



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Farmacoterapia Antirretroviral para VIH como factor de riesgo para  
reacción adversa a medicamentos antituberculosos Red de salud Trujillo  
2014-2020

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**AUTOR:**

Pardo Arévalo, Yuner. (ORCID: [0000-0002-4719-328X](https://orcid.org/0000-0002-4719-328X))

**ASESOR:**

Dr. Alejandro Correa Arangoita (ORCID: [0000-0001-9171-1091](https://orcid.org/0000-0001-9171-1091))

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:**

Enfermedades Infecciosas Y Transmisibles

TRUJILLO – PERÚ

2021

## **DEDICATORIA**

### **A MIS PADRES**

por su trabajo, sacrificio, dedicación, por brindarme todo su apoyo incondicional y confiar en mí.

### **A MIS 10 HERMANOS Y MI FAMILIA**

Por depositar su confianza en mí y siempre estar impulsándome en los momentos más difíciles de mi carrera.

Pardo Arévalo, Yuner

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, por guiarme en todo momento y permitir lograr mis sueños, objetivos, anhelos y metas que me he propuesto.

A todas las personas que de alguna manera me incentivaron a lo largo de mi carrera de vocación médica.

A los maestros que me enseñaron y a los hospitales: Hospital Regional Docente De Trujillo y Hospital Belén de Trujillo que fue donde realicé mi internado médico, por el forjamiento de grandes enseñanzas y conocimientos vitales para el desarrollo de mi vida personal y profesional.

Hago extenso mi agradecimiento a mi asesor de tesis y a cada uno de los miembros del jurado, por sus aportes y garantizar el éxito de mi tesis.

Pardo Arévalo, Yuner

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Pág.
<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
1.1. Realidad problemática.....	10
1.2. Planteamiento del problema.....	11
1.3. Justificación.....	11
1.4. Objetivos de la investigación .....	12
1.4.1. Objetivo general.....	12
1.4.2. Objetivos específicos.....	12
<b>II. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>12</b>
2.1. Antecedentes de la investigación .....	12
2.1.1. Antecedentes nacionales.....	12
2.1.2. Antecedentes internacionales.....	14
2.2. Bases teóricas.....	16
<b>III. METODOLOGÍA .....</b>	<b>26</b>
3.1. Tipo y diseño de investigación.....	26
3.2. Variables y operacionalización.....	26
3.3. Población, muestra y muestreo.....	26
3.3.1. Criterios de selección.....	26
3.3.2. Criterios de inclusión caso.....	26
3.3.3. Criterios de inclusión y exclusión .....	26
Muestra y tamaño de la muestra.....	27
3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos. ....	27
3.5. Procedimientos y método de análisis de datos.....	28
3.7. Aspectos éticos .....	29
<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>30</b>
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>31</b>
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>36</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>37</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>38</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>41</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Flujograma de decisiones terapéuticas .....	3
Tabla 2. Dosis recomendada de medicamentos antituberculosos.....	4
Tabla 3. Dosis de medicamentos para TB recistente .....	5
Tabla 4 Reacciones adversas a antituberculosos de 1ra línea .....	6
Tabla 5 Reacciones adversas a antituberculosos de 2da línea. ....	6
Tabla 6. Clasificación de RAFA según la severidad .....	7
Tabla 7. Protocolo para el reto de medicamentos de primera línea.....	7

## ÍNDICE DE FIGURAS Y ANEXOS

	<b>Pág.</b>
Anexo N.º. 01. Operacionalización de variables.....	1
Anexo N.º.02. Cálculo de la muestra según fórmula.....	2
ANEXO N.º.03. ficha de recolección de datos .....	3

## RESUMEN

El objetivo del estudio fue determinar si la farmacoterapia Antirretroviral para VIH es un factor de riesgo para reacción adversa a medicamentos antituberculosos Red de salud Trujillo, para lo cual se planteó un estudio de casos y controles, se estimó una muestra de 33 pacientes con VIH que tuvieron reacciones adversas a los fármacos antituberculosos a quienes se denominaron casos y 99 pacientes con VIH que no tuvieron dicha reacción a quienes se les llamó controles. Entre los resultados se obtuvo que tratamiento se administró en el 69.7% de pacientes VIH con las mencionadas reacciones adversas y en el 44.4% de pacientes VIH que no desarrollaron dicha reacción, obteniéndose un ORa=2.95 IC95% 1.25 - 6.94. En cuanto a la covariable diabetes mellitus es la que fue considerada como factor de riesgo al obtenerse un ORa= 2.83 y una p=0.044. Se concluyó que tanto el tratamiento antirretroviral para y la diabetes mellitus son factores de riesgo para reacciones adversas para la farmacoterapia antituberculosa en pacientes con VIH.

Palabras Clave: Reacciones adversas farmacoterapia antituberculosa, tratamiento antirretroviral, VIH.

## **ABSTRACT**

The aim of the study was to determine if antiretroviral drug therapy for HIV is a risk factor for an adverse reaction to antituberculous drugs. They had adverse reactions to antituberculous drugs who were called cases and 99 HIV patients who did not have such a reaction who were called controls. Among the results, it was obtained that treatment was administered in 69.7% of HIV patients with the aforementioned adverse reactions and in 44.4% of HIV patients who did not develop said reaction, obtaining an ORa = 2.95 95% CI 1.25 - 6.94. Regarding the covariate diabetes mellitus, it is the one that was considered a risk factor when obtaining an ORa = 2.83 and a  $p = 0.044$ . It was concluded that both atiretroviral treatment for and diabetes mellitus are risk factors for adverse reactions for antituberculous drug therapy in patients with HIV.

Key Words: Adverse reactions to antituberculous drug therapy, antiretroviral treatment, HIV.

## I. INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) antituberculosos, son aquellas respuestas nocivas, no intencionadas y no deseadas que son producidas durante o después de la administración de cualquier medicamento, a dosis adecuadas usadas habitualmente en los humanos con fines de prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades,<sup>1,2</sup> las RAM a los medicamentos antituberculosos más presentados son la afectación renal 76%, alteración hepática 83%, hematológico 79%, sistema digestivo 40%, audición 27%, sistema vestibulococlear 15% y musculo tendinoso 30%. Además de las interacciones medicamentosas de fármacos para el tratamiento tanto de tuberculosis como de VIH.<sup>2,4,24</sup> Las RAM generan un significativo aumento de ingresos hospitalarios además representan una de las principales causas de muerte, por ende, generan un mayor costo en la atención sanitaria.<sup>1,2,5</sup>

En la actualidad a nivel mundial las RAM representan un 10% de los pacientes atendidos ambulatoriamente, producen un 5-10% de ingresos hospitalarios y está presente en el 10-20% de los pacientes en hospitalización, aumentando de esta manera su estancia media hospitalaria<sup>3,4</sup>. La incidencia de fallecimientos de pacientes hospitalizados por RAM es del 7%<sup>6</sup>. En EE. UU. se estimó que mueren alrededor de 106.000 por año, ubicándose entre la 4ta y 5ta causa de muerte<sup>2,6</sup> Asimismo Según la Comisión Europea, se presentaron 197.000 fallecimientos al año, y fue la quinta causa de muerte en la estancia hospitalaria<sup>2</sup> en el Perú entre el 2006-2017 se han reportado 3718 casos de reacciones a medicamentos antituberculosos(RAFA) distribuidos a nivel nacional, ocupando el primer lugar Lima capital con 1916, y el segundo lugar la región de La Libertad con un total de 344 casos<sup>7</sup> según Botton B, (2019) la prevalencia de RAM a medicamentos antituberculosos en el Perú representa un 26% predominando el sexo masculino en un 76% y el grupo etario entre 18 y 29 años en un 38%.<sup>3-5,8</sup>

El ministerio de salud en el 2020 ha notificado una prevalencia 3,3% de reacciones adversas entre los pacientes tratados, la determinación precoz de los

diferentes factores de riesgo relacionados con la farmacoterapia antituberculosa y VIH.<sup>5</sup> La tuberculosis (TB)<sup>3,4,5</sup> es una enfermedad infectocontagiosa que afecta a los pulmones, generalmente es causada por la bacteria llamada *Mycobacterium tuberculosis*, se transmite de persona a persona a través de microgotas de aerosol que han sido suspendidas al aire por una persona con la enfermedad activa, al estornudar toser o al hablar, las manifestaciones clínicas son: tos con flema, con rasgos sanguinolentos por más de dos semanas, con flema o esputo con rasgos de sangre, dolor torácico, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, debilidad.<sup>3,4,5,9</sup>

La tuberculosis es considerada una emergencia mundial, en el 2019 se estimó que 10 millones de personas padecieron de tuberculosis en el 2019.<sup>5</sup> según la organización mundial de la salud (OMS, 2021) durante las últimas 6 décadas, 1,4 millones de personas mueren de tuberculosis anualmente<sup>4,5,21</sup> de las cuales 208.000 tenían virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Cabe destacar que la morbilidad estimada para el mismo año en la región fue de 22.900, de los casos antes mencionados un 26% correspondió a coinfecciones por TB/HIV. Además, para el 2019 en las Américas se estimó 11 mil casos de TB-DR<sup>2</sup>, según edad y sexo; los hombres adultos representaron el 56% de todos los casos de tuberculosis en 2019; en comparación a mujeres adultas representaron el 32% y los niños por 12%. Entre todos los casos de tuberculosis, el 8,2% correspondió a personas que viven con el HIV.<sup>3-6</sup>

En el Perú durante el 2019 se reportó un total de 32970 casos de TB activa, se han notificado 992 casos de TB Resistente, 1464 casos de tuberculosis multirresistente (TB MDR), además se reportó 89 casos de tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR)<sup>5,6</sup> del total de casos reportados a nivel nacional, 11321 casos correspondieron a Lima metropolitana y 1064 casos a la Libertad. Durante el mismo año se reportó 1980 casos de coinfección TB/VIH, y se registró 1437 fallecidos durante el tratamiento a nivel nacional<sup>4,6</sup>. En cuanto al virus de inmunodeficiencia humana (VIH), al 2019 a nivel mundial se

reportaron 38 millones de casos de VIH, en el mismo año se reportó 1,7 millones de contagiados por VIH.<sup>6</sup> Además, en el 2019 se reportaron 690 mil fallecimientos causados por patologías relacionadas con SIDA.<sup>5,6</sup>

Desde 1983 que fue registrado el primer caso de VIH en Perú, hasta a inicios del año 2020 fue reportado un total de 132 657 pacientes con VIH, de los cuales han progresado a SIDA 45 089 pacientes, y En la libertad desde 2014 hasta 2020 se reportaron 365 casos de VIH.<sup>9,10</sup> y hasta junio de 2020, 26,0 millones de pacientes tenían acceso a la terapia antirretroviral, la terapia antirretroviral para VIH, logra una remisión con una cantidad de VIH indetectables en sangre, en este estado no se podría contagiar, el diagnóstico es esencial para el oportuno tratamiento para mantener sanas, alargar el tiempo de vida y evitar los contagios a otras personas, ya que sin tratamiento puede conllevar a SIDA.<sup>9,10</sup>

En general la amplia y prolongada exposición de farmacoterapia para HIV y antituberculosos puede predisponer a los pacientes a desarrollar RAM las misma que van desde leves a graves, como toxicidad gastrointestinal (náuseas / vómitos, diarrea y hepatotoxicidad), ototoxicidad, neurotoxicidad, neuropatía periférica y convulsiones, nefrotoxicidad, toxicidad cutánea y cardiotoxicidad<sup>9-11</sup>. además de que existen pocos estudios sobre los efectos adversos a medicamentos en pacientes que reciben farmacoterapia antirretroviral y antituberculosa simultáneamente, por lo cual, se planteo la siguiente interrogante ¿Es la farmacoterapia Antirretroviral para VIH un factor de riesgo para reacción adversa a medicamentos antituberculosos Red de salud Trujillo?

Las hipótesis establecidas en el estudio son H1: la farmacoterapia Antirretroviral para VIH es un factor de riesgo para reacción adversa a medicamentos antituberculosos en pacientes con VIH en la Red de salud Trujillo en el periodo 2014-2020. H0: la farmacoterapia Antirretroviral para VIH no es un factor de riesgo para reacción adversa a medicamentos antituberculosos Red de salud Trujillo. El objetivo general fue determinar si la farmacoterapia Antirretroviral

para VIH es un factor de riesgo para reacción adversa a medicamentos antituberculosos Red de salud Trujillo y como objetivos específicos se planteó establecer la proporción de la administración de farmacoterapia antirretroviral para VIH en pacientes que presentaron RAMS, conocer la proporción de la administración de farmacoterapia antirretroviral para VIH en pacientes que no presentaron RAMS, establecer el riesgo de RAMS por la administración concomitante de antirretrovirales y antituberculosos, asociar la edad, alcoholismo y diabetes mellitus con la presencia de RAMS.

## II. MARCO TEÓRICO

Según Botton L, et al. (Perú, 2019) realizaron un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo, transversal con la finalidad de determinar las reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa en pacientes hospitalizados del servicio de neumología del hospital "dos de mayo", para lo cual realizaron una revisión exhaustiva de historias clínicas pertenecientes a pacientes diagnosticados con TB, los datos que han sido obtenidos en dicha revisión se registraron en una ficha de recolección de datos previa validación por un experto; seguidamente procedieron a analizar y procesar la información. Las RAFAS según órganos y sistemas afectados se presentó a nivel gástrico, 12%, piel 35%, sistema hepático 59% y sistema nervioso 59%. El fármaco que generó más reacciones adversas fue pirazinamida 29%. Las RAM de acuerdo a su categoría de causalidad fueron clasificados en su mayoría como probable 29%, posible 50%, condicional 88% y definida 82%. La prevalencia de reacciones adversas fue de 25,53% predominando el sexo masculino 59% y edades comprendidas entre 18 y 29 años 24%.<sup>11</sup>

Según Lazarus G, et al. (Indonesia, 2021) realizaron un estudio con el objetivo de determinar el efecto de la infección por VIH asociado al desarrollo de reacciones adversas durante el tratamiento de la TB-DR. Fue una revisión

sistemática aplicada a 37 estudios con 8657 pacientes. Donde descubrieron que la infección por VIH aumentaba de forma independiente el riesgo de producir RAFA en pacientes con TB en un 12%, RR 1,12 IC 95%: 1,02-1,22. De forma particular, los riesgos más marcados fueron el desarrollo de hipoacusia RR 1,44. IC 95%: 1,18-1,75; I2 = 60%, nefrotoxicidad el IC 95%: 1,20-4,98, I2 = 0 % y depresión IC 95%: 1,38–9,03; I2 = 0%. A pesar de que estos hallazgos indicaron que el incremento del riesgo se debió principalmente al uso de medicamentos antirretrovirales en lugar de la inmunosupresión asociada al VIH, se requieren más estudios que investiguen sus efectos independientes para sostener los hallazgos del presente estudio.<sup>12</sup>

Según Kiran M, et al. (India, 2021) realizaron un estudio con la finalidad de estudiar el patrón de RAM causadas por fármacos antituberculosos y evaluar causalidad, gravedad y factores predisponentes. Fue un estudio observacional prospectivo durante 6 meses en el hospital de III nivel de atención de Mandya. Se incluyó en el estudio a un total de 74 pacientes con TB que presentaron reacciones adversas después de obtener el consentimiento informado. Se recopilaron y analizaron sus datos demográficos, de tratamiento y de RAM. La gravedad se evaluó mediante la escala Modified Hartwig y Siegel. Como resultado se obtuvo que, de 74 pacientes, 74% eran hombres y 26% eran mujeres. Se registraron un total de 86 reacciones adversas entre 74 pacientes, ya que 11 pacientes presentaron dos reacciones adversas. Durante la fase intensiva y fase de continuación del tratamiento, 87,63% y 12,16% pacientes presentaron RAM, Los trastornos gastrointestinales y la hepatotoxicidad fueron las más frecuentes con 27% cada una, seguidas de prurito y erupciones en 21% pacientes. La mayoría de las RAM pertenecían a la categoría leve 67,56% según la escala de Hartwig y Siegel modificada.<sup>13</sup>

Según Mosam A, et al, (Suiza, 2020) realizaron una investigación con la finalidad de explorar la utilidad del uso de un sistema nacional de notificación espontánea(SRS) post comercialización en análisis cuantitativos de detección de interacciones medicamentosas (DDI), el método utilizado fue análisis de casos /

no casos utilizando los registros de datos de RAM de Zimbabwe obtenida por VigiBase en la cual para la detección de señales cuantitativas se utilizó cálculos de tablas de contingencia  $2 \times 2$ . Como resultados se observó que las señales de notificación fueron desproporcionadas (DEG) para hepatotoxicidad con el uso combinado de terapia antirretroviral activa (HAART) y tratamientos antituberculosos (ATT), odds ratio de notificación de RAM 43,78; 95% CI 5-366, TARGA e isoniazida, ROR 44.84; IC del 95% 5-375, y TARGA basada en isoniazida y nevirapina el ROR 35,60; IC del 95%: 9-135. para el síndrome de Stevens-Johnson, ROR 28,9; IC del 95%: 14-60, RAM cutáneas graves. ROR 16,10; 95% IC 9 a 28 y erupción cutánea OR 2; IC del 95%: 1,6 a 2,8.<sup>14</sup>

Según Faisal, M, et al, (Saudi, 2020) realizaron una investigación con el objetivo fue caracterizar los mecanismos subyacentes a las reacciones adversas a medicamentos debido a la terapia combinada antituberculosa del Programa Nacional Revisado de Control de la Tuberculosis (RNTCP), fue un estudio observacional prospectivo realizado en 9 centros DOTS de Nueva Delhi. Todos los pacientes con tuberculosis inscritos que recibieron tratamiento antituberculoso de primera línea fueron monitoreados para detectar reacciones adversas. Se incluyó a 1011 pacientes con tuberculosis en tratamiento antituberculoso con DOTS. Según la escala de gravedad de Hartwig, de los 351 eventos adversos por medicamentos, 22% fueron leves, 10% fueron moderados y 2% fueron graves. De las 102 RAM notificadas, 79% fueron moderadas y 21% leves, mientras que el 65% no experimentó ninguna RAM.<sup>15</sup>

Según Schnippel K,. (África ,2019) Realizaron un estudio transversal entre pacientes adultos con tuberculosis resistente a rifampicina (TB) cuyos pacientes fueron confirmados por laboratorio y se encontraban en tratamiento de TB-DR en una clínica ambulatoria de TB-DR para pacientes del sector público en Johannesburgo, Sudáfrica. Los datos fueron recopilados a través del cuestionario Medical SF-36 y EA auto informados a través de entrevistas directas. Se informaron los promedios para los ocho dominios principales y el puntaje

resumido de los siguientes componentes: salud mental (MCS) y física (PCS), estratificados dependiendo si se presentaron EA. en las últimas cuatro semanas. 44% hombres, 78% VIH positivo, 81% en TAR, 62% en un régimen estándar de ciclo largo y 44% en tratamiento de TB-DR en menos de 6 meses). el 39% de pacientes reportaron un total de 122 EA en las 4 semanas anteriores, de los cuales los más comunes fueron dolor articular, neuropatía periférica, hipoacusia, náuseas y vómitos, mareos o vértigo. Los dominios y puntajes (MCS y PCS) fueron más bajos en los que reportaron un EA a diferencia de los que no informaron EA.<sup>16</sup>

Según Castillo A, et al. (El Salvador, 2018) Realizaron un estudio con el objetivo de establecer los factores de riesgo asociado a aparición de reacciones adversas graves a fármacos antituberculosos (RAFA), referidos o en consultorio del Hospital Nacional de Neumología y Medicina Familiar. El estudio fue de tipo descriptivo, longitudinal y prospectivo con base a documentos existentes, entre enero a diciembre del 2016. Se hizo la revisión de documentos de pacientes diagnosticados de tuberculosis que presentaron RAFA. Para lo cual revisaron expedientes con diagnósticos confirmados de TB, esquema terapéutico de antifímico de primera línea.<sup>18</sup> en los resultados obtenidos, se presentó 40 casos de RAFAS graves, el 63% de los pacientes recibieron dosis correctas. Las RAFAS presentadas fueron: el 34% gástricas, el 32% fueron hepáticas y el 30% fueron dermatológicas, asimismo el 27.5% de los pacientes tuvieron patologías crónicas como: VIH, hipertensión, DM Tipo II, epilepsia, Otros factores de riesgo fueron los biológicos y sociales reportándose: el 52.5% anemia, 27% desnutrición, 15% alcoholismo, 10% privados de libertad y el 5% drogadicción. las edades promedio de pacientes que presentaron RAFA fue de 46 años.<sup>17</sup>

Según Masuka J, et al. (África ,2018) realizaron un estudio con el objetivo de describir y comparar los perfiles de RAM en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral y tratamiento antituberculoso, para lo cual se analizó los informes de seguridad medicamentosa de pacientes (ICSR) en terapia antirretroviral

(TARGA) y tratamiento antituberculoso (TATB) entre el 2012 y 2016. El 36% que recibieron TARGA Y TATB tuvieron una mayor frecuencia de trastornos hepáticos que el grupo TARGA 5%,  $p < 0,0001$ . Hubo mayor frecuencia de erupción cutánea en los grupos TARGA 29% que en el grupo TARGA y TATB 15%,  $p=0,01$ . La neuropatía periférica se presentó con más frecuencia en el grupo TARGA y TATB con 19% que en otros grupos  $p=0,001$ , mientras que el síndrome de Stevens-Johnson 15%;  $p < 0,001$ , ginecomastia 18%;  $p < 0,001$  y lipodistrofia 5%;  $p=0,012$  se presentó con mayor frecuencia en el grupo TARGA. Concluyeron, que la terapia antirretroviral se asocia con una mayor frecuencia de síndrome de Stevens-Johnson, ginecomastia y lipodistrofia.<sup>18</sup>

Según Matono T, et al. (Tokyo-Japan ,2017) realizaron un estudio de cohortes emparejadas con el objetivo de investigar la frecuencia, gravedad y momento de los efectos adversos relacionados con los medicamentos antituberculosos de primera línea. eventos (TB-EA) en pacientes coinfectados por VIH-tuberculosis (VIH-TB) en la era de la terapia antirretroviral (TAR). Este estudio incluyó 94 casos y 376 controles 95% hombres, 98% con dosis estándar de cuatro fármacos, la terapia combinada se inició en el 91% de los casos y el 89% de los controles  $p=0,45$ . Los casos tuvieron una mayor frecuencia de EA-TB 51% frente a 10%. Sus principales EA a TB fueron fiebre 19%, erupción cutánea 11% y neutropenia 11%. Los EA-TB fueron más graves en los casos con 71%, frente a controles 49%,  $p < 0,001$ . El tiempo desde el inicio del tratamiento hasta TB-AE fue más corto en los casos,  $p=0,027$ . El 73% de los EA-TB EN los casos ocurrieron en las 4 semanas postratamiento antituberculoso. La infección por VIH independientemente se asocia al riesgo de TB-EA Los EA-TB ocurren con más frecuencia en VIH-TB que en pacientes sin VIH-TB, siendo más graves.<sup>19</sup>

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM)<sup>1</sup> antituberculosos, son aquellas respuestas nocivas, no intencionadas y no deseadas que son producidas durante o después de la administración de cualquier medicamento, a dosis adecuadas o usadas habitualmente en los humanos con fines de prevención, diagnóstico o

tratamiento de enfermedades, las RAM a los medicamentos antituberculosos más presentados son la afectación renal 76%, alteración hepática 83%, hematológico 79%, sistema digestivo 40%, audición 27%, sistema vestibulococlear 15% y musculotendinoso 30%. Además de las interacciones medicamentosas de fármacos para el tratamiento tanto de tuberculosis como de VIH.<sup>1,2, 26</sup>

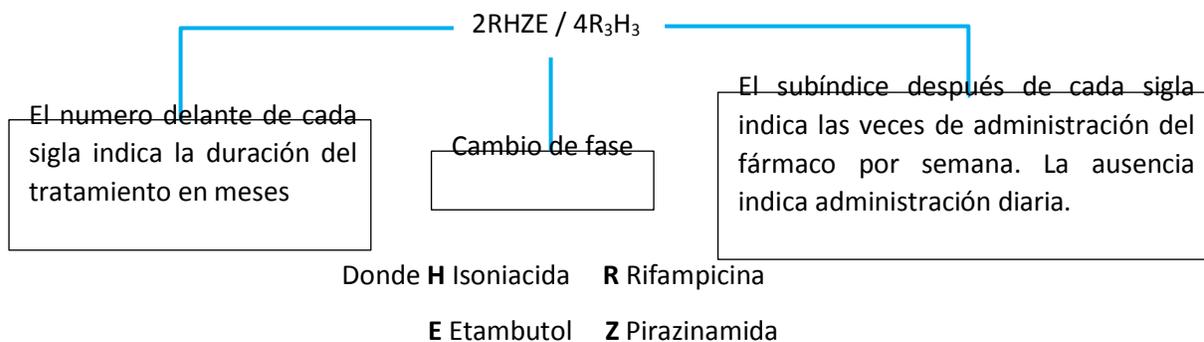
La Tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa que afecta a los pulmones, generalmente es causa por la bacteria llamada *Mycobacterium tuberculosis*, y se estima que anualmente se reportan alrededor de diez millones de casos, la transmisión de la TB se da de persona a persona a través de microgotas de aerosol que han sido suspendidas al aire por una persona con la enfermedad activa, al estornudar toser o al hablar, las manifestaciones clínicas son: tos con flema, con rasgos sanguinolentos por más de dos semanas, con flema o esputo con rasgos de sangre, dolor torácico, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, debilidad. La Tuberculosis activa: según su localización se clasifica en: TB pulmonar y TB extrapulmonar, la Tuberculosis pulmonar es la más frecuente y corresponde a un 85% casos de tuberculosis. es caracterizada por presentar tos con o sin expectoración mayor a 15 días, c/s hemoptisis, y en la gran mayoría de casos se acompaña con manifestaciones clínicas generales como fiebre, sudoración nocturna, disminución de peso corporal, y anorexia. el diagnostico se realiza por baciloscopia y pruebas moleculares.<sup>5,7,8</sup>

La confirmación diagnostica de TB pulmonar se hace con la identificación del agente causal, por Baciloscopia (BK) consiste en la observación directa de una muestra de esputo en el microscopio, previa tinción con Ziehl-Neelsen, que permite observar los bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) presentes en la muestra de esputo; esta prueba tiene una sensibilidad de 80-85% para TB Pulmonar.<sup>5,7</sup> Pero en niños, TB extrapulmonar, pacientes con HIV positivos podría ser negativa, pero puede alcanzar una sensibilidad de 65%, por lo cual siempre se solicita un cultivo de la muestra.<sup>21,22</sup>

Para el manejo de TB se realiza la prueba de sensibilidad a medicamentos (PSD) que permite determinar la eficacia de un determinado antibiótico para erradicar la bacteria, y permite determinar el flujograma de decisiones terapéuticas. Tabla N. °1.<sup>8</sup>. Los fármacos esenciales en primera línea constituyen el pilar del tratamiento estandarizado. Los fármacos son: Rifampicina (R), Isoniacida (H), Etambutol (E) Pirazinamida (Z), <sup>8,22,24</sup>

### Esquema de tratamiento para tuberculosis sensible

El esquema de tratamiento muestra en la siguiente nomenclatura<sup>8</sup>



En pacientes con tuberculosis pulmonar con frotis negativo o positivo, pacientes diagnosticados con tuberculosis extrapulmonar excepto compromiso del SNC, miliar, osteoarticular, pacientes de Novo, tratados anteriormente o abandonos y recaídas, para estos grupos el esquema terapéutico para los adultos y niños es: Primera fase: 2 meses (HREZ) diarios (50 dosis) y la segunda fase de 4 meses (H<sub>3</sub>R<sub>3</sub>) 3 veces por semana (54 dosis) las dosis recomendadas se muestran en la Tabla N.º 02. <sup>8,28,22,24.</sup>

Pacientes con VIH con Tuberculosis pulmonar con frotis negativo o positivo, pacientes con TB extrapulmonar con VIH, excepto compromiso del SNC, miliar y osteoarticular, pacientes con VIH nuevos y tratados anteriormente (abandonos recuperados y recaídas) el esquema terapéutico establecido es: en la primera

fase: 2 meses (HREZ) diarios (50 dosis) y 7 meses de (HR) diarios (175 dosis) en la segunda fase, las dosis recomendadas de fármacos antituberculosos de 1ª y 2ª línea para mayores de 15 años se muestran en la Tabla N.º 02.<sup>8,28,22,24.</sup>

El esquema estandarizado, utiliza un esquema transitorio para el manejo de pacientes afectados por tuberculosis (PAT) con riesgo para tuberculosis MDR, en los cuales por la gravedad de su salud no se debe esperar los resultados de PS rápida para el inicio de tratamiento, el mismo que es prescrito por un médico consultor. Este esquema terapéutico comprende: La primera fase: entre 6-8 meses (EZLfxKmEtoCs) diarios y la Segunda fase: entre 12-16 meses (EZLfxEtoCs) diarios, los medicamentos utilizados para tuberculosis resistente se muestran en la Tabla N.º 03.<sup>8,23,30</sup>

La reacción adversa a fármacos antituberculosos (RAFA) de 1ra línea se muestran en la Tabla 4: y las RAFA de segunda línea Anexo N.º 5, así mismo la clasificación de reacciones adversas a fármacos antituberculosos según su severidad se muestra en la tabla 6.<sup>8,11,29</sup>

El virus de inmunodeficiencia humana(HIV)<sup>9,25,26</sup>, es un virus que ataca al sistema inmune y que conlleva a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), al final del año 2019 se reportaron 38 millones de casos de HIV y a lo largo de la historia se ha reportado alrededor de 33 millones de muertes por el VIH<sup>4,10,26</sup>, el virus a través de mecanismos consecutivos de la entrada a las células, ataca al sistema inmunitario produciendo pérdida de linfocitos T CD4 y muerte de linfocitos T durante la replicación vírica y la gemación, razón por el cual la inmunidad generalmente se mide por el recuentos leucocitarios de CD4, en el proceso de deterioro de la función inmunitaria también se produce apoptosis como resultado de la estimulación crónica, se transmiten a través de fluidos corporales que pueden tener altas concentraciones del virus. Los fluidos conocidos son: Sangre, secreciones vaginales, semen, secreciones rectales, la leche materna, líquido de la médula espinal y fluidos amnióticos también pueden

contener VIH y pueden representar riesgo para el personal asistencial que está expuesto a ellos.<sup>25,26</sup>

Las formas de transmisión del VIH son: relaciones sexuales sin uso de preservativo, hemoderivados contaminados, transfusión sanguínea, perinatal de madres a hijos durante la gestación, proceso del parto y la lactancia, trasplantes de órganos, objetos punzocortantes contaminados. El diagnóstico de VIH se realiza con pruebas inmunoenzimáticas (ELISA) y la Western Blot: esta última se utiliza para la confirmación diagnóstica de VIH cuando la prueba de ELISA ha sido reactiva. A la actualidad el VIH no tiene cura, pero existe medicamentos muy eficaces para prevenir y controlar al virus y evitar la transmisión a otras personas.

Los fármacos indicados para el manejo de esta enfermedad son: los inhibidores nucleosídicos de transcriptasa inversa: lamivudina, zidovudina, estavudinab, didanosinac, abacavir, tenofovir, emtricitabina; fármacos inhibidores de proteasa de VIH: saquinavirb, indinavir, ritonavir, nelfinavir, fosamprenavir, lopinavir, atazanavir, tipranavir, darunavir e inhibidores de la integrasa como raltegravir, estos hacen mayor efecto si lo utilizamos combinados, para lo cual existe los esquemas de tratamiento y el programa TARGA en nuestro país.<sup>9,25,26</sup>

La Reacción adversa a medicamentos (RAM) se define como respuestas nocivas, no intencionadas y no deseadas producidas durante o después de la administración de cualquier medicamento, a dosis adecuadas o usadas habitualmente en los humanos con fines de prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades<sup>1,11,20,27</sup>

Según su fisiopatología la reacción adversa a medicamentos se clasifica en 2 tipos: Tipo A: es la más frecuente, son predecibles, y guarda relación con las propiedades intrínsecas del fármaco. En su mayoría son producidas por el aumento en la acción farmacológica de un determinado fármaco administrado a dosis terapéuticas habituales.<sup>11, 17.</sup>

En el caso del Tipo B: es una reacción que no está relacionada con la acción medicamentosa, por lo cual es impredecible, generalmente es dosis dependiente con una mortalidad a predominio tipo A; dentro de estas esta la reacción idiosincrática de la persona (deficiencias enzimáticas, metabólicas), y además está la reacción de hipersensibilidad (RH), mediado por mecanismos inmunológicos o no. La prevalencia de este es baja, pero está en aumento.<sup>1,11,27</sup>

Los mecanismos implicados se clasifican en cuatro grupos, según la clasificación de Gell y Coombs: que clasifica a las reacciones de hipersensibilidad en 4 subtipos, según los tipos de respuestas inmunes y los mecanismos efectores de la lesión celular y tisular: tipo I, esta mediada por IgE y tipo II o inmediata, citotóxica o mediado por IgG/IgM; tipo III, complejos inmunitarios. Este tipo de reacción requiere de un periodo de sensibilización, los medicamentos actúan como haptenos los mismo que se unen a proteínas transportadoras, por formación de neoantígenicas o por alteraciones metabólicas del medicamento (idiosincrasia) o por interacciones metabólicas del fármaco.<sup>11,24,27</sup>

Dentro de este grupo de fármacos, la mayoría tiene un peso molecular bajo de tal manera que no inducen a respuestas inmunes, debido a que el desarrollo de reacciones adversas a fármacos que se unen a una molécula covalente transportadora, así como tejidos y otras proteínas transportadoras, de modo que pueden generar respuestas inmunes celulares y respuesta humoral al actuar como un antígeno multivalente.<sup>11,24,27</sup>

Referente a los Mecanismos de unión de los medicamentos son tres: La primera es la unión directa de medicamentos o sus componentes a proteínas y moléculas transporte, generando respuestas inmunes celulares o humorales. Por ejemplo, las penicilinas se degradan en determinantes antigénicos mayor y menor. La segunda cuando un medicamento no es reactivo químicamente, automáticamente se transforma en prehapteno y se metaboliza transformándose

en reactivo, como el sulfametoxazol entre otros. las sulfonamidas en el proceso de su metabolismo tienen la capacidad de unión a proteínas transportadoras que generan una respuesta inmune. La tercera es por interacción farmacológica (p-i): son fármacos que tienen la capacidad de unirse de forma directa al receptor del linfocito T produciendo la activación de forma directa a la célula, poseen esta propiedad debido a que son inertes. Este es un mecanismo muy común por el cual los muchos medicamentos desencadenan reacciones alérgicas al ser administrados por primera vez, entre otros tenemos: Celecoxib lamotrigina, lidocaína.<sup>11,24,27</sup>

Las reacciones adversas a medicamentos según su fisiopatología se clasifican, de igual manera a los mecanismos de hipersensibilidad de Gell y Coombs, son de 4 tipos: **Reacción tipo I:** los mastocitos o basófilos producen una inmunoglobulina E (IgE) las cuales se fijan a receptores de los mastocitos en la superficie celular, para observar estos mecanismos son necesarios la ingesta previa del medicamento y sensibilización para la formación de IgE, la cual para un segundo o siguientes contactos estando unidas en las superficies del basófilos logrando unirse a los alérgenos(fármacos), produciendo una alteración de la membrana celular como consiguiente generando una degranulación celular inmediata que da lugar a una reacción inmediata y aparición de manifestaciones clínicas, en la **Reacción tipo II:** los alérgenos se unen a la superficies de la células; como por ejemplo, en las anemias hemolíticas los alérgenos logra unirse a superficie de los glóbulos rojos, en cuya presencia se producen anticuerpos IgM y IgG las mismas que por acción de complementos son destruidas las células.<sup>11,24,27</sup>

Referente a la **Reacción tipo III:** esta reacción se produce por un complejo inmune, el cual se deposita en el endotelio y se suma a la acción de los neutrófilos con el fin de generar reacciones inflamatorias, de modo que este mecanismo se presenta en la enfermedad del suero y enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico. **Reacción tipo IV:** hay intervención de la inmunidad

celular; como por ejemplo en eczema que se presenta en la dermatitis de contacto, esto se produce por reacciones inflamatorias; en resumen, la reacción tipo I es mediada por IgE, son reacciones rápidas, el fármaco que lo causa con mayor frecuencia es la penicilina que conlleva a anafilaxia. Las reacciones tipo II son mediada por IgG/IgM, son reacciones citotóxicas sobre las superficies de las células, el medicamento más frecuente es la quinidina que produce anemias hemolíticas. La reacción tipo III, son inmunocomplejos, el medicamento más común es la cefalexina ocasiona la enfermedad del suero, y la reacción tipo IV, es por inmunidad celular, el típico ejemplo es la neomicina que produce dermatitis de contacto. <sup>11,24,27</sup>

Clasificación de RAM según las dosis de medicamentos es: Tipo I o dependiente de la dosis y el Tipo II o independiente de la dosis. La clasificación de RAM según la severidad de la reacción adversa: RAM leves: se caracterizan por presentar un cuadro clínico insignificante y de baja implicancia que requieren tratamientos sintomáticos, pero mas no suspender el tratamiento farmacológico<sup>27</sup>

RAM moderadas: se caracterizan por presentar sintomatología clínica significativa y/o sustancial que no generan riesgos de forma inmediata para la vida del paciente, pero requiere determinar alguna acción terapéutica y/o suspensión de la farmacoterapia temporalmente o definitiva<sup>27</sup>. Las RAM graves: se caracterizan por presentar algún evento clínico que pone en riesgo la vida del paciente, puede ocasionar secuelas, discapacidad temporal o permanente, que por lo general ameritan atención hospitalaria o incluso ser letal, por lo general amerita suspender la farmacoterapia y direccionar a un equipo sanitario para su rehabilitación y recuperación <sup>27</sup>

En cuanto al manejo clínico de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos, para una atención de calidad a pacientes tuberculosos se logra aplicando estrategias de tratamiento acortado observado de manera directa y la farmacovigilancia, los cuales aseguran la correcta aplicación de los esquemas

que contengan un margen de seguridad óptima con la finalidad de prevenir y reducir el riesgo de las reacciones adversas a la farmacoterapia<sup>25,28</sup> Para lo que se debe tomar en cuenta las siguientes recomendaciones: a) La implementación de DOTS y el control clínico, en los pacientes con TB durante el tratamiento, para identificar las RAMA iniciales. b) se debe tomar precauciones para evitar EA, debido a la utilización de fármacos que podrían causar RAMA. <sup>8,27</sup>

Los grupos poblacionales de riesgo son: desnutridos, alcohólicos, ancianos, gestantes y puérperas, insuficiencia renal o hepática crónica, anemia, diabetes mellitus infección VIH. Además, debe realizarse vigilancia terapéutica a los siguientes pacientes: a) Pacientes con antecedente de RAMA familiar, b) Pacientes que reciben tratamientos irregulares para TB c) Pacientes que estén recibiendo farmacoterapia antituberculosa y tratamiento concomitante para otras causas. Los exámenes de control de laboratorio deben de realizados en las siguientes situaciones: a) Al inicio o en el transcurso del tratamiento, en poblaciones de riesgo de presentar RAMA, con la finalidad de detectar alguna situación que altere el tratamiento y requiera modificación del esquema terapéutico. b) durante el tratamiento en caso de presentarse sintomatología sugestiva de efectos adversos<sup>8,27,29</sup>

Cuando el paciente presenta antecedente de reacciones adversas a fármacos antituberculosos. En general las RAMA leves no requieren modificación del esquema terapéutico. El reto y la desensibilización se realiza para la identificación de los medicamentos que estén ocasionando las RAMA moderado y/o grave. esto incluye el reinicio terapéutico a través de un reto. Tabla N.º 7. "representa el reinicio del tratamiento después de haberse suspendido en su totalidad la administración de fármacos, adicionando de manera progresiva la dosis de cada fármaco" con el objetivo de recuperar el mayor número de medicamentos de primera línea. <sup>8,27,28</sup>

Antes de iniciar el reto el paciente debe encontrarse recuperado de la RAFA inicial. Este proceso requiere tratamiento hospitalario con estricta monitorización tanto clínicamente como con exámenes de laboratorio. Para el inicio del reto se debe de administrar un fármaco con la mínima probabilidad de RAM por tres días, si no presenta RAM, se debe adicionar el siguiente medicamento por tres días más y continuar con otros medicamentos hasta lograr la utilización del esquema de tratamiento indicado, que se detalla en la Tabla N.º 7.

Una vez concluido el reto se debe restaurar el tratamiento con fármacos tolerables y ajuste de dosis según su peso el cual indica un esquema de tratamiento modificado por RAFA. Desensibilización, consiste en lograr que los pacientes toleren a los medicamentos que desencadenan las RAFA y se realiza a través de la sobreexposición gradual, progresiva, repetida, al determinado fármaco. Se inicia con dosis mínimas y se va incrementando gradualmente de acuerdo a la tolerancia. Esto solo se realiza en situaciones extremas, cuando no se cuenta con fármacos alternativos para el manejo, por lo cual es necesario la desensibilización <sup>8,21</sup>

### **III. METODOLOGÍA**

#### **3.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACION**

Tipo de investigación: aplicado<sup>31</sup>

Diseño de investigación: Retrospectivo, No experimental, transversal, estudio de casos y controles. Es retrospectivo por que los datos se tomaron de hechos que ya sucedieron, de corte transversal ya que las unidades de muestra fueron consideradas en una sola oportunidad. <sup>31,33</sup>

#### **3.2 VARIABLES Y OPERACIONALIZACION**

Variable independiente: farmacoterapia Antirretroviral para VIH

Variable dependiente: reacción adversa a medicamentos antituberculosos

Operacionalización: Ver anexo N°.09.

#### **3.3. POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO**

##### **POBLACIÓN**

La población estuvo conformada por los pacientes con VIH atendidos en la estrategia sanitaria de tuberculosis y que iniciaron tratamiento antituberculoso en la red de salud de Trujillo en el periodo del 2014 al 2020

##### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

###### **Criterios de inclusión caso:**

Pacientes con VIH que han reportado reacciones adversas a medicamentos antituberculosos tras su consumo, con una edad mayor e igual a 18 años.

###### **Criterios de inclusión controles:**

Pacientes con VIH que no han reportado reacciones adversas a medicamentos antituberculosos tras su consumo, con una edad mayor e igual a 18 años.

###### **Criterios de exclusión:**

Pacientes con cirrosis hepática, insuficiencia renal, con tratamiento antineoplásico.

## MUESTRA

### Tamaño de la muestra

La obtención de la muestra fue el resultado de la siguiente fórmula para población infinita y desconocida: Anexo N°.10.

Se utilizó la fórmula para la comparación de 2 proporciones. <sup>34</sup>

$$n = \frac{\left[ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P(1-P)} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right]^2}{(P_1 - P_2)^2} \quad P = \frac{P_2 + r P_1}{1 + r}$$

Dónde:

$P_1$  = paciente con reacciones adversas a farmacoterapia antirretroviral y antituberculosos

$P_2$  = paciente con reacciones adversas a farmacoterapia antituberculoso

$n$  = N.º de pacientes con tuberculosis(muestra)

$Z_{\alpha/2} = 1,96$  para  $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,8$  para  $\beta = 0.20$

$P_1 = 0.36$  (Referencia. 18)

$P_2 = 0.05$  (Referencia 18)

$n = 33$

Para el presente estudio se estimó una muestra de 33 casos y 99 controles, sin

Unidad de análisis

Constituido por cada uno de los pacientes mayores e iguales de 18 años que han recibido tratamiento antituberculoso.

### 3.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se empleó la técnica de análisis documental, por medio de la revisión de las historias clínicas, la data o base de datos del historial clínico de los pacientes con tratamiento antituberculoso y antirretroviral que han presentado reacciones adversas y el

instrumento considerado para la recopilación de datos fue realizado a través de una ficha de recolección de datos ANEXO N.º 11

**La validez y confiabilidad del instrumento** fue validado a través de opinión de expertos afines al estudio de investigación con una evaluación respectiva de las variables comprendidas en la ficha de recolección de datos. Anexo N.º. 11

### **3.5. PROCEDIMIENTOS**

Se gestionó la autorización de la gerencia de la Red de Salud- Trujillo, con el fin de hacer efectivo el acceso a las historias clínicas automatizadas que se halla en una base de datos y que incorporara toda la información requerida para el presente estudio, los mismos que fueron recopilados por el investigador en la ficha de recolección de datos y se realizó el análisis en programas estadísticos, debido a que el estudio fue retrospectivo se conformó dos grupos de pacientes: pacientes que presentaron reacciones adversas según órganos y sistemas quienes recibieron antituberculosos y en aquellos que recibieron antituberculosos y antirretrovirales, y el segundo grupo estuvo compuesto por pacientes que presentaron reacciones adversas según su gravedad: leve, moderado y grave, para los cuales los pacientes tuvieron que cumplir con los criterios de selección, donde se incluyó todos los pacientes que han reportado reacciones adversas a medicamentos antituberculosos y en combinación con antirretrovirales tras su consumo, con una edad mayor e igual a 18 años y finalmente se estableció si la farmacoterapia Antirretroviral para VIH fue o no un factor de riesgo para reacción adversa a medicamentos antituberculosos.

### **3.6. MÉTODO DE ANÁLISIS DE DATOS**

Los datos recopilados de las historias clínicas fueron registrados en el instrumento de recolección de datos, luego los datos recolectados fueron sometidos a control de calidad y como siguiente paso estos datos se pasaron al registro en una base de datos en el programa Excel, posteriormente los datos fueron trasladados al programa IBM

SPSS Statistics versión 26 para Windows con el fin de facilitar el procesamiento de los datos a tablas y gráficos, y todo fue editado con el Word Office 2019.

Asimismo, se realizó el análisis descriptivo de la data para obtener las cifras absolutas y relativas, ésta última fue de tipo porcentual y se obtuvo la proporción de pacientes que presentaron o no RAMS a antituberculosos y antirretrovirales, según órganos y sistemas afectados y según la gravedad leve, moderada o grave. En el caso del análisis de tipo analítico se valoró el riesgo de exposición que se obtuvo calculando el OR, el IC a 95%, se ejecutó el análisis estadístico multivariado.

### **3.7. ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio de investigación tuvo en consideración los principios éticos promulgados en la declaración de Helsinki, la misma que en el artículo 01 La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de una propuesta de principios éticos para las investigaciones médicas en humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables, así mismo en el artículo 21 menciona que la investigación médica en humanos debe estar conformado por los principios científicos previamente aceptados y debe ser apoyado en los conocimientos bibliográficos científicos, y en otras fuentes informáticas confiables y pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos. Por otro lado, en el artículo 24 sobre los principios éticos de privacidad y confidencialidad <sup>32</sup>

En el presente estudio de investigación se practicó los principios básicos de la ética profesional, respetando la autonomía además del respeto a la salud y la vida, por otro lado, se solicitó los permisos previos respectivos, se practicó un trato humanístico, grato, así como manteniendo la privacidad y anonimato de cada paciente<sup>32</sup>

## V. RESULTADOS

**Tabla 1.** Estimación de riesgo para reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa en pacientes que presentan el VIH. Red de Salud Trujillo entre los años del 2014 al 2020.

Tratamiento antiretroviral VIH (TARGA)	REACCIONES ADVERSAS A FARMACOTERAPIA ANTITUBERCULOSA				Chi cuadrado	Odds ratio IC95%
	SI	%	NO	%		
SI	23	69.7%	44	44.4%	$X^2=6.12$	OR=2.87
NO	10	30.3%	55	55.6%	P=0.01	1.24 – 6.67
<b>TOTAL</b>	33	100.0%	99	100.0%		

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

**Tabla 2.-** Asociación de las covariables: edad promedio, sexo masculino, diabetes mellitus y consumo de alcohol con la presencia de reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa en pacientes con VIH atendidos en la Red de Salud Trujillo entre los años del 2014 al 2020.

Covariable	REACCIONES ADVERSAS A FARMACOTERAPIA ANTITUBERCULOSA				P	OR	I.C. 95%
	SÍ	%	NO	%			
<b>Edad (Promedio años)</b>	33	37.3	99	38.5	0.621	N.A	N.A
<b>Sexo masculino</b>	20	60.6%	73	73.7%	0.187	0.55	0.24 – 1.26
<b>Diabetes mellitus</b>	9	27.3%	12	12.1%	0.041	2.72	1.03 – 7.21
<b>Consumo de alcohol</b>	10	30.3%	16	16.2%	0.06	2.25	0.91 – 5.63

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

**Tabla 3.** Análisis multivariado de la asociación del recibe tratamiento para VIH y diabetes mellitus con la presencia de reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa en pacientes con VIH atendidos en la Red de Salud Trujillo entre los años del 2014 al 2020.

<b>REACCIONES ADVERSAS A FARMACOTERAPIA ANTITUBERCULOSA</b>				
<b>Factor de Riesgo</b>	<b>Wald</b>	<b>Nivel de significancia</b>	<b>ORa</b>	<b>IC95%</b>
<b>RECIBE TRATAMIENTO VIH. (TARGA)</b>	6.09	P=0.014	2.95	1.25 – 6.94
<b>DIABETES MELLITUS</b>	4.07	p=0.044	2.83	1.03 – 7.77

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

## VI.- DISCUSIÓN

Al asociar el tratamiento antirretroviral para el VIH con el desarrollo de reacciones adversas a la farmacoterapia antituberculosa se observa en la Tabla 1 que dicho tratamiento se administró en el 69.7% de pacientes con las mencionadas reacciones adversas y en el 44.4% de pacientes que no desarrollaron dicha reacción, estimándose tras realizar el Odds ratio que aquellos que recibieron TARGA tuvieron caso dos veces más riesgo de presentar reacciones adversas a medicamentos reportó la asociación entre dichas variables de estudio antituberculosos que aquellos que no recibieron TARGA, hallándose una  $p=0.014$ . El resultado que mencionó un alto riesgo de asociación entre las variables estudiadas fue planteada, por Mosam A, et al, al aumentando el riesgo de RAFA hasta 40 veces más. Otro estudio que solo halló relación entre el tratamiento de VIH y las RAFAS fue realizado por Masuka J, et al, mencionando un resultado de  $p=0.01$ .

Investigaciones como el realizado por Lazarús et al señaló que el VIH con o sin tratamiento era factor de riesgo para RAFA. Incluso Mosam A, et al, informó que el tratamiento con TARGA e isociacida de forma concomitante incrementaban el riesgo de ocasionar una RAFA. Mientras que Masuka J, et al, reportaron que la administración conjunta de farmacoterapia antirretroviral y antituberculosa aumentaba la frecuencia de toxicidad y destrucción de tejido hepático inducida por los mencionados fármacos, además de presentarse neuropatías periféricas.<sup>18</sup> Por otra parte Matono T. et al, confirmó que el suministro de medicamentos antirretrovirales en el VIH, eleva la posibilidad de ocurrencia de RAFA ( $p < 0,001$ ) comparado con el grupo que tiene administración farmacológica solo para TB especialmente durante los primeros 28 días.<sup>19</sup>

Para que ocurra este fenómeno se debe considerar su es producto de las reacciones de tipo A que guarda relación con las propiedades intrínsecas del medicamento, hallándose incluso una sinergia entre ambos tratamientos a dosis terapéuticas habituales. los medicamentos actúan como haptenos los mismo que se unen a proteínas transportadoras, por formación de neoantígenicas o por alteraciones metabólicas del medicamento (idiosincrasia) o por interacciones metabólicas del fármaco. <sup>11,24,27</sup>

Cuando se lleva a cabo la asociación de las covariables de estudio con las reacciones adversas a farmacoterapia antibuculosa (RAFA) se observa que el promedio de edad en los que presentaron rafa fue de 37.3 años de vida y en los que no presentaron dicha RAFA fue 38.5 años de vida sin hallarse diferencias estadísticas ( $p=0.32$ ). En cuanto al sexo masculino predomino en los casos de RAFA con 60.6% y en los que no tuvieron RAFA fue de 73.7% no hallándose diferencias estadísticas con una  $p=0.55$ . El consumo de alcohol no represento riesgo para presencia de RAFA a pesar que caracterizó al 30.3% de pacientes con RAFA y el 16.2% de pacientes sin dichas reacciones, tras encontrarse una  $p=0.06$ . <sup>11, 17</sup>

Se incluyó estas covariables que muchas investigaciones señalan como mas frecuentes la edad en la tercera década de la vida y el sexo masculino pero no que se encuentren asociadas, como lo mencionó Botton L, et al. y Botton L, et al, es decir su presencia incrementada no ocasiona la ocurrencia de RAFAS.

En el caso de la covariable Diabetes Mellitus estuvo presente en el 27.3% de los casos con RAFA y el 12.1% de casos sin RAFA, estimándose tras aplicarse el Odds ratio ajustado que la diabetes mellitus incrementa en dos veces más el riesgo de RAFA que aquellos que no tienen Diabetes mellitus, siendo estadísticamente significativo ( $p=0.04$ ).

La diabetes mellitus constituye una patología de carácter metabólico que contiene un gran componente patogénico debido al proceso inflamatorio crónico. El aumento de la glucemia y los metabolitos de glicación que se desarrolla, desencadena un estrés oxidativo no adecuado con presencia de disfuncionalidad mitocondrial ocasionando el incremento de complicaciones como las de carácter neurológico y cardiovascular, incluyendo las hepáticas y la nefropatía diabética, demostrándose que el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial son responsables de la neurotoxicidad y hepatotoxicidad, en la cual estos mismo resultados son inducidas por la isoniazida en animales, incluye también la pirazinamida, dentro del tratamiento de TB sensible, incrementando el riesgo de RAFA . Por tanto, un deficiente control de la glicemia en la diabetes estimula el riesgo incrementado de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos.<sup>11, 17, 27</sup>

## **VI. CONCLUSIONES**

1. La proporción de pacientes a quienes se les administró el tratamiento antiretroviral y presentaron reacciones adversas a farmacoterapia antituberculoso fue 69.7% y en el grupo que no tuvo dichas reacciones fue 44.4%.
2. La administración de antirretrovirales en pacientes que reciben farmacoterapia antituberculosa incrementa en dos veces el riesgo de reacciones adversas a fármacos antituberculosos
3. La diabetes mellitus se asocia con el riesgo de reacciones adversas a farmacoterapia antituberculosa, mientras que la edad, sexo masculino y el consumo de alcohol no representan riesgo alguno.

## **VII. RECOMENDACIONES**

1. Realizar estudios que planteen que fármacos antiretrovirales específicamente o combinaciones de los mismos con los fármacos antituberculosos desencadenan las reacciones adversas a los medicamentos antituberculosos.
2. Incorporar otros estados patológicos especialmente aquellos de tipo crónico que llevan al consumo de fármacos por largos periodos de tiempo y que pueden constituir la presencia de las reacciones adversas de los fármacos materia de investigación.

## REFERENCIAS.

1. Montané E, Santemas J. Adverse drug reactions. Med Clin, Barcelona, España. 2020 Mar 13;154(5):178-184. English, Spanish. Archivos electrónicos científicos. Pubmed.gov. doi: 10.1016/j.medcli.2019.08.007, Epub 2020 PMID: 31771857.
2. Crisante M, et al. Distribución de las notificaciones de sospechas de RAM a antituberculosos según departamento notificante, CENAFyT, MINSA - DIGEMID, Perú, 2020, Número 19, ISSN: 2223 - 4993.
3. World Health Organization, Geneva Global tuberculosis report, 2020. Disponible en: URL:<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>
4. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, y situación epidemiológica de VIH-SIDA, casos notificados al 16 de marzo del 2020, MINSA, Perú 2020. Disponible en:  
URL: [https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/vih/Boletin\\_2020/febrero.pdf](https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/vih/Boletin_2020/febrero.pdf)
5. World Health Organization, Global Tuberculosis Control: Epidemiology Strategy Financing World Health Organization, OMS/OPS 2021, Available in: URL: [https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis#:~:text=La%20tuberculosis%20\(TB\)%20es%20una,personas%20con%20enfermedad%20pulmonar%20activa](https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis#:~:text=La%20tuberculosis%20(TB)%20es%20una,personas%20con%20enfermedad%20pulmonar%20activa).
6. DPCTB, dirección de prevención y control de tuberculosis, Informe de Gestión: Situación de la Tuberculosis en el Perú. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. MINSA. Lima, Perú 2020. Disponible en URL: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/>
7. Bernardo J, Von F, Bron L, et al. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults, UpToDate: Chinese Jun 2021, Available in: URL:

<https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-pulmonary-tuberculosis-in-adults>

8. Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud para la Atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. Lima: Ministerio de Salud; 2018. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20190404114640.pdf>
9. Organización Mundial de la Salud, Farmacoterapia antirretroviral 2020. Washigton. OMS/OPS. 2020. Disponible en: URL: <https://www.paho.org/es/temas/terapia-antirretroviral>
10. ONUSIDA, estadísticas mundiales de VIH, últimas estadísticas acerca de Epidemias SIDA 2020, Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>.
11. Botton L, Caldas M, reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes hospitalizados en el servicio de neumología en el hospital nacional “dos de mayo. Tesis. Lima. Universidad Norbert Wiener; 2019, Disponible en: [http://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/123456789/3709/T061\\_44730396\\_S.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/123456789/3709/T061_44730396_S.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
12. Lazarus G, Tjoa K, Iskandar AWB, Louisa M, et al. The effect of human immunodeficiency virus infection on adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis: A systematic review and metaanalysis. PLoS 2021, ONE 16(3): e0248017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248017>
13. Kiran M, Nagabushan H. Adverse Drug Reactions Monitoring in Patients on Antitubercular Treatment in Tertiary Care Hospital, Mandya. Biomed Pharmacol J 2021;14(2): 34-40. Available from: <https://bit.ly/3x9FOAA>
14. Mosam A, Masuka T, et al., Exploring the utility of a spontaneous adverse drug reaction reporting system in identifying drug–drug interactions between antiretrovirals, antitubercular drugs: a case/non-case analysis. *Drugs Ther Perspect*, Africa 2020. 36, 583–589 Doi: <https://doi.org/10.1007/s40267-020-00779-x>
15. Faisal, M, et al, Adverse drug reaction prevalence and mechanisms of action of first-line anti-tubercular drugs, Saudi Pharmaceutical Journal 2020;28(3):316-324. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.01.011>.
16. Schnippel K., Adverse drug reactions during drug-resistant TB treatment in high HIV prevalence settings: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2017 Jul 1;72(7):1871-1879. doi: 10.1093/jac/dkx107.

17. Castillo A, Saravia D. Factores de riesgo asociados al apareamiento de reacciones adversas a fármacos antituberculosos de primera línea referidos al hospital nacional general de neumología y medicina familiar, Salvador 2017. Tesis. San Salvador. Universidad El Salvador. 2018. URL: Disponible en: <http://ri.ues.edu.sv/id/eprint/16752>
18. Masuka J, Chipangura P, Nyambayo P, et al. Comparison of Adverse Drug Reaction Profiles in Patients on Antiretroviral and Antitubercular Treatment in Zimbabwe. *Clin Drug Investig*, 2018 Jan;38(1):9-17. doi: 10.1007/s40261-017-0579-z.
19. Matono T, Nishijima T, Teruya K, Morino E, Takasaki J, Gatanaga H, Kikuchi Y, Kaku M, Oka S. Substantially Higher and Earlier Occurrence of Anti-Tuberculosis Drug-Related Adverse Reactions in HIV Coinfected Tuberculosis Patients: A Matched-Cohort Study. *AIDS Patient Care STDS*. 2017 Nov;31(11):455-462 DOI: 10.1089/apc.2017.0116
20. Lewinsohn D, LoBue P, Cohn D, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults. *Clin Infect Dis*. 2017 Jan 15;64(2): e1-e33. DOI:10.1093/cid/ciw694
21. Zumla A, Chakaya J, Khan M, Fátima R, Wejse C, Al-Abri S, et al. World Tuberculosis Day 2021 Theme - 'The Clock is Ticking' - and the world is running out of time to deliver the United Nations General Assembly commitments to End TB due to the COVID-19 pandemic. *Int J Infect Dis*. 2021. Mar 18: S1201-9712(21)00264-2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.046>
22. Nahid P, Dorman S, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e147
23. Schluger N, Heysell S, et al. Treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis in adults, UpToDate, 2021. Available in: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-drug-resistant-pulmonary-tuberculosis-in-adults?source=related\\_link](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-drug-resistant-pulmonary-tuberculosis-in-adults?source=related_link)
24. Diaz T, Laborin R. Reacciones adversas a los fármacos antituberculosos en pacientes con esquemas mixtos, *Neumol Cir torax* 2016; 75(2):150-157. Disponible en: URL: <https://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2016/nt162d.pdf>

25. Vinetz J, Roth E, Wu B, et al. Busting HIV Transmission Myths UpToDate February 9, 2021. Available in: URL: <https://www.healthline.com/health/hiv-aids/transmission-myths>
26. Organización Mundial de la Salud, VIH/SIDA, Ginebra, Suiza, 2020. Disponible en URL: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
27. Llerena E, Cabrera J, Lizarbe V, Cornejo J, et al. Manual de manejo de reacciones adversas a fármacos antituberculosos, Lima, 2016. Disponible en: URL: <http://www.spneumologia.org.pe/index.php/noticias/novedades/1-manual-de-manejo-de-reacciones-adversas-a-farmacos-antituberculosos#>
28. Albert L. Sheffer M, et al. Pennoyer, Management of adverse drug reactions, Journal of Allergy and Clinical Immunology, Boston, 1984, Vol. 74, Part 2, Pp. 580-588, ISSN 0091-6749, DOI: [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(84\)90110-6](https://doi.org/10.1016/0091-6749(84)90110-6).
29. Zazzara M, Palmer K, Vetrano D, et al. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literatura, Eur Geriatr Med Italy 2021;12, 463–473. DOI: <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00481-9>
30. Mirzayev F, Viney K, Nhat N. Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente, actualización de 2020, European Respiratory Journal 2021. 57, DOI:10.1183 / 13993003.03300-2020
31. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. Sexta edición. McGraw Hill Interamericana Editores. México 2014.
32. Manzini J, Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. análisis de la 5ª reforma, aprobada por la asamblea general de la asociación médica mundial, Acta Bioethica Santiago 2016. acta bioeth 6(2) DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2000000200010>
33. Polit D., Hungler B. Investigación científica en ciencias de la salud. Sexta edición. Editorial McGraw Hill Interamericana Editores, México 2000.
34. Gómez D. Estadística descriptiva con soporte de SPSS y MATLAB. Fondo editorial de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Unidad de Posgrado. Facultad de Educación UNMSM. Lima. 2006. Pp. 297-340.



Anexo N.º. 01. Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN
Farmacoterapia Antirretroviral para VIH	<p>La farmacoterapia antirretroviral (TAR) es el tratamiento de las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con fármacos anti-VIH. El tratamiento consiste en una combinación de fármacos (comúnmente llamada "terapia antirretroviral de gran actividad" o TARGA) que suprime la replicación del VIH.<sup>10</sup></p>	<p>Los datos se recolectarán de la historia clínica digital de tuberculosis de la Red de salud Trujillo.</p>	<p>SI NO</p>	<p>Cualitativa nominal</p>
reacción adversa a medicamentos antituberculosos	<p>La reacción adversa a medicamentos (RAM) antituberculosos, son aquellas respuestas nocivas, no intencionadas y no deseadas que son producidas durante o después de la administración de cualquier medicamento, en este caso a antituberculosos, a dosis adecuadas usadas habitualmente en los humanos con fines de prevención, diagnóstico o tratamiento, las RAM más frecuentes son la afectación renal 76%, alteración hepática 83%, hematológico 79%, digestivo 40%, audición 27%, sistema vestibulococlear 15% y musculotendinoso 30%.<sup>1,35</sup></p>	<p>Los datos se recolectarán de la historia clínica automatizada de la Red Trujillo.</p>	<p>SI NO</p>	<p>Cualitativa nominal</p>

Anexo N°.02.

Se utilizó la fórmula para la comparación de 2 proporciones. <sup>34</sup>

$$n = \frac{\left[ Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Dónde:

$$P = \frac{P_2 + r P_1}{1 + r}$$

$P_1$  = paciente con reacciones adversas a farmacoterapia antirretroviral y antituberculosos

$P_2$  = paciente con reacciones adversas a farmacoterapia antituberculoso

$n$  = N.º de pacientes con tuberculosis(muestra)

$Z_{\alpha/2} = 1,96$  para  $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,8$  para  $\beta = 0.20$

$P_1 = 0.36$  (Referencia. 18)

$P_2 = 0.05$  (Referencia 18)

$n = 33$

Para el presente estudio se estimó una muestra de 33 casos y 33 controles.

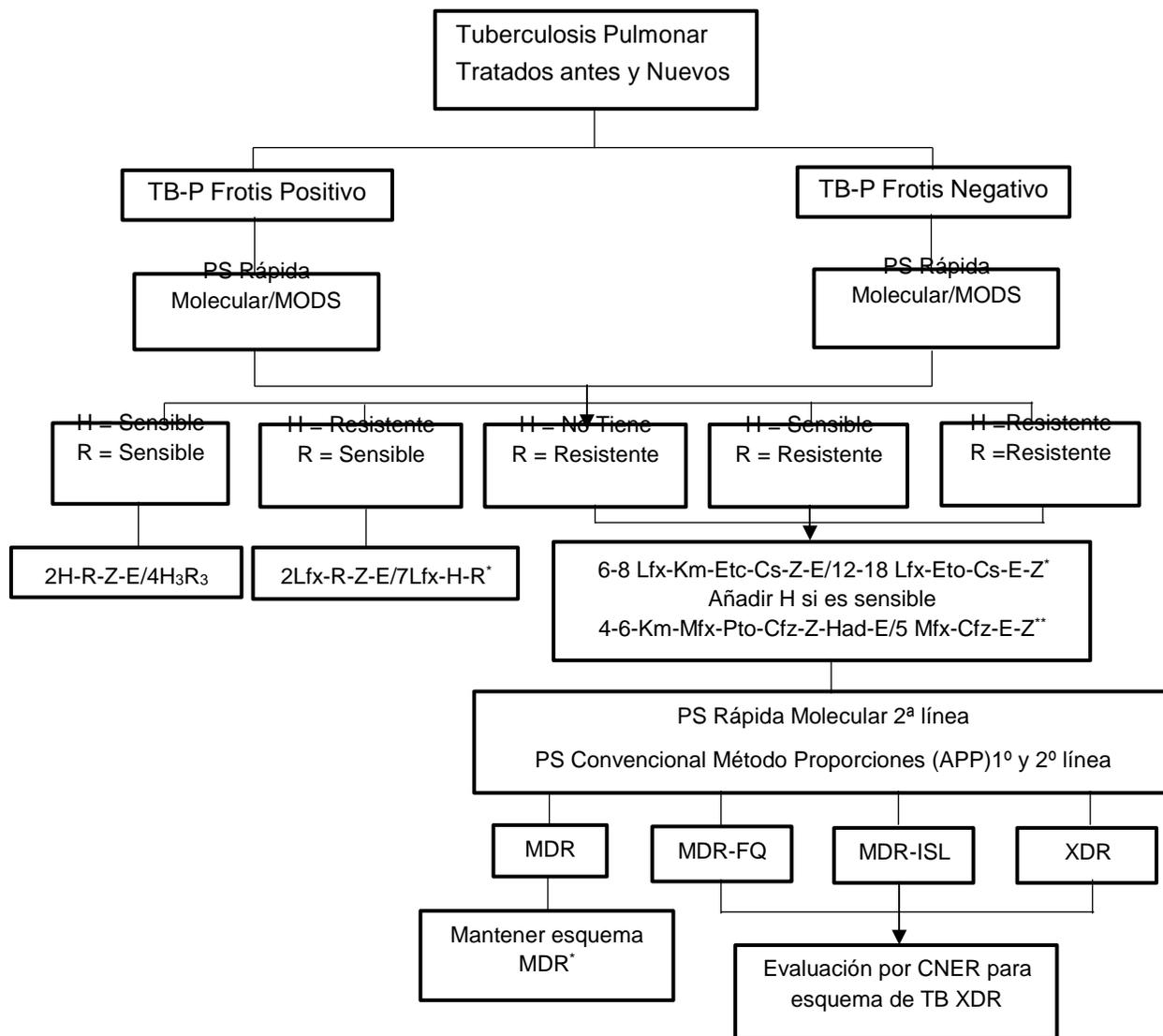
## FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS ASOCIADO  
A FARMACOTERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES DE LA RED DE SALUD,  
TUJILLO 2021.

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS		
<b>I. DATOS GENERALES</b>		
<b>Edad:</b>		
<b>Sexo:</b>	<b>Masculino</b>	<input type="checkbox"/>
	<b>Femenino</b>	<input type="checkbox"/>
<b>II. REACCIONES ADVERSAS</b>		
	<b>A antituberculosos</b>	<b>A antituberculosos y antirretrovirales</b>
<b>a) Según órganos y sistemas</b>		
➤ <b>Hepatobiliares</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤ <b>Gastrointestinales</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤ <b>Tejido subcutáneo y piel</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤ <b>Sistema inmune</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤ <b>Otros</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>b) Según gravedad</b>		
➤ <b>Leve</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤ <b>Moderado</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤ <b>Grave</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tabla N 01.

figura 1: Flujoograma de decisiones terapéuticas



**TB-P:** Tuberculosis pulmonar, **PS:** prueba de sensibilidad, **R:** Rifampicina, **H:** Isoniacida, **Z:** Pirazinamida, **E:** Etambutol, **Km:** Kanamicina, **Lfx:** Levofloxacina, **FQ:** Fluoroquinolona, **Cs:** Cicloserina, **ISL:** Inyectables de segunda línea. \*Estos esquemas deben ajustarse de acuerdo a los resultados de la PS convencional. \*\*Esquema acortado. ++ la **PS** rápida a realizar es según la disponibilidad: GenXpert, Genotype, MODS.

Tabla 2: Dosis de medicamentos antituberculosos para personas  $\geq 15$  Años.

Medicamentos	Primera Fase diaria		Segunda Fase 3 veces por semana	
	Dosis (mg/kg)	Dosis máxima diaria (mg/kg)	Dosis (mg/kg)	Dosis máxima por toma (mg/kg)
Isoniacida (H)	5(4-6)	300mg	10(8-12) mg	900 mg
Rifampicina(R)	10(8-12)	600 mg	10(8-12) mg	600 mg
Pirazinamida(Z)	25(20-30)	2000 mg		
Etambutol (E)	20(15-25)	1600 mg		

Los rangos de dosis de cada medicamento se encuentran entre paréntesis

Tabla 3. Medicamentos para TB resistente

Fármacos	Dosis 3meses $\leq 18$ años	Dosis en adulto			Dosis máx $>70$ kg	Presentación
		$<33$ kg	33-50 kg	51-70kg		
<b>Acido Para amino Salicilico sachet (PAS)</b>	200-300mg/kg/día	150mg/kg/día	6-8g/día	8g	8-12g	PAS sachets x 4g
<b>Amikacina (Am)</b>	15-20mg/kg/día	15-20mg/kg/día	500-750mg	1000mg	1000mg	Amp. x 500mg Amp. x 1000mg
<b>Amoxicilina/Clavulanato (Amx/Clv)</b>	40mg/kg C/12h basado en amoxicilina	40mg/kg/día, max. 2g Adultos 1000/250mg c/12 horas				Tab. x 500/125mg
<b>Bedaquiline (Bdq)</b>	No indicado*	400mg/día X 14 dosis. Luego 200mg 3 veces/semana X 22 semanas				Tab. x 100mg
<b>Capreomicina (Cm)</b>	15-20mg/kg/d	15-20mg/kg/d	500-750mg	1000mg	1000mg	Amp x 1g
<b>Cicloserina (Cs)</b>	15-20mg/kg/d	15-20mg/kg/d	500mg	750mg	1000mg	Tab x 250mg

<b>Clofazimina (Cfz)</b>	2-3mg/kg/día. en niño <25 kg dar 100mg cada 2 días. Max 200 mg	3-5mg/kg/día 200-300mg/día hasta pigmentación de la piel(2meses). Luego 100mg/día				Capsula x 100mg
<b>Delamanid (Dim)</b>	3-5mg/kg/día	100mg C/12horas o 3-5mg/kg/día				Tab x 50mg
<b>Etambutol(E)</b>	15-25mg/kg/d Max. 1200mg/d	20- 25mg/kg/d	800- 1200m g	1200- 1600mg	1600mg	Tab. x 400mg
<b>Estreptomicina(S)</b>	20-40mg/kg/d	15- 20mg/kg/d	500- 750mg	1000mg	1000mg	Amp. x 1g
<b>Etionamida(Eto)</b>	15-20mg/kg/d	15-20mg /kg/d	500mg	750mg	1000mg	Tab. x 250mg
<b>Imipenem/Cilastatina (Ipm/Cln)</b>	Solo IV.segun prescripción de médico tratante	20-40mg/kg/d en dos dosis Adultos 1000mg C/12horas				Amp. x 500mg
<b>Isoniacida altas dosis</b>	15-20mg/kg/d	15mg/kg/d, máximo 900mg/día				Tab x 100mg
<b>Kanamicina (Km)</b>	15-20mg/kg/d	15-20mg /kg/d	500- 750mg	1000mg	1000mg	Amp x 1g
<b>Levofloxacina (Lfx)</b>	≤5años: 7.5- 10mg/kg C/12h >5años: 10- 15mg/kg/día	10-15mg /kg/d	500- 750mg	750mg	750- 1000mg	Tab x 500mg Tab x 250mg
<b>Linezolid (Lzd)</b>	En niños <10a: 10mg/kg/do c/12h ≥10a:200mg/di	Adultos: 10-20mg/kg/día (600mg c/24h)				Tab. x 600mg
<b>Meropenem (Mpm)</b>	20-40mg/kg c/8h Max 6gr/d	20-40mg/kg c/8h Adultos Iniciar con 1000mg c/8horas o 2000mg c/12horas				Amp. x 500mg

<b>Moxifloxacino (Mfx)</b>	7,5 -10mg/kg/d max* 800mg	10mg/kg/d max* 400mg	Max. 600mg	Max. 800mg	800mg	Tab x 400mg
<b>Thioridazina (Tio)</b>	>2 años y <10 <sup>a</sup> : 0,5- 3mg/kg/día ≥10 <sup>a</sup> y < 18 a:200mg/día	En adultos iniciar con 50mg/día, aumentar 50mg/día cada semana según tolerancia, hasta alcanzar dosis máxima (250mg/día). Al final del tratamiento programado retirar progresivamente 50mg/día por mes en el último trimestre				Tab x 100mg

\*Según las recomendaciones de OMS y DIGEMID para la inclusión adecuada de su uso.

\*Para 3meses a <18 años, preferir Meropenem según su disponibilidad.

Tabla 4. Las RAM más comunes de los fármacos de primera línea

<b>Fármacos</b>	<b>RAMA</b>
Isoniacida	Hepatitis, incrementos de transaminasas, neuropatía periférica, reacciones cutáneas
Rifampicina	Incremento de transaminasas, elevación transitorio de bilirrubinas, hepatitis colestásica, anorexia, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos ) reacciones cutáneas
Pirazinamida	Hepatitis, síntomas gastrointestinales, poli artralgiás, mialgiás, hiperuricemia, reacciones cutáneas,
Etambutol	Neuritis retro bulbar, neuritis periférica, reacciones cutáneas

Fuente. Datos tomados de la R.M.N°715-2013/MINSA

Tabla 5. Las RAM más comunes de los medicamentos de segunda línea

<b>FARMACOS</b>	<b>RAMA</b>
Cicloserina	Cefalea, insomnio, cambio de conducta, irritabilidad, ansiedad, depresión, psicosis, convulsiones, vértigo
Etionamida	Síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal) hepatitis, hipotiroidismo

Aminoglucosidos (Amikacina, Kanamicina, capreomicina )	Dolor en sitio de la inyección, hipokalemia e hipomagnesemia, nefrotoxicidad, ototoxicidad vestibular y coclear y coclear, parestesias
Acido para- aminosalicílico	Síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal) hepatitis, hipotiroidismo.
Fluroquinolonas	Generalmente bien tolerados, artralgias, mialgias, síntomas gastrointestinales, prolongación del intervalo QT (moxifloxacino)

Fuente: Datos tomados de la R.M. N°715-2013/ MINS.A.

Tabla 6: clasificación de las RAFA según la severidad

<b>RAFA LEVE</b>	<b>RAFE MODERADA</b>	<b>RAFA GRAVE</b>
No suspender los fármacos	Se puede o no suspender los fármacos	Se debe suspender los fármacos
Náuseas, cefalea, dolor abdominal, malestar general, mareos, anorexia, insomnio, dolor en sitio de inyección	Erupción maculo y /o popular. vómitos, gastritis de conducta gripal, hipoacusia, vestibulares, urticarias	Dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens –Johnson Ictericia+ coma, insuficiencia renal aguda, convulsiones, síndrome agudo, artralgias, trastornos la agudeza, neuritis óptica retro bulbar, fotosensibilidad, edema angioneurótico.

Fuente. Datos tomados de manual de manejo de reacciones a fármacos antituberculosos.

Tabla 7. Protocolo para el reto de medicamentos de primera línea

<i>Fármacos</i>	<i>Dosis día 1</i>	<i>Dosis día 2</i>	<i>Dosis día 3</i>
<i>H</i>	<i>50mg</i>	<i>100mg</i>	<i>300mg</i>
<i>R</i>	<i>75mg</i>	<i>150mg</i>	<i>450mg-600mg</i>
<i>Z</i>	<i>250mg</i>	<i>500mg</i>	<i>Dosis plena</i>
<i>E</i>	<i>100mg</i>	<i>400mg</i>	<i>Dosis plena</i>

Fuente: Datos tomados de la R.M N.º 715-2013/MINS.A.p.49