



**Universidad
Norbert Wiener**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ENFERMERÍA
EN SALUD FAMILIAR Y COMUNITARIA**

**ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS ANTITUBERCULOSIS EN DOSIS FIJAS COMBINADAS
CON DOSIS INDIVIDUALIZADAS PARA MEJORAR ADHERENCIA Y SEGURIDAD EN
USUARIOS AFECTADOS POR TUBERCULOSIS PULMONAR**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ENFERMERÍA EN SALUD FAMILIAR Y COMUNITARIA**

PRESENTADO POR:

**AQUINO CONTRERAS CRISTHIAN JOHAN
GOMEZ VALLEJOS MIRLA CARINA**

ASESOR:

MG. CÉSAR ANTONIO BONILLA ASALDE

LIMA – PERÚ

2020

Dedicatoria

Dedicamos a nuestros padres, por el apoyo que nos brindan incondicional, con mucho amor y comprensión, que nos dan la fortaleza para seguir estudiando y creciendo cada día más.

Agradecimiento

Nuestro agradecimiento a los maestros, por gran enseñanza y compartir su experiencia laboral para incremental nuestro conocimiento y el deseo de superar y contribuir a mejor nuestra profesión.

Asesor

MG. CÉSAR ANTONIO BONILLA ASALDE

Jurado

Presidente: Dr. Carlos Gamarra Bustillos

Secretario: Mg. Werther Fernando Fernández Rengifo

Vocal: Mg. María Rosario Mocarro Aguilar

ÍNDICE

Dedicatoria	12
Agradecimiento	13
Asesor	14
Jurado	15
ÍNDICE	16
ÍNDICE DE TABLAS	17
ABSTRACT	19
CAPITULO I: INTRODUCCIÓN	20
1.1 Planteamiento del problema	20
1.2. Formulación de pregunta	23
1.3. Objetivo	23
CAPITULO II: MATERIALES Y METODOS	24
2.1 Diseño de estudio	24
2.2 Población y muestra	24
2.3 Procedimiento de recolección de datos	24
2.4 Técnica de análisis	25
2.5 Aspectos éticos	25
CAPÍTULO III: RESULTADOS.	26
3.1 Tablas	26
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN	39
4.1 Discusión	39
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	41
5.1. Conclusiones.....	41
5.2. Recomendaciones	41
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	43

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 estudios sobre la efectividad de administración de fármacos antituberculosis en dosis fijas combinadas comparado dosis individualizadas para mejorar la adherencia y seguridad del tratamiento _____ 26

Tabla 2 Resumen del estudio sobre la efectividad de administración de fármacos antituberculosis dosis fijas combinadas comparados dosis individualizadas para mejorar la adherencia y seguridad del tratamiento _____ 36

RESUMEN

Objetivo sistematizar sobre de administración de fármacos de dosis fijas combinadas comparadas con la administración de fármacos de dosis individualizadas para mejorar adherencia y seguridad del tratamiento en usuarios afectados con tuberculosis pulmonar.

Material y Métodos: se ha revisado sistemáticamente con una revisión sistemática, observacional y retrospectiva de tipo cuantitativa, bajo una selección analítica, empleando el sistema de evaluación Grade para determinar el grado de evidencia, para lo cual se ha utilizado como fuente a las siguientes revistas científicas indizadas: PubMed, Scencedirect, Scielo, Elsevier.

Se puede indicar que de los 10 artículos científicos, el 70% (n= 7/10) son revisiones sistemáticas, el 20% (n= 2/10) son ensayos aleatorizados controlado y el 10 % (n= 1/10) son estudios de cohorte. La procedencia de los resultados obtenidos de este estudio provienen de España (30%), seguida de Francia (20%), Brasil (20%), España (10%), Australia (10%) y Barcelona (10%).

Resultados: El 100% de la revisión de artículos científicos (n=10/10) señala que la administración de fármacos antituberculosis en dosis combinadas no presenta diferencias significativas. **Conclusión:** El empleo de fármacos en dosis fijas combinadas y la dosis individualizadas no exhibe significancia en la seguridad o la efectividad entre los grupos, cuando se utilizó la estrategia de tratamiento de corto plazo observada directamente.

Palabras clave: Efectividad, tuberculosis, administración de tratamiento farmacológico, dosis combinadas.

ABSTRACT

Objective To demonstrate the efficacy of the administration of fixed-dose drugs combined compared with the administration of individualized dose drugs to improve adherence and safety of treatment in people with pulmonary tuberculosis.

Material and methods: it has been systematically reviewed with a systematic, observational and retrospective review of quantitative type, under an analytical selection, using the Grade evaluation system to determine the degree of evidence, for which the following journals have been used as a source Indexed scientists: PubMed, Scencedirect, Scielo, Elsevier.

It can be indicated that of the 10 scientific articles, 70% ($n = 7/10$) are systematic reviews, 20% ($n = 2/10$) are randomized controlled trials and 10% ($n = 1/10$) They are cohort studies. The provenance of the confirmed results of this study come from Spain (30%), after France (20%), Brazil (20%), Spain (10%), Australia (10%) and Barcelona (10%).

Results: 100% of the review of scientific articles ($n = 10/10$) indicates that the administration of antituberculosis drugs in combined doses does not present different differences.

Conclusion: The use of drugs in fixed fixed doses compared with individualized doses does not show significance in the safety or efficacy between the groups, when determining the short-term treatment strategy observed directly.

Keywords: Effectiveness, tuberculosis, administration of drug treatment, combined doses.

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del problema

La tuberculosis es causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, que principalmente tiene predisposición a afectar los pulmones. Su transmisión es por vía aérea de persona a persona, siendo curable y en la mayoría de países a nivel mundial es política de estado el realizar campañas de sensibilización y prevención (1).

La tuberculosis a nivel mundial, ocupa el puesto 10 de principales agentes causales de mortalidad por un agente infeccioso, por debajo de (VIH / SIDA). En 2017, se determinó que 10 millones de personas desarrollaron la enfermedad (9.0 a 11.1 millones): 5,8 millones de hombres, 3,2 millones de mujeres y 1,0 millones de niños. Con casos en todos los países y de diferentes edades, pero en general el 90% eran adultos (edad \geq 15 años), el 9% eran las personas que viven con el VIH (72% en África) y dos tercios fueron en ocho países: India (27%), China (9%), Indonesia (8%), Filipinas (6%), Pakistán (5%), Nigeria (4%), Bangladesh (4%) y Sudáfrica (3%). Estos y 22 otros países en la lista de la Organización Mundial de Salud de 30 países con elevada presencia de tuberculosis corresponden al 87% de los casos mundiales (2).

La Organización Mundial de Salud cuantificó 282.000 casos nuevos de reincidencias de tuberculosis para la zona de las Américas en 2017, un 3% de personas que viven con esta afección (10 millones de casos) y una tasa de incidencia de 28 por 100.000 habitantes. En esta región, la tasa de incidencia más elevada fue en el Caribe (61,2 por 100.000 habitantes), seguido por Sudamérica (46,2), Centroamérica y México (25,9) y América del Norte (3,3). Para el mismo año, fue estimado el 87% de casos de tuberculosis, concentrándose en una decena de países, concentrándose la mitad en Brasil, Perú y México. Casos nuevos y recaídas para este periodo fueron 228.943 en el continente, un 82% del total. Asimismo, cabe indicar que la brecha en el diagnóstico no

ha disminuido observándose que en los últimos años un leve aumento entre 2016 y 2017, incrementándose en 3.000 casos nuevos (3).

En el Perú, la tuberculosis es la decimosexta causa de muerte, en el año 1986 tenía una tasa de 37.1 y se ubicaba en el tercer lugar, para el 2015 tuvo una tasa de 8.7 y ocupó la misma posición (4). Actualmente, los afectados por tuberculosis son diagnosticados y reciben tratamiento gratuito en los establecimientos públicos de salud: 73% cubre el Ministerio de Salud (MINSA), 19% el Seguro Social de Salud (ESSALUD), 7% el Instituto Nacional Penitenciario (INPE) y el 1% las sanidades de la Policía Nacional y Fuerzas Armadas Peruanas (5).

Considerando el panorama a nivel de Latinoamérica y del Perú, la tuberculosis es tratada en base a la administración de medicamentos antituberculosis, siendo los de uso inicial las dosis individualizadas de forma empírica con fármacos de primera línea: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol diariamente dando un total de 11 tabletas para un peso mayor a 50 kg, por dos meses (fase intensiva), y, posteriormente, recibirán isoniazida y rifampicina tres veces a la semana por cuatro meses esperándose una efectividad de 90% (6).

Hace algunos años se ha venido utilizando otra forma de tratamiento para la tuberculosis: las dosis fijas combinadas (DFC), empleándose tabletas, que en su composición cuentan con más de un componente activo, pudiendo contener 2, 3 ó 4, siendo los más frecuentes isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. Estos se emplean para reducir el no cumplimiento y minimizar las equivocaciones durante el tratamiento; cabe destacar que estos fármacos se administran, excepto, cuando uno de los fármacos no se puede dosificar como causal de resistencia o intolerancia (7).

La Organización Mundial de la Salud recomienda prescribir la combinación de dosis fijas para reducir el número de comprimidos que se administra al paciente. Estos medicamentos podrían evitar los errores y favorecer la eficiencia del uso de fármacos; en cuanto a la persona que es tratada con dosis fijas combinadas facilita el tratamiento y la adherencia se ve mejorada (8).

Para esta investigación se han considerado dos teorías de enfermería las cuales ayudaron a recopilar información para el beneficio del usuario, siendo descritas en los siguientes dos párrafos.

Nola Pender en la “Teoría de la promoción de la salud” identifica los factores cognitivos-perceptuales que en la mayoría de casos son modificados por las características conductuales del individuo, lo cual da como resultado las conductas favorecedoras de salud. Con esta teoría se pueden identificar rasgos relevantes de las conductas para poder en práctica la promoción de la salud e integrar lo hallado en la presente investigación permitiendo con ello la generación de hipótesis comparables (9).

Dorothea Orem “Teoría General de Enfermería” refiere al entorno conformado por el paciente, la familia y la comunidad; las condiciones ambientales hacen referencia a las características psicosociales y físicos externos. Este modelo ayuda al paciente a llevar a cabo y mantener por sí mismo acciones de autocuidado para conservar la salud y la vida, recuperarse de la enfermedad y/o afrontar las consecuencias de dicha enfermedad (10).

La promoción de la salud está muy ligada a la divulgación y a la educación entre los miembros de la comunidad, con un objetivo es promover el autocuidado entre los mismos (11).

El servicio de enfermería representa el máximo cuidado en atención a sus semejantes cuando existen limitaciones o no se tiene la capacidad para realizar sus actividades diarias cotidianas como es el autocuidado. Por ello la enfermería en salud familiar y comunidad es una de las especialidades que abarca el cuidado total humanizado de la salud de las personas, familia y comunidad en la prevención de enfermedades a nivel individual y del entorno (12).

Por tal motivo esta investigación se centra en la humanización del cuidado del paciente con un tratamiento distinto a lo convencional, reduciendo el número de tabletas diarias, para lograr mayor adherencia y seguridad durante su tratamiento y su curación.

1.2. Formulación de pregunta

La pregunta formulada para la revisión sistemática se desarrolla bajo una metodología llamada PICO y es la siguiente.

P: Paciente / Problema	I : Intervención	C: Intervención de Comparación	O: Outcome Resultados
Paciente afectado con tuberculosis pulmonar	Administración de fármacos antituberculosis de dosis fijas combinadas.	Administración de fármacos antituberculosis de dosis individualizadas.	Mejora de la adherencia y seguridad del tratamiento

¿Cuál es la evidencia sobre de la administración de fármacos antituberculosis de dosis fijas combinadas comparado con dosis individualizadas para mejorar adherencia y seguridad en pacientes afectados por tuberculosis pulmonar?

1.3. Objetivo

Sistematizar las evidencias sobre la administración de fármacos de dosis fijas combinadas comparadas con la administración de fármacos de dosis individualizadas para mejorar adherencia y seguridad del tratamiento en personas afectadas con tuberculosis pulmonar.

CAPITULO II: MATERIALES Y METODOS

2.1 Diseño de estudio

El diseño de estudio es una revisión sistemática que recoge y proporciona un resumen analítico sobre un tema específico, siendo esta una forma de investigación válida para el propósito de este trabajo (13).

2.2 Población y muestra

La población y muestra está constituida por 10 artículos científicos en español e inglés publicados e indexados bases de datos.

2.3 Procedimiento de recolección de datos

La recopilación de datos se realizó a través de revisiones sistemáticas de artículos de investigación e internacionales que tiene como objetivo principal de sintetizar y evidenciar la efectividad de la administración de fármacos en dosis fija combinada comparada con administración de fármacos en dosis individualizadas para mejorar la adherencia y seguridad del tratamiento en personas afectadas con tuberculosis pulmonar. De todos los artículos encontrados solo se incluyó los más importantes según nivel de investigación de evidencia en la escala de Grade y algoritmos de la base de datos.

2.4 Técnica de análisis

En primer lugar, se ingresaron los datos en tablas previamente diseñadas donde se consignó la información más relevante. Este análisis incluyó datos principales de cada uno de los artículos seleccionados, evaluándolos para un comparativo de los puntos relacionados al tema.

En la segunda tabla se clasificaron los artículos de acuerdo a la escala de Grade teniendo en cuenta el nivel de evidencia y fuerza de recomendación (14).

2.5 Aspectos éticos

Se consideró aquellos artículos que fueron aprobados por comité de Ética para salvaguardar los derechos de los pacientes.

La Ética es el cumplimiento de la normativa de la sociedad que implica respeto en el amplio y estricto sentido de la palabra más aún cuando se trata de la salud e integridad de un paciente.

CAPÍTULO III: RESULTADOS.

3.1 Tablas

Tabla 1: de estudios sobre la administración de fármacos antituberculosis en dosis fijas combinadas comparado dosis individualizadas para mejorar la adherencia y seguridad del tratamiento

1. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Nguyen, L, Axel A. Vazquez D; Veasna M;	2017	Adherencia a Terapias Farmacológicas en Pacientes de TB/VIH: Revisión Sistemática de la Terapia Combinada de Dosis Fijas vs. Terapia Observada Directamente. (15).	Advances in Pharmacy: Journal of Student Solutions to Pharmacy Challenges https://pdfs.semanticscholar.org/5eac/0373effd6fbb7fa66830afde4e0a941cc487.pdf USA	Volumen 1 Número 2
CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN				
Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspecto Éticos	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática	No específica	El estudio no refiere	En Los resultados favorecen la dosis fija combinada Tratamiento, es difícil hacer una recomendación firme sobre qué terapia se debe usar para este grupo de población debido a la variabilidad en la población de pacientes de cada estudio, el entorno del estudio, el régimen y la duración de la terapia, y muchos otros factores que contribuyen a las diferentes tasas de adherencia a lo largo de los diferentes estudios.	Los pacientes con VIH y tuberculosis son más adherentes a una combinación de la dosis fija combinada y la terapia observada directamente para tratar la tuberculosis.

Tabla 2: Estudios sobre la administración de fármacos en dosis fija combinada comparada. Administración de fármacos en dosis individualizadas.

2. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Lima G ; Silva E; Magalhães P; Naves J	2017	Eficacia y seguridad de un régimen de combinación a dosis fijas de cuatro fármacos frente a fármacos separados para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar: revisión sistemática y metanálisis (16).	springer Brazilian journal of microbiology https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5470440/ Brasil	Volumen 48 Número 2
CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN				
Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspecto éticos	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática	Población 5 ensayos Muestra 5 ensayos	El estudio no refiere	No hubo diferencias significativas entre los grupos en la incidencia general de efectos adversos. Sin embargo, la medida meta analítica (razón de probabilidad logarítmica) reveló que el tratamiento con medicamentos separados tenía una probabilidad aumentada de 1.65 [$\exp(0.5) = 1.65$] de efectos adversos gastrointestinales en comparación con el tratamiento de combinación de dosis fija de cuatro medicamentos.	La terapia combinada de dosis fijas de cuatro medicamentos brinda mayor comodidad al paciente al reducir la cantidad de píldoras y la incidencia de efectos adversos gastrointestinales.

Tabla 3: Estudios sobre la administración de fármacos en dosis fija combinada comparada con administración de fármacos en dosis individualizadas.

3.. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Ting J ; Chien w ; Chiu j ; Wei f Yung F;	2015	Comparación de la seguridad y eficacia de un régimen de combinación de dosis fijas y formulaciones separadas para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar (17).	Revista: disponible CLINICS https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4462572/ 10.6061/clinics/2015(06)08 Sao Paulo	Volumen 70 Número 6
CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN				
Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspecto éticos	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática	No específica	No referido	142 de los cuales fueron evaluables para la evaluación de seguridad. Los dos regímenes tuvieron una incidencia similar de efectos adversos. En la población por protocolo, las concentraciones séricas de bilirrubina en el nivel máximo, en la semana 4 y en la semana 8 fueron significativamente mayores para la formulación de combinación de dosis fija que para las formulaciones separadas.	La combinación de dosis fijas en comparación con las formulaciones separadas durante el tratamiento no evidenciaron diferencias significativas en la seguridad o la eficacia entre los grupos cuando se utilizó la estrategia de tratamiento de corto plazo observada directamente.

Tabla 4: Estudios sobre la administración de fármacos en dosis fija combinada comparada con administración de fármacos en dosis individualizadas.

4. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Gallardo C; Rigau D; Valderrama A; Roque M; Anne L; Caila J; Bonfill X;	2016	Combinaciones de dosis fijas de fármacos versus formulaciones de fármacos individuales para tratar la tuberculosis pulmonar (18).	Cochrane Database of Systematic Reviews https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009913.pub2/abstract España	Volumen Número
CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN				
Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspecto éticos	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática	Población 13 ensayos Muestra 11 ensayos	El estudio no refiere	No se detectó una diferencia en el fracaso del tratamiento entre los dosis fijas combinadas en comparación con las formulaciones de un solo fármaco (RR 1,28; IC del 95%: 0,82 a 2,00; 3606 participantes, siete ensayos, pruebas de calidad moderada)	Las combinaciones de dosis fijas combinadas y las formulaciones de un solo fármaco probablemente tengan efectos similares para el tratamiento de personas con tuberculosis pulmonar recién diagnosticada.

Tabla 5: Estudios sobre la administración de fármacos en dosis fija combinada comparada con administración de fármacos en dosis individualizadas.

5. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Mohammad H; Shaer A; Mansour H; Elewa A ; Pascale S Iqbal F,	2017	Resultados del tratamiento de la combinación de dosis fijas versus regímenes de comprimidos separados en pacientes con tuberculosis pulmonar con o sin diabetes en Qatar (19).	PUB MED : Disponible: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28152986 doi: 10.1186 / s12879-017-2231-1. San francisco EE UU	Volumen 17 Número 118

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática	No específica	El estudio no refiere	Los pacientes con tuberculosis pulmonar tratados con unas 4 dosis fijas combinadas mostraron una respuesta similar al tratamiento de los tratados con ST, manteniendo un perfil de seguridad similar, a excepción de los eventos adversos visuales que se notaron más en el ST que en las dosis fijas combinadas. Los pacientes diabéticos tratados con dosis fijas combinadas tuvieron una conversión AFB más rápida que los tratados con el régimen ST. Además, se observaron más hepatotoxicidad y eventos adversos gástricos entre los pacientes con diabetes.	El uso de tabletas separadas tuvo mayores efectos secundarios visuales en comparación con dosis fijas combinadas que son más efectivas en pacientes diabéticos; sin embargo, se requiere más estudios para confirmar dicho hallazgo.

Tabla 6: Estudios sobre la administración de fármacos en dosis fija combinada comparada con administración de fármacos en dosis individualizadas.

6. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Aseffa A; Chukwu J; Vahedi M; Aguwa E; <u>Bedru A; Mebrahtu T</u> ; Y colaboradores	2016	Eficacia y seguridad de la "dosis fija" frente a los regímenes farmacológicos "suelos" para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en dos países africanos con alta carga de tuberculosis (20).	PLoS One. Disponible En: PUBMED doi: 10.1371/journal.pone.0157434 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27322164	Volumen: Numero:

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática	Población 1 ensayo Muestra 1 ensayo	Aprobación del comité AHRI / ALERT y National Ethical Review de Nigeria, Comité de Investigación de la OMS.	Nuestros resultados respaldan las recomendaciones de la Organización Mundial de salud para el uso de dosis fijas combinadas en el contexto de la práctica médica real dentro de los servicios de salud en los países con alta tuberculosis endémica	La comparación de los dos regímenes farmacológicos satisfizo el criterio de no inferioridad previamente especificado. Nuestros resultados respaldan las recomendaciones de la OMS para el uso de dosis fijas combinadas en el contexto de práctica médica real dentro de los servicios de salud en los países con alta tuberculosis endémica.

Tabla 7: Estudios sobre la administración de fármacos en dosis fija combinada comparada con administración de fármacos en dosis individualizadas.

7. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Lan j; Lan S; Avoi R;	2019	Eficacia y resultados de acontecimientos del fármaco combinado de dosis fijas antituberculosis versus la formulación de fármaco separado (Ethambutol, Isoniazida, Rifampicina, Pyrazinamide) para pacientes con tuberculosis pulmonar en la práctica clínica del mundo real (21).	Jovinalo of global infectious diseases Disponible: DOI: 10.4103 / jgid.jgid_50_18 http://www.jgid.org/article.asp?issn=0974-777X;year=2019;volume=11;issue=1;spage=2;epage=6;aulast=Lai;type=0	Volumen 11 Número 6

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática	Población 2ensayos Muestra 2ensayos	El estudio no refiere	Los resultados del tratamiento, como la tasa de incumplimiento, la tasa de fracaso y la tasa de éxito, no tienen diferencias significativas ($P > 0.05$) en ambos grupos de tratamiento. Hubo un hallazgo incidental de reducción de la tasa de mortalidad entre el grupo dosis fijas combinadas en comparación con el grupo EHRZ (0.2% vs. 0.5%; $P = 0.034$).	La formulación de dosis fijas combinadas tiene una mejor tasa de conversión de esputo a los 2 meses en comparación con el régimen EHRZ convencional como formulación de fármaco separado. También se observó que dosis fijas combinadas tiene un ligero efecto protector contra la muerte por todas las causas entre los pacientes con tuberculosis. Este efecto protector de dosis fijas combinadas, sin embargo, aún debe demostrarse más.

Tabla 8: Estudios sobre la administración de fármacos en dosis fija combinada comparada con administración de fármacos en dosis individualizadas.

8. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Grahan S Grzemska M Gie R	2017	Antecedentes y justificación de una nueva combinación de dosis fijas para el tratamiento de primera línea de la tuberculosis en los niños (22).	The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease DOI: https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0416 http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0416 Australia	Volumen: 19 Número: 2

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática	No específica	No referido	La principal dificultad consiste en aplicar las posologías revisita el tratamiento de la tuberculosis normotensiva en niños, utilizando las asociaciones en dosis fijas de medicamentos. En la actualidad, han desarrollado dosis fijas combinadas mejores adaptadas para la fase Intensiva y la fase de continuación del tratamiento y se planea su introducción en el 2015	Los niños pequeños requieren dosis más altas que los adolescentes y adultos para lograr las concentraciones séricas deseadas; y segundo, los estudios observacionales concluyen que las dosis más altas no están asociadas con un mayor riesgo de toxicidad en niños.

Tabla 9: Estudios sobre la administración de fármacos en dosis fija combinada comparada con administración de fármacos en dosis individualizadas.

9. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Amr S. Albanna s; , Benjamin M; Smith , D; Menzies D.	2017	Terapia de combinación de dosis fijas antituberculosis (23).	La revista internacional de tuberculosis y enfermedad pulmonar Disponble: https://erj.ersjournals.com/content/erj/42/3/721.full.pdf Canadá	Volumen Número 2

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática	Población 25 artículos muestran 19 estudios	El estudio no refiere	Las formulaciones de dosis fijas combinadas simplifican la terapia de tuberculosis, sin embargo la evidencia actual no indica que estas formulaciones mejoran los resultados del tratamiento entre pacientes con tuberculosis activa.	Ninguno de los estudios incluidos identificó una mejor adherencia del paciente entre los pacientes con tuberculosis tratados con dosis fijas combinadas en comparación con las formulaciones de medicamentos separadas.

Tabla 10: Estudios sobre la administración de fármacos en dosis fija combinada comparada con administración de fármacos en dosis individualizadas.

10. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la publicación URL/DOI País	Volumen y Número
Pramudita A; Rumende C; Findyartini A .	2017	Tratamiento de combinación de dosis fijas con antituberculosis como factor de riesgo de recurrencia de la tuberculosis(24).	Artículo Disponible en Pubmed: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28790234	Volumen 49 Número 2

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática	población 5 artículos Muestra 5articulos	no referido	Se encontraron cinco estudios de cohorte con validez comparable. Solo 1 estudio tiene un riesgo relativo preciso (RR) con 3.97 (1.14 - 13.80) y el número necesario para dañar a 18. Otros cuatro estudios cumplieron con los criterios de aplicabilidad para nuestro caso.	El uso de la terapia antituberculosa en dosis fijas combinadas aumenta el riesgo de recurrencia de la tuberculosis en comparación con el uso de una formulación farmacológica separada.

Tabla: 2 Resumen de estudio sobre la efectividad de administración de fármacos antituberculosis de dosis fijas combinadas comparados dosis individualizadas para mejorar la adherencia y seguridad del tratamiento

Diseño de estudio / Titulo	Conclusiones	Calidad de evidencias (según sistema Grade)	Fuerza de recomendación	País
<p>Revisión Sistemática Adherencia a las terapias farmacológicas en pacientes con tuberculosis / VIH: una revisión sistemática de la terapia farmacológica combinada de dosis fija frente a la terapia observada directamente.</p>	<p>Los pacientes con tuberculosis son más adherentes a la terapia de combinación de dosis fija (dosis fijas combinadas Tratamiento) que la terapia observada directamente (DOT) para el tratamiento de la tuberculosis.</p>	Alta	Fuerte	USA
<p>Revisión sistemática Eficacia y seguridad de un régimen de combinación de dosis fija de cuatro medicamentos versus medicamentos separados para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar: una revisión sistemática y un metanálisis</p>	<p>La terapia combinada de dosis fijas de cuatro medicamentos brinda mayor comodidad al paciente al reducir la cantidad de píldoras y la incidencia de efectos adversos gastrointestinales.</p>	Alta	Fuente	Brasil
<p>Revisión sistemática Comparación de la seguridad y la eficacia de un régimen de combinación de dosis fija y formulaciones separadas para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar</p>	<p>La combinación de dosis fijas en comparación con las formulaciones separadas durante el tratamiento no evidenció diferencias significativas en la seguridad o la eficacia entre los grupos cuando se utilizó la estrategia de tratamiento de corto plazo observada directamente.</p>	Alta	Fuente	Brasil
<p>Revisión Sistemática Combinaciones de dosis fijas de fármacos versus formulaciones de un solo</p>	<p>Las combinaciones de dosis fijas y las formulaciones de un solo fármaco probablemente</p>	Alta	Fuerte	España

<p>fármaco para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar</p>	<p>tienen efectos similares en el tratamiento de las personas con un nuevo diagnóstico de tuberculosis pulmonar.</p>			
<p>Revisión sistemática Resultados del tratamiento de la combinación de dosis fija versus regímenes de tabletas separadas en pacientes con tuberculosis pulmonar con o sin diabetes en Qatar.</p>	<p>El uso de tabletas separadas tuvo mayores efectos secundarios visuales en comparación con dosis fijas combinadas que son más efectivas en pacientes diabéticos; sin embargo, se requiere más estudios para confirmar dicho hallazgo.</p>	Alta	Fuente	EE.UU
<p>Revisión Sistemática Eficacia y seguridad de los regímenes de medicamentos de "dosis fija" versus "suelos" para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en dos países africanos con una alta carga de tuberculosis:</p>	<p>La comparación de los dos grupos de riesgos satisficció el criterio de no inferioridad previamente especificado. Nuestros resultados brindan apoyo a las recomendaciones de la OMS para el uso de CDF en el contexto de prácticas médicas actuales en los servicios de salud en los países de alta tuberculosis.</p>	Alta	Fuerte	África
<p>Revisión Sistemática efectividad y resultados de eventos de la combinación de fármaco antituberculoso de dosis fija versus formulación de fármaco separado (etambutol, isoniazida, rifampicina y pirazinamida) para pacientes con tuberculosis pulmonar en la práctica clínica del mundo real</p>	<p>La formulación de dosis fijas combinadas tiene una mejor tasa de conversión de esputo a los 2 meses en comparación con el régimen EHRZ convencional como formulación de fármaco separado. También se observó que dosis fijas combinadas tiene un ligero efecto protector contra la muerte por todas las causas entre los pacientes con tuberculosis. Este efecto protector de dosis fijas combinadas, sin embargo, aún debe demostrarse más.</p>	Alta	Fuerte	EE.UU

Revisión Sistemática	Los niños pequeños requieren dosis más altas que los adolescentes y adultos para lograr las concentraciones séricas deseadas; y segundo, los estudios observacionales concluyen que las dosis más altas no están asociadas con un mayor riesgo de toxicidad en niños.	Alta	Fuerte	Australia
Revisión Sistemática	Ninguno de los estudios incluidos identificó una mejor adherencia del paciente entre los pacientes con tuberculosis tratados con dosis fijas combinadas en comparación con las formulaciones de medicamentos separadas.	Alta	Fuerte	Canadá
Revisión sistemática	Terapia antituberculosa combinada de dosis fija como factor de riesgo de recurrencia de tuberculosis	Alta	Fuente	Indonesia

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

4.1 Discusión

La revisión sistemática de 10 artículos científicos sobre efectividad de administración de fármacos antituberculosos de dosis fijas combinadas comparadas con dosis individualizadas tuvo diferentes resultados en el efecto, satisfacción y seguridad del usuario.

Amr *et al* manifiesta que los medicamentos de dosis fijas combinadas simplifican el tratamiento de la tuberculosis, sin embargo, no se observan mejoras en los resultados comparados con las dosis individualizadas. Por otro lado, Gallardo *et al* no detectó una diferencia en el fracaso del tratamiento entre las dosis fijas combinadas en comparación con las formulaciones de un solo fármaco.

Pramudita *et al* identificaron que el uso de la terapia antituberculosa de combinación de dosis fija puede aumentar el riesgo de adquirir tuberculosis nuevamente en un lapso de tiempo en comparación con el uso de una formulación de fármacos separados.

Aseffa *et al* llegaron a la conclusión de que la comparación de los dos regímenes farmacológicos satisfizo el criterio de no inferioridad previamente especificado.

Nguyen *et al* incluyeron investigaciones de países como Estados Unidos, España, Haití, Sudáfrica, Kenia, Uganda y Tanzania, pero no abordaron tasas de adherencia dentro de poblaciones específicas. Sin embargo, los resultados de estos estudios favorecen la utilización de dosis fijas combinadas en pacientes con tuberculosis/VIH pero al existir mucha variabilidad en la población se deben considerar factores

socioeconómicos que influyen directamente o indirectamente en la continuidad del tratamiento.

Lima *et al* afirman que una limitante del metanálisis de los estudios incluidos fue que no se investigó la adherencia al tratamiento prescrito, además no se determinó el causal específico de la mortalidad, pese a ello, existe concordancia con la aseveración de Nguyen *et al* que la terapia con dosis combinadas es más efectiva y además incluye un efecto positivo que es la reducción de problemas gastrointestinales por el tratamiento.

En relación a los dos párrafos anteriores, Ting *et al* difiere de Nguyen *et al* y Lima *et al* al determinar que no existe diferencias significativas en términos de eficacia o efectos adversos entre dosis fijas combinadas y las individualizadas, sin embargo, sí hubo mayor incidencia de efectos adversos en pacientes con edad avanzada o que posiblemente pertenecían a diferente grupo étnico.

Mohammad *et al* afirmaron que el grupo de pacientes diabéticos con dosis individualizadas presentaron mayores efectos secundarios adversos visuales en comparación con aquellos pacientes siguiendo un tratamiento con dosis fijas combinadas, esto es explicado, debido a que los pacientes diabéticos requieren de mayor tiempo para la conversión del esputo presentando eventos adversos hepatotóxicos y gástricos en comparación con los no diabéticos.

Lan *et al* llevaron a un asentimiento de que la tasa de conversión el esputo a los 2 meses de tratamiento con dosis fijas combinadas fue mayor que en régimen convencional EHRZ. También concordaron en que el uso de dosis fijas combinadas tuvo un ligero efecto protector contra la muerte por todas las causas entre los pacientes con tuberculosis, sin embargo, se requieren de mayores estudios para confirmar ello.

Grahan *et al* señala que la principal dificultad fue adaptar las dosis revisadas para el tratamiento de niños con tuberculosis susceptible a los medicamentos utilizando combinaciones d

e dosis fijas, por lo que básicamente en su documento explica los antecedentes y la justificación del desarrollo de una nueva tableta para niños con tuberculosis

susceptible a los medicamentos dado que niños pequeños requieren dosis más altas que los adolescentes y adultos para lograr las concentraciones séricas deseadas.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

- La administración de fármacos en dosis fijas combinadas comparada con dosis individualizadas no presentan diferencias significativas en la seguridad o la eficacia entre los grupos cuando se utilizó la estrategia de tratamiento de corto plazo observada directamente
- Dosis fijas combinadas puede ser más efectiva en pacientes diabéticos al presentar menores efectos secundarios visuales, sin embargo, se requieren más estudios para confirmar dicho hallazgo.
- Los pacientes con tuberculosis y VIH son más adherentes a la terapia de combinación de dosis fijas.
- No hay diferencias significativas en la seguridad o la eficacia entre los grupos cuando se utilizó la estrategia de tratamiento a corto plazo observada directamente.

5.2. Recomendaciones

El Ministerio de Salud debe canalizar mayores recursos en personal, equipamiento y desplazamiento de personal para el cumplimiento de estrategia nacional de prevención y control de la tuberculosis y con ello poder ampliar su conocimiento sobre la efectividad de la administración de fármacos antituberculosis de dosis fijas combinadas para la mejora de la adherencia y seguridad en pacientes afectados por tuberculosis pulmonar.

Los establecimientos de salud deben establecer metas y objetivos mensuales, trimestrales, semestrales y anuales acompañados del cumplimiento de indicadores relacionados a captación, adherencia y altas.

El enfermero de Salud Familiar y Comunitaria tiene que tener pasión en su campo de acción, tener empatía y sólida formación humana que le permita generar lazos fuertes con los pacientes y familiares de los mismos para el éxito de un tratamiento prolongado como el de la tuberculosis.

Las universidades especializadas en Ciencias de la Salud deben enfocarse a analizar cómo la adherencia a un tratamiento difiere con el estado económico, la educación y el acceso a la salud.

Se requieren futuros estudios internacionales y locales que comparen dosis fijas combinadas y dosis individualizadas en términos de eficacia y seguridad. Se debe evaluar si efectivamente existe un beneficio adicional desde la perspectiva del paciente en relación al tratamiento establecido.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Organización mundial de salud .persona sanitaria Sanitario [sede Web]. Ginebra - Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2018 [acceso 06 de febrero de 2018] [Internet]. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
2. Global Tuberculosis Report 2018 ISBN 978-92-4-156564-6 © World Health Organization 2018 Some rights reserved. This work is available under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO licence (CC BYNC-SA 0 IGO; file:///C:/Users/adm/Downloads/9789241565646-eng.pdf.
3. Tuberculosis en las Américas 2018. Washington, D.C.: OPS, 2018. Número de documento: OPS/CDE/18-036 © Organización Panamericana de la Salud 2018, Disponible: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49510/OPSCDE18036_spa?sequence=2&isAllowed=y
4. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C. Mendoza a tuberculosis en el Perú: situación epidemiológica, avances y desafíos para su control Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/2384/2777>.
5. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C. Mendoza a tuberculosis en el Perú: situación epidemiológica, avances y desafíos para su control Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/2384/2777>.
6. Congreso de la República. Ley N^o 30287 Ley de Prevención y Control de la Tuberculosis en el Perú 2014. [Citado el 11 de abril de 2019]. Disponible en: <ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2014/Ley30287-2014.pdf>

7. Reglamento de la Ley N°30287. Ley de Prevención y Control de la Tuberculosis en el Perú. [Internet]. El peruano. 15 de mayo del 2016; 587360-8. Disponible en: ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2016/DS_021.pdf
8. Organización mundial de salud .persona sanitaria Sanitario [sede Web]. Organización Mundial de la Salud; 2018 [acceso 11 de octubre de 2019] [Internet]. https://www.paho.org/per/index.php?option=com_content&view=article&id=4018:comentario-tecnico-sobre-la-implementacion-de-las-dosis-fijas-combinadas-en-el-tratamiento-de-la-tuberculosis-sensible-y-el-tratamiento-acortado-de-la-tb-mdr&Itemid=900
9. Aristizábal G; blanco D; sánchez A; ostiguín R, el modelo de promoción de la salud de nola penderen mexico.[en línea]citado en setiembre 2011:disponible en http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=s166570632011000400003&script=sci_arttext
10. Prado L, González M, Paz N , Romero K, La teoría Déficit de autocuidado: Dorothea Orem punto de partida para calidad en la atención [EN LINEA] Rev. Med. Electron. vol.36 no.6 Matanzas nov.-dic. 2014. DISPONIBLE EN: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242014000600004
- 11.. Uribe M El autocuidado y su papel en la promoción de la salud Publicado 1999 [disponible] <http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/cd26/fulltexts/0467.pdf>
12. Pérez J, Gardey A, Publicado: 2012. Actualizado: 2014 : Definición de cuidados de enfermería (<https://definicion.de/cuidados-de-enfermeria/>) <https://definicion.de/cuidados-de-enfermeria/>

13. JIMÉNEZ R metodología de la investigación elementos básicos para la investigación clínica Este libro fue publicado por la Editorial de Ciencias Médicas del Centro Nacional de información de Ciencias Médicas, Ciudad de La Habana, Cuba, 1998.[DISPONIBLE]: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/bioestadistica/metodologia_de_la_investigacion_1998.pdf
14. La evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones:[disponible] <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/la-evaluacion-calidad-evidencia-graduacion-fuerza-recomendaciones-sistema-grade/>
15. Nguyen, L, Vásquez A, Veasna M; dherencia a las terapias farmacológicas en pacientes con TB / VIH, Una revisión sistemática de la combinación de dosis fija, terapia farmacológica versus terapia observada directamente disponible: [file:///C:/Users/adm/Downloads/73-Article%20Text-230-1-10-20171106%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/adm/Downloads/73-Article%20Text-230-1-10-20171106%20(1).pdf)
16. Lima G , Silva E, Magalhães P, Naves J, Eficacia y seguridad de un régimen de combinación de dosis fija de cuatro medicamentos versus medicamentos separados para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar: una revisión sistemática y un metanálisis[Disponible]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5470440/>
17. Ting J , Chien w , Chiu j , Wei F, Comparación de la seguridad y la eficacia de un régimen de combinación de dosis fija y formulaciones separadas para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar[Disponible]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4462572/>
18. Gallardo C, Rigau D, Valderrama A, Roque M, Anne L, Caila J, bonfill X, Combinaciones de dosis fijas de medicamentos versus formulaciones de un solo medicamento para tratar la tuberculosis pulmonar [disponible]:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009913.pub2/abstract>

19. Mohammad H, Shaer A, Mansour H, Elewa A , Pascale S , Resultados del tratamiento de la combinación de dosis fija versus regímenes de tabletas separadas en pacientes con tuberculosis pulmonar con o sin diabetes en Qatar: San francisco EE UU [Disponible]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28152986>
20. Aseffa A; Chukwu J; Vahedi M; Aguwa E; Bedru A; Mebrahtu T, Y colaboradores Eficacia y seguridad de los regímenes farmacológicos de "dosis fija" versus "flojo" para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en dos países africanos con alta carga de tuberculosis disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27322164>
21. Lan J, Lan S, Avoi R, efectividad y resultados de eventos del fármaco combinado de dosis fija antituberculosa versus formulación de fármaco separado (etambutol, isoniazida, rifampicina y pirazinamida) para pacientes con tuberculosis pulmonar en la práctica clínica del mundo real publicado 2019.volumen:11 pag:2-6.[Disponible]: <http://www.jgid.org/article.asp?issn=0974777X;year=2019;volume=11;issue=1;spage=2;epage=6;aulast=Lai>
22. Graham S, Grzemska M, Gie R. El fondo y la justificación para una nueva combinación de dosificación para el tratamiento de primera línea de la tuberculosis en niños, Disponible: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0416>
23. Amr S, Albanna S, Benjamín M, Smith D, Menzies D. tratamiento antituberculoso combinado de dosis fija: una revisión sistemática y un metanálisis: canada respiratorio jornal 2013 42: 721-732; doi:10.1183 / 09031936.00180612[disponible]: <https://erj.ersjournals.com/content/42/3/721>

24. Pramudita A, Rumende C, Findyartini A, La terapia antituberculosa combinada de dosis fija como factor de riesgo para la recurrencia de la tuberculosis: un informe de caso basado en la evidencia. Publicado: abril 2017.pag:49
Disponible <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28790234>