión 23 para ser presentados en tablas y gráficos. Técnica: Se realizó mediante la revisión de historias clínicas obteniéndose en estas el reporte de las reacciones adversas; los formatos usados en el Hospital Nacional “Dos de Mayo”: En el formato A se obtuvieron los datos generales e información clínica, formato B que fue el formato farmacoterapéutico, el formato C que incluyó los datos de laboratorio y la Ficha de evaluación de la relación de causalidad de RAM del Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud.

3.6. Análisis de datos estadísticos

Mediante el sistema SPSS versión 23 se elaboraron tablas de frecuencias simples y de doble entrada, además se estimaron los porcentajes de manera interválica al 95% de confianza. Estas tablas fueron ilustradas mediante gráficos de barras simples, apiladas y dobles mediante el Excel para aprovechar sus características gráficas. Todo fue editado con el Word Office 2016.

IV. RESULTADOS

4.1. Datos generales

Tabla 1. Porcentaje de la población con diagnóstico de tuberculosis según el sexo.

	Frecuencia	Porcentaje
MASCULINO	28	59,6
FEMENINO	19	40,4
Total	47	100,0

Se observa en la tabla un mayor predominio del sexo masculino con el 59,6 % seguido del sexo femenino en 40,4 % en el total de la población estudiada.

Tabla 2. Porcentaje de la población con diagnóstico de tuberculosis según la edad.

Edad	Frecuencia	Porcentaje
18 A 29	14	29.8
30 A 59	25	53.2
60 a más	8	17.0
Total	47	100.0

La tabla muestra que la edad de la población en estudio de mayor predominio es de 30 a 59 años (53.2%), seguido por 18 a 29 años (29.8%) y 60 a más (17%).

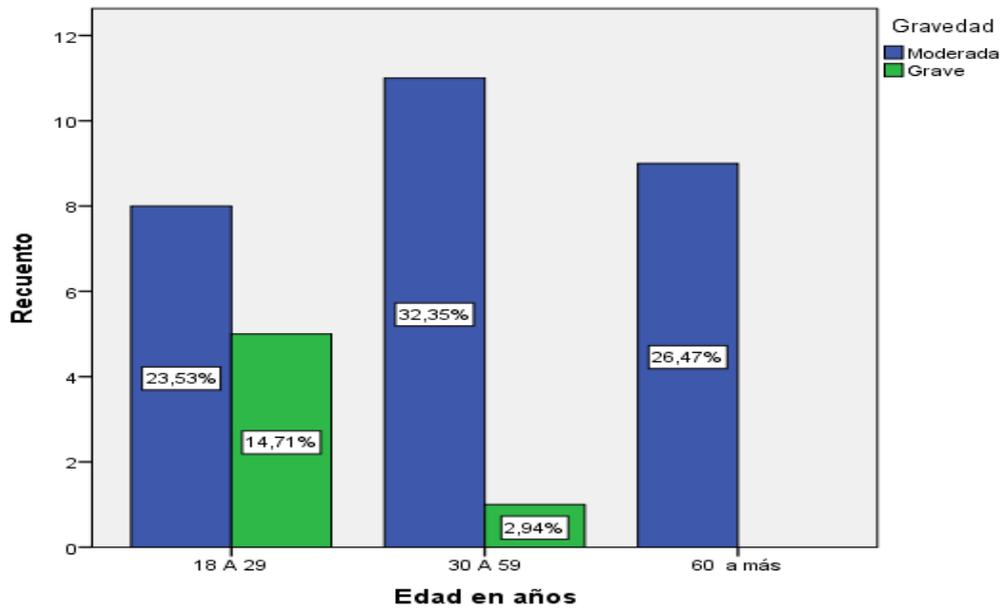


Figura 1. Gravedad de las reacciones adversas según la edad. Se detectaron 14,71 % reacciones adversas grave y 23,53 % reacciones adversas moderadas en pacientes cuyas edades estaban comprendidas entre 18 a 29 años. Mientras que se detectaron 32,35 % reacciones moderadas y 2,94 % reacciones adversas grave en pacientes cuyas edades estaban entre 30 a 59 años. Solo se detectaron 26,47% reacciones adversas moderadas en pacientes con edades de 60 a más.

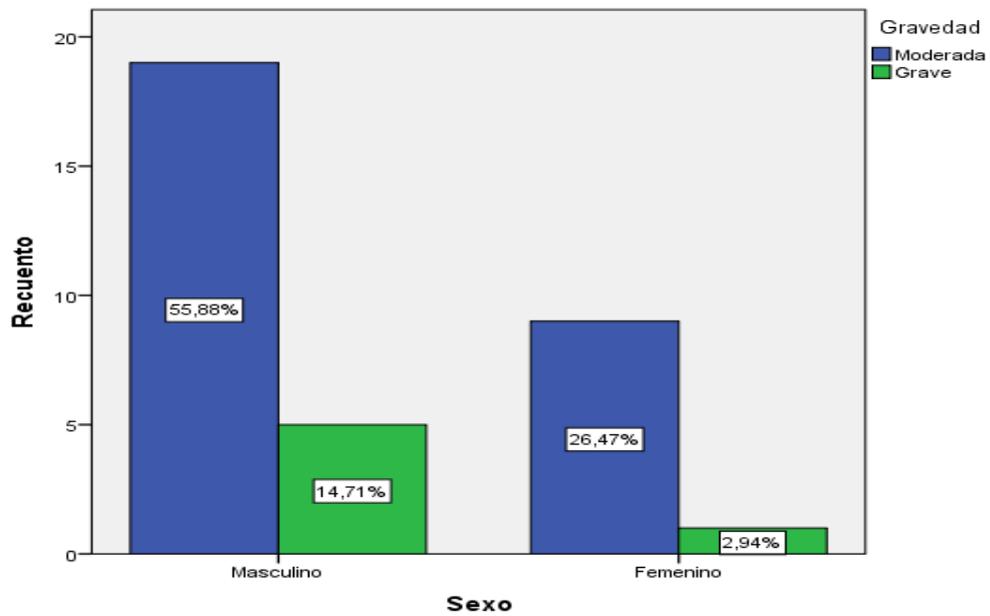


Figura 2. Gravedad de las reacciones adversas según el sexo. Se detectaron 55,8% reacciones adversas de gravedad moderada en el sexo masculino y 26,47% en el sexo femenino. En el caso de reacciones adversas graves, se detectaron 14,71 en el sexo masculino y 2,94% en el sexo femenino.

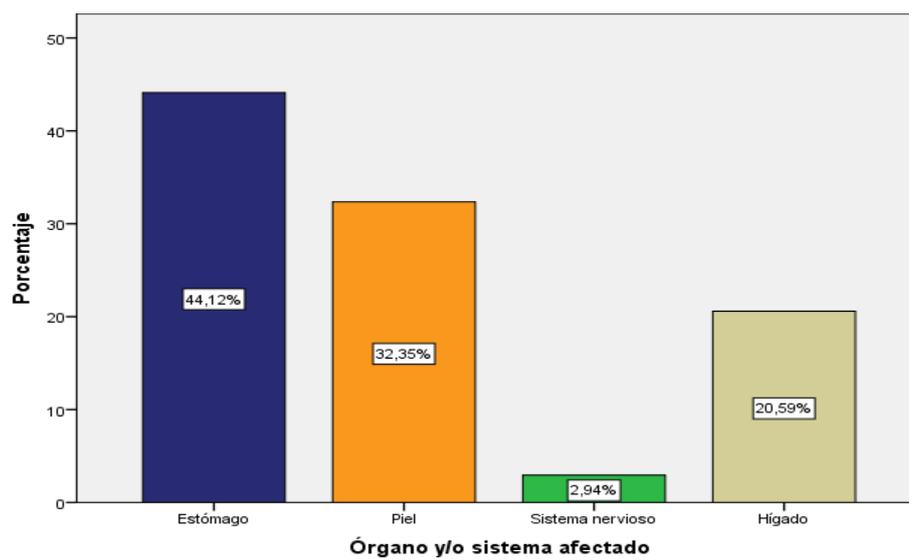


Figura 3. Órgano y/o sistema afectado. Según el órgano afectado, el estómago fue el órgano más afectado (44,12%) seguido por la piel (32,35%), hígado (20,59) y sistema nervioso (2,94%).

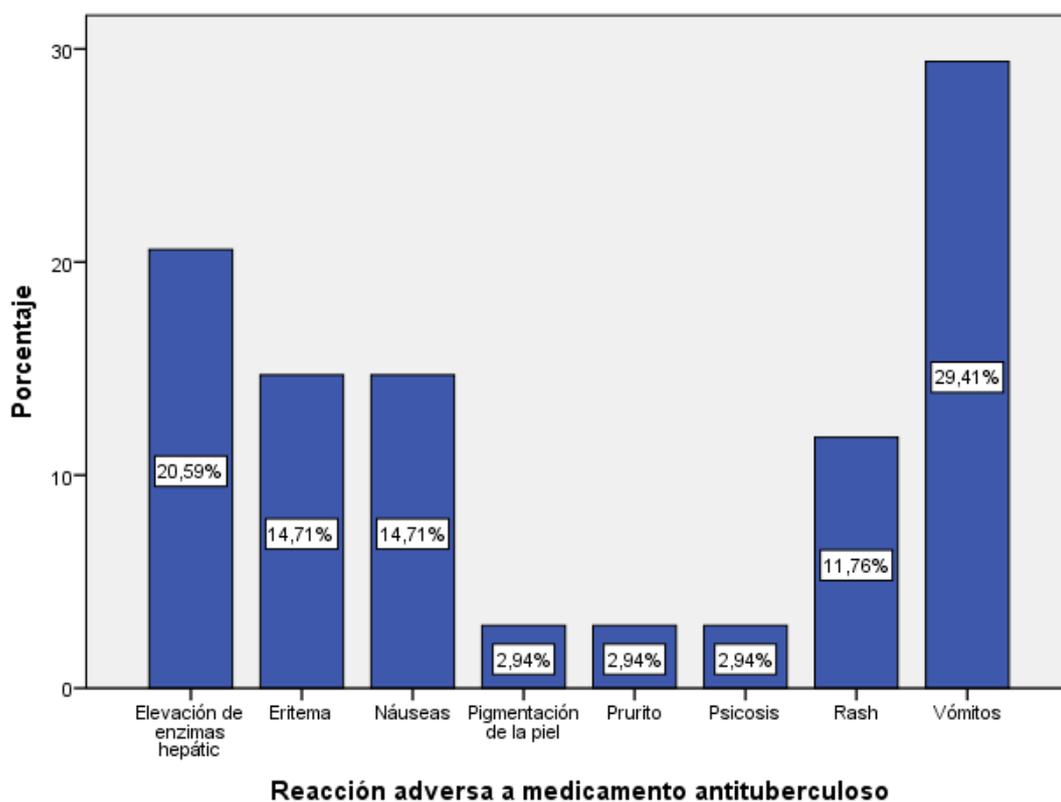


Figura 4. Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas. Las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos ordenadas en forma descendente fueron vómitos (29,41%); elevación de enzimas hepáticas (20,59%); eritema y náuseas (14,71%); rash (11,76%); pigmentación, prurito y psicosis (2,94%).

Tabla 3. Reacciones adversas clasificadas según medicamento sospechoso.

	Elevación enz.hepáticas	Eritema	Náuseas	Pigmentación de la piel	Prurito	Psicosis	Rash	Vómitos	Tota l	%
Etambutol	1	0	1	0	0	0	0	2	4	11,76
Levofloxacino	0	2	0	0	0	0	0	0	2	5,88
Capreomicina	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2,94
Pirazinamida	3	1	3	1	1	0	1	2	12	35,29
Isoniazida	1	0	1	0	0	1	0	1	4	11,76
Amikacina	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2,94
Clofazimina	0	0	0	0	0	0	1	1	2	5,88
Linezolid	0	0	0	0	0	0	1	1	2	5,88
Moxifloxacino	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2,94
Bedaquilina	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2,94
Rifampicina	2	1	0	0	0	0	0	1	4	11,76
Total	7	5	5	1	1	1	4	10	34	100

Se observa que se presentaron un mayor número de reacciones adversas relacionadas con el medicamento pirazinamida (35,29%) seguido de Etambutol, isoniazida y rifampicina (11,76%) respectivamente.

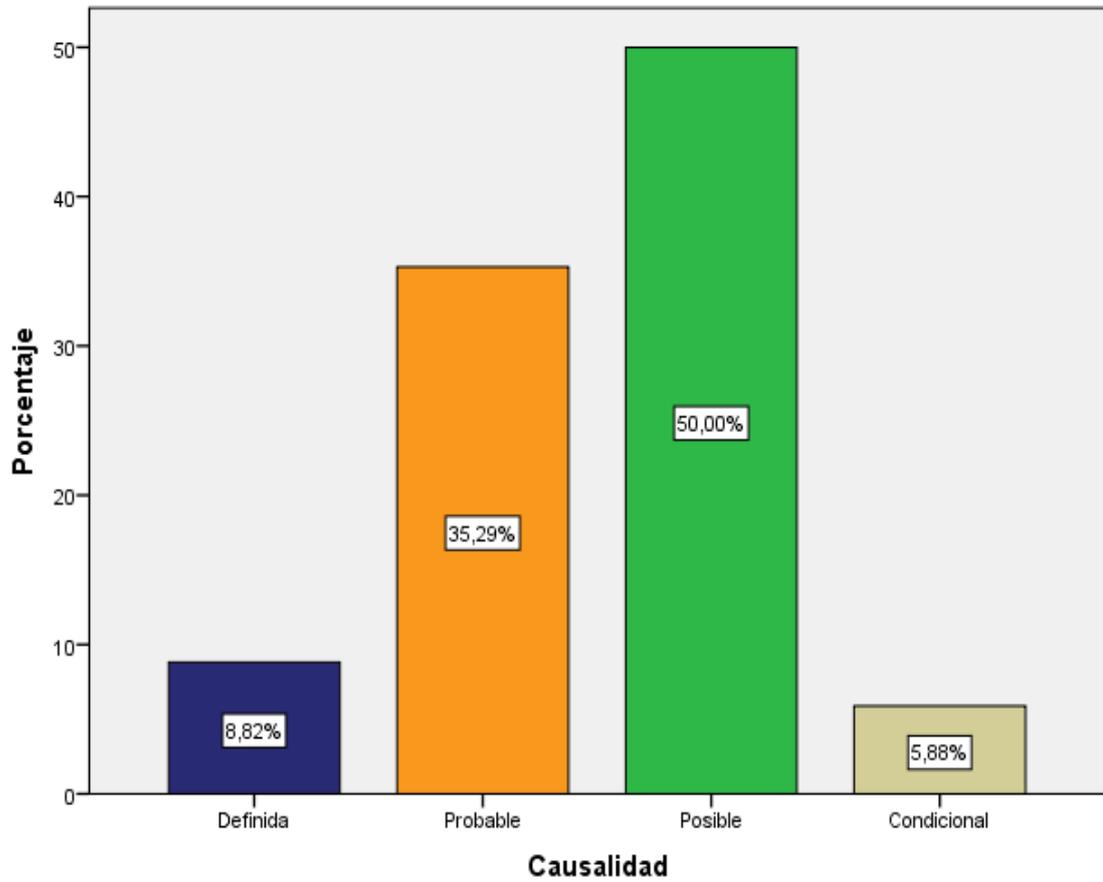


Figura 5. Reacciones adversas según la evaluación de causalidad. Las reacciones adversas clasificadas según causalidad, el 50 % fue posible, seguida de probable (35,29%), condicional (5,88%) y definida (8,82%).

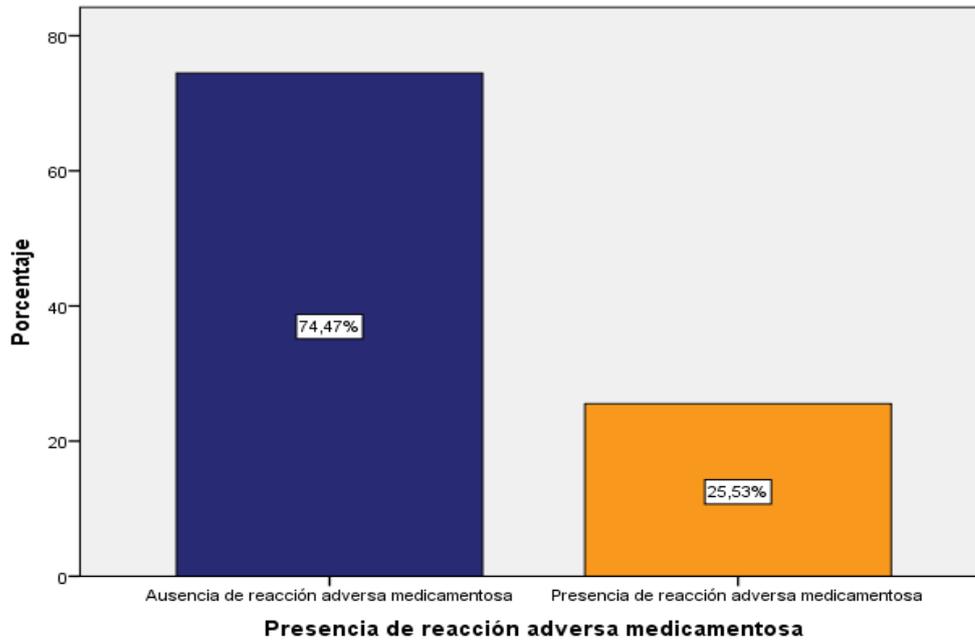


Figura 6. Presencia de reacción adversa. Del total de pacientes con diagnóstico de tuberculosis, se observó que el 25,53 % presentó reacción adversa medicamentosa.

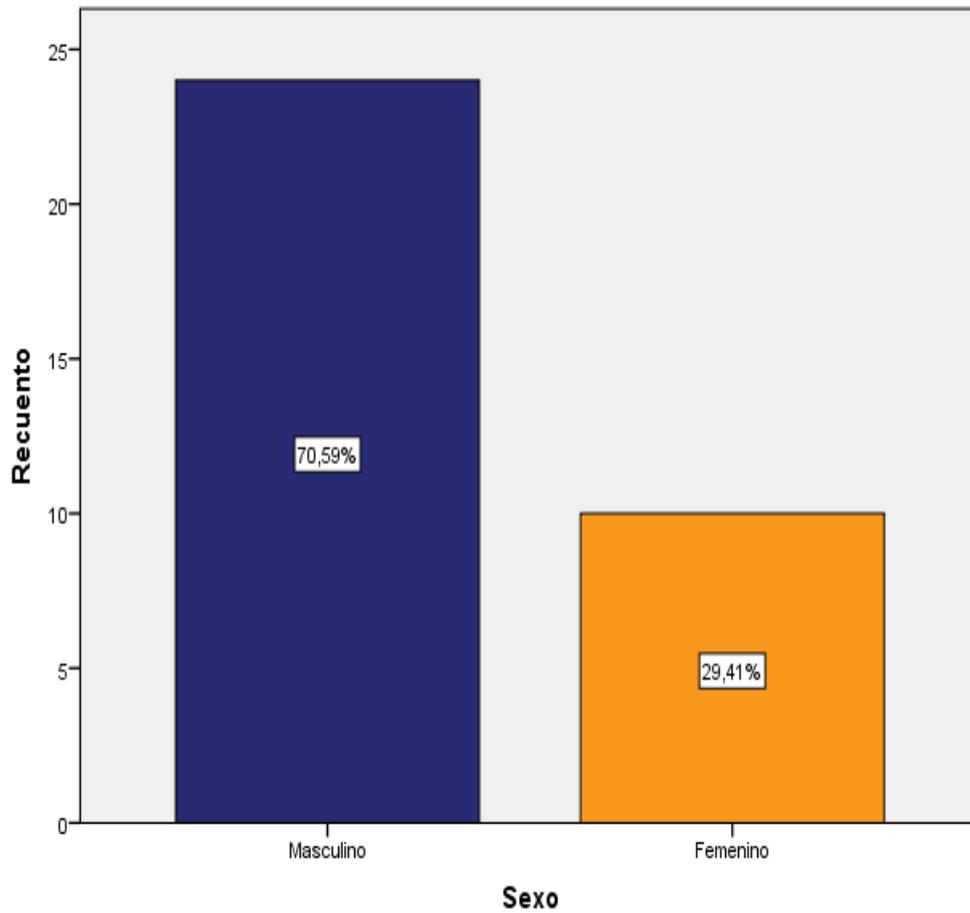


Figura 7. Presencia de reacciones adversas por sexo. Del total de pacientes que presentaron reacciones adversas a medicamentos antituberculosos. El 70,59 % pertenecen al sexo masculino y el 29,41 % pertenecen al sexo femenino.

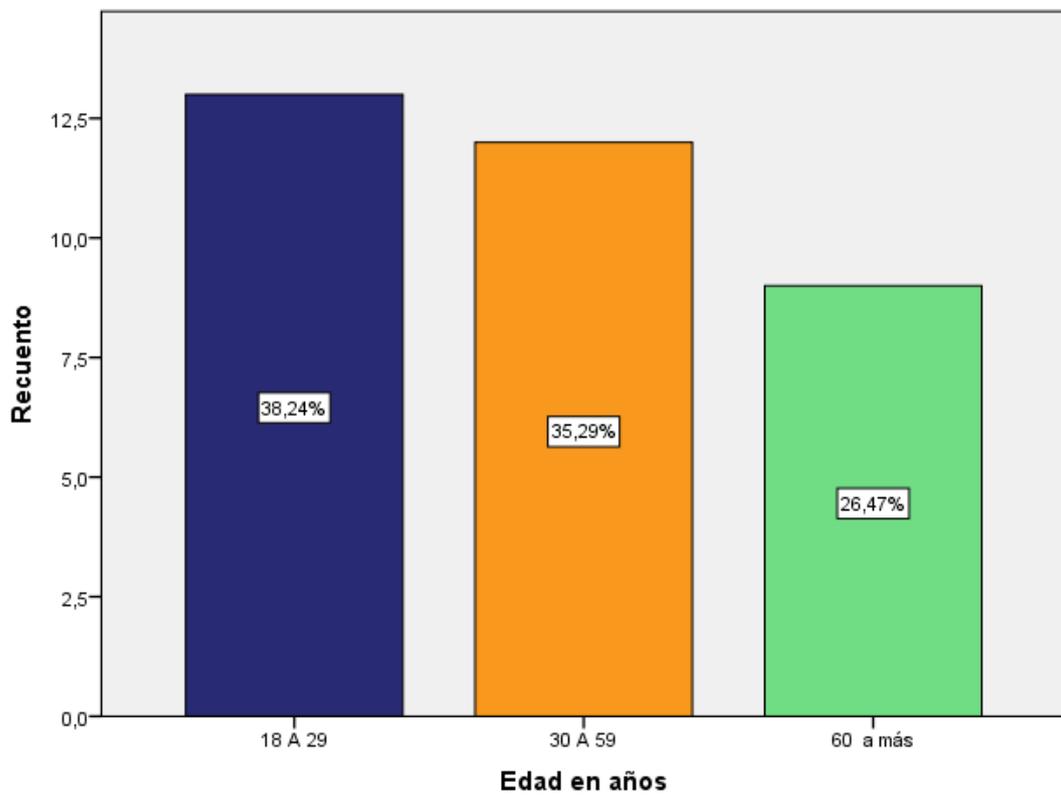


Figura 8. Presencia de reacciones adversas por grupo de edad. Del total de pacientes que presentaron reacciones adversas a medicamentos antituberculosos. El 38,24 % sus edades están entre 18 a 29 años; 35,29% el rango de edad fue entre 30 a 59 años y 26,47 % entre 60 años a más.

V. DISCUSIÓN

Las reacciones adversas a fármacos antituberculosos son las respuestas nocivas y no deseadas de uno o varios de los fármacos utilizados, para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de la enfermedad tuberculosa a dosis adecuadas.

Según los resultados de acuerdo a la gravedad de la reacción, el estudio coincide con el estudio de Castillo Nuñez¹⁰ donde se manifiesta que las RAFAs de tipo grave se presentaron en mayor porcentaje en el sexo masculino.

Las reacciones adversas a fármacos antituberculosos que se presentaron en mayor proporción fueron a nivel gástricas, hepáticas y dermatológicas. Estos resultados coinciden con los autores Castillo Nuñez¹⁰, Sardon Beltran¹³, Cheah Meng¹². En el caso de Covarrubias López, Tania¹¹ si bien los pacientes presentaron RAFAs a nivel gástrico, hepático y dermatológico también se pudo observar la presencia en mayor porcentaje de alteraciones renales. Se puede considerar que los medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis especialmente los de primera línea tienen entre sus reacciones más comunes las mencionadas anteriormente por lo que se podría tener relación con el porcentaje de aparición.

El medicamento que causó un mayor número de reacciones adversas fue pirazinamida, seguido de etambutol, isoniazida y rifampicina. Se debería considerar que las reacciones que se presentaron en mayor porcentaje están relacionadas con las reacciones adversas registradas por las autoridades de vigilancia sanitaria como FDA, Agencia Española de Medicamentos, etc por lo tanto, se debería vigilar a los pacientes que llevan tratamiento con estos medicamentos a fin de identificar a tiempo las RAFAs y poder tratarlas.

Según la categoría de causalidad la mayoría de RAFAs evaluadas fueron calificadas como posible lo que coincide con el estudio de Rafael Horna¹⁶. Debido a que los esquemas de tratamiento tienen más de dos medicamentos y la mayoría de ellos se toman conjuntamente es más difícil determinar a un solo medicamento como el causante de la reacciones adversas que se puedan presentar.

La presencia de RAFAs según sexo fue en mayor porcentaje para el sexo masculino. Se encontró el mismo resultado en el estudio de Rafael Horna¹⁶ a diferencia del estudio de Monasterio Torrez¹⁵ y de Cheah Meng¹² donde el mayor porcentaje de RAFAs se presentó en el sexo femenino.

La presencia de RAFAs por edad fue en mayor porcentaje en el grupo de edades comprendidos entre 18 a 29 años. Estos resultados coinciden con el estudio realizado por Rafael Horna¹⁶, Monasterio Torrez¹⁵. En el estudio realizado por Castillo Nuñez¹⁰ las RAFAs graves se presentaron en el grupo de 20 a 30 años, mientras que en el estudio realizado por Pari Atamari¹⁷ se presentó un mayor porcentaje de RAFAs en el grupo de edades de 15 a 34 años lo cual se encuentra dentro del rango del resultado obtenido en el estudio tomándose en cuenta que los pacientes incluidos en el estudio eran mayores de edad. Por lo que se tendría que considerar una mayor vigilancia en este grupo de pacientes ya que existe una mayor probabilidad de aparición de reacción adversa a los medicamentos antituberculosos.

VI. CONCLUSIONES

Las reacciones adversas según el grado de gravedad fueron moderadas en mayor porcentaje para las edades comprendidas entre 30 a 59 (32,35%) años y graves en mayor porcentaje para las edades comprendidas entre 18 a 29 años (14,71%).

Las reacciones adversas según el grado de gravedad fueron moderadas (55,8%) y graves (14,71 %) en mayor porcentaje para el sexo masculino.

Las reacciones adversas según el órgano u sistema afectado se presentaron a nivel de sistema gástrico (44,12%) seguido por la piel (32,35%), hígado (20,59) y sistema nervioso (2,94%).

Las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos fueron en orden de mayor aparición vómitos (29,41%), aumento de enzimas hepáticas (20,59%), eritema (14,71%) , náuseas (14,71%) , rash (11,76%) , pigmentación de piel (2,94 %) , prurito (2,94 %) y psicosis (2,94 %)

El medicamento que presentó un mayor número de reacciones adversas fue pirazinamida (35,29%).

Las reacciones adversas según la categoría de causalidad fueron en su mayoría clasificadas como posibles (50%).

La prevalencia de RAM se presentó en mayor porcentaje en el sexo masculino (70,59%) y en rango de edades entre 18 y 29 años (35,29%).

VII. RECOMENDACIONES

1. Incorporar un mayor número profesionales químicos farmacéuticos lo que permitirá realizar seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes con tratamiento para tuberculosis.
2. Elaborar por parte del Área de Farmacia un formato de indicaciones sobre el uso adecuado de medicamentos (horarios de toma de medicamentos, posibles interacciones medicamentosas, interacciones con alimentos) y que puedan ser entregados a los pacientes o familiares al momento del alta previa explicación por parte del químico farmacéutico.
3. Continuar con el control y seguimiento de pacientes con tratamiento para tuberculosis en especial de aquellos pacientes TB-MDR y TB-XDR que inician tratamiento con los nuevos fármacos aprobados recientemente y de los cuales se tiene poca información.
4. Implementar una guía sobre el adecuado manejo de reacciones adversas a fármacos antituberculosos debido a la gran variabilidad de tratamientos que se utilizan actualmente.
5. Brindar capacitación al personal de salud encargado del tratamiento y cuidado de los pacientes con tuberculosis sobre el Formato de Reporte de Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos a fin de que puedan realizar un correcto llenado y remitirlo al área correspondiente para su evaluación y registro. Esta capacitación debe ser realizada por un químico farmacéutico.
6. Concientizar al personal de salud sobre la importancia de registrar en la historia clínica los antecedentes familiares, diagnóstico, tratamientos recibidos anteriormente (indicando las dosis y frecuencia), alergias y/o reacciones adversas presentadas anteriormente y cualquier signo o síntoma que presente el paciente durante su tratamiento.
7. Antes de iniciar el tratamiento para TB es importante considerar un examen de enzimas hepáticas a fin de tomar las medidas adecuadas en caso se presentara elevación de enzimas hepáticas durante el tratamiento ya que si no se tiene un adecuado control podría traer consecuencias graves al paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS [Internet]. Organización Mundial de la Salud [actualizado sep 2018; citado 29 jul 2019]. Disponible: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
2. MC. Hernández Caballero Henry. Situación y lecciones aprendidas del manejo integral la TB DR en el Perú. [publicación en línea]. 2019. [Citado 2019 junio 21]. Disponible en: <http://bit.ly/>
3. Bonilla Asalde, César Antonio. Factores de riesgo asociados al abandono del tratamiento en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente en la región Callao, Perú, años 2010-2012 [Tesis en Internet]. Lima: Universidad Peruana Unión, [citado 29 de marzo de 2019]. Disponible en : http://repositorio.upeu.edu.pe/bitstream/handle/UPEU/656/C%C3%A9sar_Tesis_Maestr%C3%ADa_2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y
4. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Departamento de Salud y Servicios Humanos. [Internet]. Tuberculosis (TB); 2016 [citado 14 marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/drtb/default.htm>
5. Ministerio de Salud. Guía para el equipo de salud N°3. 2 da. Edición. Argentina: Dirección de Epidemiología- Ministerio de Salud de la Nación; 2014.
6. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2009: Tuberculosis Drug Information Guide.
7. Hernández Sampieri, Roberto. Metodología de la investigación. 6^{ta} ed. México D.F: Mc Graw Hill; 2014.104 p.
8. Sarin Rohit, Vohra Vikram, Singla Neeta, Singla Rupak, Puri, Man, Munjal, S.K et al. Early efficacy and safety of Bedaquiline and Delamanid given together in a “Salvage Regimen” for treatment of drug-resistant tuberculosis. Indian Journal of Tuberculosis. [Internet] 2019 [citado 25 mayo 2019]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0019570719300721?via%3Dihub>
9. Athryn Schnippel, Cynthia Firnhaber, Rebecca Berhanu, Liesl Page-Shipp, Edina Sinanovic, Adverse drug reactions during drug-resistant TB treatment in high HIV prevalence settings: a systematic review and meta-analysis. Journal of Antimicrobial

Chemotherapy, [Internet] 2017 [citado 04 abril 2019] (72), 1871–1879. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx107>.

10. Castillo Nuñez Astrid, Saravia Arévalo Astrid Massiel. 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” [tesis Internet]. San Salvador: Universidad de El Salvador, 2016, [citado 29 marzo de 2019]. Disponible en: <http://ri.ues.edu.sv/id/eprint/16752/1/Factores%20asociados%20al%20aparecimiento%20de%20Reacciones%20Adversas%20%20a%20farmacos%20antituberculosos%20de%20primer.pdf>
11. Díaz Covarrubias, Tania, Laniado-Laborín Rafale. Reacciones Adversas a los fármacos antituberculosis en pacientes con esquemas mixtos. *Neumol Cir Torax*. 2016; 75, No. 2, Abril-junio.
12. 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 04 abril 2019]; 25 (5), 103–114. Disponible en: [10.21315 / mjms2018.25.5.10](https://doi.org/10.21315/mjms2018.25.5.10).
13. Sardón Beltrán, Guido Alonso. Prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna, Perú, años 2013-2016 [tesis en Internet]. Tacna: Universidad Jorge Basadre Grohman, 2017 [citado 29 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://repositorio.unjbg.edu.pe/handle/UNJBG/2319>
14. Gonzales Díaz de Mora, Jacqueline. Efecto del seguimiento farmacoterapéutico en la calidad de vida del paciente con terapia antituberculosa en el Hospital Regional Felipe Arriola Iglesias, febrero-octubre 2017 [tesis en Internet]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo, 2018 [citado 29 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/11885>.
15. Monasterio Torres, Gerson. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes hospitalizados en el Hospital Santa Rosa Piura en el periodo 2007-2014. [tesis Internet]. [Piura]: Universidad Nacional de Piura, 2015 [citado 29 marzo de 2019]. Disponible en: <http://repositorio.unp.edu.pe/handle/UNP/766>.
16. Rafael Horna, Eliana Alejandra. Reacciones adversas a fármacos en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente. [tesis Internet]. Trujillo: Universidad Nacional de

- Trujillo. 2014 [citado 29 marzo de 2019]. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/376>
17. Pari Atamari, Darwin Henry. 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. [tesis Internet]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María. 2013 [citado 29 marzo de 2019]. Disponible en: <https://tesis.ucsm.edu.pe/repositorio/handle/UCSM/3933>
 18. MedlinePlus [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 1919- [fecha de acceso 19 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000650.ht>
 19. Center for disease control and prevention. Preguntas y respuestas sobre la tuberculosis. Departamento de Salud y Servicios Humanos de EEUU. EEUU .2014 p. 1-2.
 20. Ministerio de Salud. Modificatoria de la Norma Técnica de Salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. 2018. Lima: Ministerio de Salud. 2018.
 21. Torres G, Zulema, Herrera M. Tania. Técnica de la Reacción de Tuberculina. 2017. Santiago de Chile: Ministerio de Salud. [fecha de acceso 25 de mayo de 2019]. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wpcontent/uploads/2017/12/2017.12.14_TE CNICA-DE-LA-REACCION-DE-TUBERCULINA.pdf.
 22. Peñata A, Salazar R, Castaño T, Bustamante J, Ospina S. Diagnóstico molecular de tuberculosis extrapulmonar y sensibilidad a rifampicina con un método automatizado en tiempo real. *biomedica* [Internet]. 1 de abril de 2016 [citado 8 de junio de 2019]; 36(Sup1):78-9. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3088>.
 23. Arias M. Fabiola, Herrera M. Tania. Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis. *Rev. chil. enferm. respir.* [Internet]. 2016 Dic [citado 2019 Jun 08]; 32(4): 254-259. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482016000400007&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482016000400007>.

24. Alcaide Fernández de Vega F, Esteban Moreno J, González Martín J, Palacios Gutiérrez JJ. Métodos de determinación de sensibilidad a los antimicrobianos en micobacterias. *Procedimientos em Microbiología Clínica*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica SEIMC). 2016. Disponible em: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia56.pdf>.
25. Mendoza-Ticona, Alberto et al. Propuesta de esquemas de tratamiento antituberculosis basados en la susceptibilidad a isoniacida y rifampicina. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* [Internet]. 2014 [citado 30 marzo 2019]; 30 (2). Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/191/2328>.
26. Southeastern National Tuberculosis Center, 2010: Guía de información de medicamentos antituberculosos, Edición en español p.1-46.
27. World Health Organization. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) [Internet]. 2018. [citado 23 junio 2019]. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/2018/rapid_communications_MDR/en/
28. Rodriguez Hurtado Diana Carmela, Ramirez Cuentas John Helmut, Pacheco Salas Victor Hugo, Salazar Salas Lucía Esther, Casalino Carpio Ernesto, Lizarzaburu Luis et al. Efectos adversos de consecuencia fatal por tratamiento con fármacos antituberculosos. *Rev Med Hered* [Internet]. 2002 Oct [citado 2019 Abr 04]; 13(4): 148-152. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2002000400007&lng=es.
29. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drugresistant tuberculosis. TMC207-C209 Study Group, Diacon A.H., Tang S.-J., Conradie F., Danilovits M., Chuchottaworn C., Vasilyeva I., (...), Zhang X. (2016) *European Respiratory Journal*, 47 (2) , pp. 564-574.
30. GB, Pontali E, Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Tiberi S, Tadolini M, Esposito S. Combined Use of Delamanid and Bedaquiline to Treat Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2017 Feb 7; 18(2):341. doi: 10.3390/ijms18020341. PubMed PMID: 28178199; PubMed Central PMCID: PMC5343876.

ANEXO

ANEXO 1. MATRIZ DE CONSISTENCIA

Planteamiento de Problema	Objetivos	Hipótesis	Justificación	Variable	Metodología
<ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuáles son las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional “Dos de Mayo” en el 2018? • ¿Cuáles son las reacciones adversas según gravedad en pacientes hospitalizados? • ¿Cuáles son las reacciones adversas según el sistema u órgano afectado en pacientes hospitalizados? • ¿Cuáles son las reacciones adversas según causalidad en pacientes hospitalizados? • ¿Cuál es la prevalencia de RAMs? 	<ul style="list-style-type: none"> • Determinar las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital Nacional “Dos de Mayo” durante el 2018. 5. Clasificar las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes hospitalizados según gravedad. 6. Identificar las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes hospitalizados según el sistema u órgano afectado. 7. Determinar las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes hospitalizados según causalidad. 8. Estimar la prevalencia de RAMS en los pacientes hospitalizados con diagnóstico de tuberculosis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Debido a que es un estudio descriptivo no requiere de hipótesis. 	<p>Las reacciones adversas a los medicamentos antituberculosos pueden llevar a al abandono del tratamiento, lo que puede contribuir a la disminución de la calidad de vida o incluso la muerte. Este estudio es necesario porque proporcionará a todo el personal de salud del hospital que está involucrado en el cumplimiento del tratamiento de los pacientes con TB una herramienta que les permita identificar las reacciones adversas y así poder realizar un adecuado manejo de las mismas. Todas estas acciones darán como resultado que el paciente no abandone su tratamiento evitando así la resistencia a nuevos fármacos y el fracaso del tratamiento.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones adversas 	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión de historias clínicas y recolección en Ficha de Datos.

Nota: La matriz de consistencia podrá ser modificada siempre y cuando sea fundamentado acorde al diseño de investigación propuesto.

ANEXO 2. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Conceptualización	Dimensión	Indicador	Valores	Criterios de medición	Escala de medición de Variable	Instrumentos de recolección de datos
Reacciones adversas	<ul style="list-style-type: none"> 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 	Según órganos y sistemas	<ul style="list-style-type: none"> Trastorno gastrointestinales Trastornos hepatobiliares Trastornos de la piel y tejido subcutáneo. Trastornos del sistema inmune 	<ul style="list-style-type: none"> Presenta/No presenta 		<ul style="list-style-type: none"> Nominal 	<ul style="list-style-type: none"> Ficha de recolección de datos
		Según la gravedad	<ul style="list-style-type: none"> No necesitan tratamiento Requiere de tratamiento farmacológico Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> Leve Moderado Grave 		<ul style="list-style-type: none"> Ordinal 	
		Según la evaluación de la causalidad		<ul style="list-style-type: none"> Definida Probable Posible Improbable Condicional No clasificable 	<ul style="list-style-type: none"> >=8 6-7 4-5 <= 0 1-3 Falta información 	<ul style="list-style-type: none"> Ordinal 	
		Prevalencia				<ul style="list-style-type: none"> Cuantitativo continuo de escala de razón 	

**ANEXO 3. AGRUPACIÓN DE MEDICAMENTOS RECOMENDADOS PARA USO
LARGO EN TB-MDR SEGÚN OMS (2018)**

Grupo	Medicamento	Abreviatura
Grupo A Incluir los tres medicamentos (a menos que no se puedan utilizar)	Levofloxacino o	Lfx
	Moxifloxacino	Mfx
	Bedaquilina	Bdq
	Linezolid	Lzd
Grupo B Añadir los dos medicamentos (a menos que se puedan utilizar)	Clofazimina	Cfz
	Cicloserina o Terizidona	Cs Trd
Grupo C Añadir a completar el régimen y cuando los medicamentos de los Grupos A y B no puedan utilizarse	Etambutol	E
	Delamamid	Dlm
	Pirazinamida	Z
	Imipenem-Cilastatina o	Imp-Cln
	Meropenem	Mpm
	Amikacina o	Am
	Estreptomicina	S
	Etionamida o Protionamida	Eto Pto
P-ácido minosalicílico	PAS	

ANEXO 4. CLASIFICACIÓN DE FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS

GRUPO	MEDICAMENTOS
PRIMERA LÍNEA	RIFAMPICINA
	ISONIAZIDA
	ETAMBUTOL
	PIRAZINAMIDA
SEGUNDA LÍNEA	CICLOSERINA
	ETIONAMIDA
	AMINOGLUCÓSIDO (AMIKACINA, KANAMICINA, CAPREOMICINA)
	ÁCIDO p-AMINO SALICÍLICO
	FLUOROQUINLONAS
MEDICAMENTOS PARA TB XDR	BEDAQUILINA
	CLOFAZIMINA
	DELAMANID
	LINEZOLID
	CARBAPENEM (IMIPENEM/CILASTATINA, MEROPENEM)
	THIORIDAZINA

**ANEXO 5. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS
ANTITUBERCULOSOS**

MEDICAMENTOS	REACCIONES ADVERSAS
ISONIACIDA	INCREMENTO DE ENZIMAS HEPÁTICAS, REACCIONES CUTÁNEAS, NEUROPATÍA PERIFÉRICA
RIFAMPICINA	INCREMENTO DE ENZIMAS HEPÁTICAS, SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES, REACCIONES CUTÁNEAS
PIRAZINAMIDA	HEPATITIS, MIALGIAS, POLIARTRALGIAS, SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES
ETAMBUTOL	NEURITIS RETRO BULBAR, NEURITIS PERIFÉRICA
ESTREPTOMICINA	TOXICIDAD VESTIBULAR-COCLEAR Y RENAL
CICLOSERINA	CEFALEA, INSOMNIO, DEPRESIÓN, PSICOSIS, CONVULSIONES
ETIONAMIDA	SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES, HEPATITIS, HIPOTIROIDISMO
AMINOGLUCÓSIDO	HIPOKALEMIA E HIPOMAGNESEMIA, NEFROTOXICIDAD OTOTOXICIDAD
ÁCIDO P- AMINO SALICÍCICO	SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES, HIPOTIROIDISMO
FLUOROQUINOLONAS	ARTRALGIAS, MIALGIAS, PROLONGACIÓN INTERVALO QT
BEDAQUILINA	NÁUSEAS, VÓMITOS, HIPERURICEMIA, ELEVACIÓN DE ENZIMAS HEPÁTICA, ARTRALGIA, DIARREA, DOLOR DE CABEZA.
DELAMANID	NÁUSEAS, VÓMITOS, PROLONGACIÓN INTERVALO QT.
LINEZOLID	MEILOSUPRESIÓN, ANEMIA, NEURITIS ÓPTICA, NEUROPATÍA PERIFÉRICA
CARBAPENEM	DIARREA, NÁUSEA, CONVULSIONES, COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA
THIORIDAZINA	SOMNOLENCIA, VISIÓN BORROSA, FOTOSENSIBILIDAD

ANEXO 6. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA EN EL HOSPITAL NACIONAL “DOS DE MAYO” 2018.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
I. DATOS GENERALES:	
Edad:	
Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino	
II. REACCIONES ADVERSAS:	
a. Según órganos y sistemas	
<input type="checkbox"/> Trastornos gastrointestinales	
<input type="checkbox"/> Trastornos hepatobiliares	
<input type="checkbox"/> Trastornos de la piel y tejido subcutáneo.	
<input type="checkbox"/> Trastornos del sistema inmune.	
<input type="checkbox"/> Trastornos gastrointestinales	
<input type="checkbox"/> Otros	
b. Según la gravedad	
<input type="checkbox"/> Leve	
<input type="checkbox"/> Moderado	
<input type="checkbox"/> Grave	
c. Según la evaluación de la causalidad	
<input type="checkbox"/> Definida	
<input type="checkbox"/> Probable	
<input type="checkbox"/> Posible	
<input type="checkbox"/> Improbable	
<input type="checkbox"/> Condicional	
<input type="checkbox"/> No clasificable	

ANEXO 7. ESCALA DE CALIFICACIÓN PARA EL JUEZ EXPERTO



FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

ESCALA DE CALIFICACIÓN PARA EL JUEZ EXPERTO

Estimado juez experto (a): *Rita Salazar Tuanama*

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

Reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología en el Hospital Nacional "Dos de Mayo" 2018

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

CRITERIOS	SI (1)	NO (0)	OBSERVACIONES
1. El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación	X		
2. La estructura del instrumento es adecuado	X		
3. Los ítems del instrumento responde a la Operacionalización de la variable	X		
4. La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento	X		
5. Los ítems son claros y entendibles	X		
6. El número de ítems es adecuado para su aplicación	X		

SUGERENCIAS:

.....

.....

.....

HOSPITAL DE BARTOLOME

Dr. RITA SALAZAR TUANAMA
Químico Farmacéutico
C.D.E.P. 02413

RE-059



**Universidad
Norbert Wiener**

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

**ESCALA DE CALIFICACIÓN
PARA EL JUEZ EXPERTO**

Estimado juez experto (a): *Julio Rodríguez Arizabal*

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

Reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología en el Hospital Nacional "Dos de Mayo" 2018

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

CRITERIOS	SI (1)	NO (0)	OBSERVACIONES
1. El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación	X		
2. La estructura del instrumento es adecuado	X		
3. Los ítems del instrumento responde a la Operacionalización de la variable	X		
4. La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento	X		
5. Los ítems son claros y entendibles	X		
6. El número de ítems es adecuado para su aplicación	X		

SUGERENCIAS:

.....

05-292729
 JULIO C. RODRIGUEZ ARIZABAL
 Capitán GF PNP
 Asesoría de Farmacia Clínica
 CQFP.00373 RNE.0024

Julio Rodríguez Arizabal
 JULIO C. RODRIGUEZ ARIZABAL
 FARMACÉUTICO CLÍNICO
 CSEF 00373 RNE 0024



Universidad
Norbert Wiener

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

ESCALA DE CALIFICACIÓN
PARA EL JUEZ EXPERTO

Estimado juez experto (a): Lidia Espinoza Rivas

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

Reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes hospitalizados en el Servicio de Neumología en el Hospital Nacional "Dos de Mayo" 2018

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

CRITERIOS	SI (1)	NO (0)	OBSERVACIONES
1. El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación	X		
2. La estructura del instrumento es adecuado	X		
3. Los ítems del instrumento responde a la Operacionalización de la variable	X		
4. La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento	X		
5. Los ítems son claros y entendibles	X		
6. El número de ítems es adecuado para su aplicación	X		

SUGERENCIAS:

.....

.....

.....

Lidia Espinoza Rivas

LIDIA ESPINOZA RIVAS
Químico Farmacéutico
C.Q.F.P. 17611
RNE 233

ANEXO 8. AUTORIZACIÓN Y APROBACIÓN PARA REALIZAR ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN



PERÚ

Ministerio
de Salud

Hospital Nacional
Dos de Mayo

"AÑO DEL DIÁLOGO Y LA RECONCILIACIÓN NACIONAL"

CARTA N° 048 -2018-OACDI-HNDM

Lima, 03 de julio 2018

Química Farmacéutica:
LILIANA RAQUEL BOTTON BECERRA
Investigador Principal
Presente. -

ASUNTO : AUTORIZACIÓN Y APROBACIÓN PARA REALIZAR ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

REF : REGISTRO N° 007855

De mi mayor consideración,

Es grato dirigirme a usted para saludarle cordialmente y al mismo tiempo comunicarle que según la respuesta brindada por la Jefatura del Departamento de Especialidades Médicas, informa que no existe ningún inconveniente en que se desarrolle el trabajo de investigación titulado:

"REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS QUE RECIBEN MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA EN EL HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO" EN EL AÑO 2018."

En tal sentido esta oficina autoriza la realización del estudio de investigación. Consecuentemente el investigador deberá cumplir con el compromiso firmado, mantener comunicación continua sobre el desarrollo del trabajo y remitir una copia del proyecto al concluirse.

La presente aprobación tiene vigencia a partir de la fecha y **expira el 02 de julio del 2019.**

Si aplica, los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Sin otro particular, me despido de usted.

Atentamente


MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"
Dr. JOHNNY RICARDO MORZAN DELGADO
C.M.P. 21974 R.N.E. 19950
Jefe de la Oficina de Apoyo a la Capacitación,
Docencia e Investigación

CARTA N° 080-EI

JRMD /LNBC/klv.

