



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL MEDICINA

Diabetes mellitus como factor de riesgo para reacciones adversas a
medicamentos antituberculosos de primera línea

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

Médico Cirujano

AUTOR:

Luperdi Roncal, Renzo Alberto (ORCID: 0000-0001-7648-0897)

ASESORA:

Dra. Vega Fernández, Amalia Guadalupe (ORCID: 0000-0002-0274-7437)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Enfermedades infecciosas y
transmisibles

TRUJILLO - PERÚ

2020

DEDICATORIA

Para “Mañu” (Mi Abuela), Ani, Pepe, Susy, Franco,
Yovi, Cesar y María José.

Gracias por siempre.

AGRADECIMIENTO

Le agradezco a mi mamá, a mi hermano, mi abuelo, mis tíos, tías y primos; por ser quienes han estado presentes directa o indirectamente durante todos mis años de formación. Igualmente, quisiera mencionar a mi abuela que, a pesar de su fallecimiento, la tengo presente en cada momento bueno o malo de mi vida y espero siga a mi lado mental y espiritualmente. Agradezco también a ciertas personas que para mí son importantes y especiales, que me apoyaron durante diferentes etapas de mi vida universitaria.

También, cabe mencionar a la Universidad César Vallejo, la Facultad de Ciencias de la Salud y a la Escuela de Medicina por tantos años de estudio, apoyo y motivación de sus docentes; como es el caso de la Dra. Karen Díaz, el Dr. Zafra, el Dr. Gonzales y el Dr. Tresierra. Especial mención a los Dres. con los cuales tuve el placer de rotar en el Hospital II – 2 José Alfredo Mendoza Olavarría; quienes, a pesar de sus formas tan distintas de enseñar, personalidades y puntos de vista me han hecho ver como quiero y no quiero ser como médico.

Aprendí durante estos años como quiero y voy a ser en el futuro. Muchos años me falta por vivir y más aún por aprender; estoy muy ansioso por seguir avanzando, a pesar de que caiga una y otra vez, no pienso detenerme. Orgullosos estoy de lo que he logrado y lo estaré aún más por lo que voy a lograr.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | |
|--|-----|
| Dedicatoria | ii |
| Agradecimiento | iii |
| Índice de contenidos | iv |
| Índice de tablas | v |
| Resumen | vi |
| Abstract | vii |
| I. Introducción | 1 |
| II. Marco teórico | 3 |
| III. Metodología | 10 |
| 3.1. Tipo y diseño de investigación | 10 |
| 3.2. Variables y operacionalización | 11 |
| 3.3. Población, muestra, muestreo, unidad de análisis. | 11 |
| 3.5. Procedimientos | 13 |
| 3.6. Método de análisis de datos | 13 |
| 3.7. Aspectos éticos | 13 |
| IV. Resultados | 15 |
| V. Discusión | 18 |
| VI. Conclusiones | 21 |
| VII. Recomendaciones | 22 |
| Referencias | 23 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes que presentan TB | 14 |
| Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos de primera línea en pacientes que padecen o no diabetes tipo 2. | 15 |
| Tabla 3. Asociación entre la DM2 y la reacción adversa a medicamentos antituberculosos de primera línea | 16 |

RESUMEN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa que puede estar asociada a diversas comorbilidades, siendo la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) una de ellas, los pacientes deben ser medicados con fármacos anti tuberculosos, los mismos que pueden causar diversos tipos de reacciones adversas a los medicamentos (RAFA). El presente trabajo de investigación tiene como objetivo general determinar si la diabetes mellitus es un factor de riesgo para reacciones adversas a medicamentos antituberculosos de primera línea, por lo que se realizó mediante un estudio de enfoque cuantitativo no experimental de diseño casos y controles, analizando las variables diabetes mellitus de tipo 2 y reacciones adversas a medicamentos antituberculosos de primera línea, la muestra incluyó 124 historias clínicas de pacientes con TB, de las cuales 19 con TB+RAFA (casos) y 105 con TB sin RAFA (controles). Se concluyó que el grupo etario que más padece de TB se encuentra entre los 40 y 59 años (26.6%), de sexo masculino (66.1%), grado de instrucción secundaria (46.8%), son trabajadores independientes (35.5%) y mayormente de procedencia urbana (75.0%); el 31.6% de pacientes con DM2 presentan reacción adversa a medicamentos antituberculosos de primera línea los mismos que a su vez presentan Incremento de transaminasas y elevación transitorias de bilirrubinas, así como otros tipos de RAFAs en menor proporción; el 75.0% de los pacientes con TB no presentan DM2, sin embargo, el 68.4% presentan reacción adversa a los medicamentos de primera línea; no se halló relación significativa entre la DM2 y la reacción adversa a medicamentos antituberculosos de primera línea, por lo que en el presente estudio se puede afirmar que la diabetes mellitus no constituye un factor de riesgo para reacciones adversas a medicamentos antituberculosos de primera línea.

Palabras Clave: Tuberculosis (TB). Diabetes mellitus tipo 2. (DM2). Reacciones adversas a los medicamentos (RAFA).

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is an infectious disease that can be associated with various comorbidities, being type 2 diabetes mellitus (DM2) one of them, patients must be medicated with anti-tuberculosis drugs, which can cause various types of adverse reactions to medicines (RAFA). The present research work has as a general objective to determine if diabetes mellitus is a risk factor for adverse reactions to first-line antituberculous drugs, so it was carried out through a study with a non-experimental quantitative approach of case-control design, analyzing the variables type 2 diabetes mellitus and adverse reactions to first-line antituberculous drugs, the sample included 124 clinical records of patients with TB, of which 19 with TB + RAFA (cases) and 105 with TB without RAFA (controls). It was concluded that the age group that suffers the most from TB is between 40 and 59 years old (26.6%), male (66.1%), secondary education (46.8%), independent workers (35.5%) and mostly of urban origin (75.0%); 31.6% of patients with DM2 present an adverse reaction to first-line antituberculous drugs, which in turn present Increased transaminases and transient elevation of bilirubins, as well as other types of RAFAs to a lesser extent; 75.0% of TB patients do not have DM2, however, 68.4% have an adverse reaction to first-line drugs; No significant relationship was found between DM2 and the adverse reaction to first-line antituberculous drugs, so in the present study it can be affirmed that diabetes mellitus is not a risk factor for adverse reactions to first-line antituberculosis drugs.

Keywords: Tuberculosis (TB). Type 2 diabetes mellitus (DM2). Adverse Drug Reactions (RAFA)

I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa de origen bacteriana causada por el bacilo de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*), la cual fue descubierta por el médico y microbiólogo alemán Robert Koch en 1882, ataca principalmente a los pulmones, sin embargo, puede afectar otras partes del organismo (1). A nivel mundial, la tuberculosis representa la segunda causa de muerte y puede estar asociada a diversas comorbilidades, siendo la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) una de ellas. (2)

La DM2 es una patología crónica que altera el metabolismo, y su principal característica es la hiperglicemia y complicaciones micro y cardiovasculares debido a la poca producción de insulina o resistencia a la misma (3).

La prevalencia de TB en pacientes con DM2 ha sido estudiada y publicada por diversos investigadores, demostrando que existe mayor prevalencia de TB en diabéticos, los cuales por obvias razones deben ser medicados con fármacos anti tuberculosos, los cuales a su vez causan diversos tipos de reacciones adversas a los medicamentos (RAFA) así como también afecta a casi todos los sistemas del organismo principalmente el gastrointestinal, hígado, piel, sistema nervioso y ojos; estas reacciones adversas demuestran ser un desafío para el tratamiento exitoso de los pacientes activos, ya que son el factor principal de la no adherencia al tratamiento, lo que conduce a un fracaso terapéutico, siendo causa principal de mortalidad y morbilidad en la atención de la salud y tienen un impacto económico significativo en los recursos de salud. Las reacciones adversas graves a los medicamentos representan el 6,7% de todos los pacientes que ingresan hospitalizados y se ocasionan en el 10-20% de los pacientes hospitalizados por tuberculosis (4, 5).

El impacto y el manejo de las reacciones adversas a los medicamentos son complejos, ya que pueden aumentar los costos debido a la hospitalización frecuente, la prolongación de la estancia hospitalaria, las investigaciones adicionales y la terapia farmacológica en casos más graves, en tal sentido, es esencial el seguimiento y la notificación de las RAFAS, identificar al medicamento

causante de la reacción adversa para que se pueda adaptar el régimen terapéutico del paciente (6).

Por otro lado, de acuerdo al estudio de Mendoza (7), existen evidencias que la eficacia del tratamiento antituberculoso es menor en aquellos que padecen de DM2, en relación con los que no lo padecen, particularmente aquellos pacientes de mayor peso corporal.

De acuerdo a lo descrito, a fin de realizar la presente investigación se planteó el siguiente problema: ¿Es la diabetes mellitus tipo 2 un factor de riesgo para reacciones adversas a medicamentos antituberculosos de primera línea?

La presente investigación se justifica porque nos permite conocer si la diabetes de tipo 2 es un factor de riesgo para reacciones adversas a medicamentos antituberculosos de primera línea, ayudando al médico tratante a tomar acciones preventivas. Así mismo, desde el punto de vista metodológico está justificado porque se utilizan métodos analíticos científicos, así como métodos de análisis estadísticos. Por otro lado, el sustento teórico está basado en la evidencia bibliográfica disponible sobre el tema.

El objetivo general fue determinar si la diabetes mellitus es un factor de riesgo para reacciones adversas a medicamentos antituberculosos de primera línea; y objetivos específicos: a) Establecer las características sociodemográficas, tales como edad, sexo, grado de estudios, ocupación y procedencia; b) determinar la frecuencia de pacientes que padecen diabetes tipo 2 y que presentaron o no reacción adversa a los medicamentos de primera línea, c) determinar la frecuencia de pacientes que no padecen diabetes tipo 2 y que presentaron o no reacción adversa a los medicamentos de primera línea, d) Analizar estadísticamente si existe asociación entre la DM2 y la reacción adversa a medicamentos antituberculosos de primera línea.

Para dar respuesta al problema mencionado se plantea la siguiente hipótesis: la diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo para reacciones adversas a medicamentos antituberculosos de primera línea.

II. MARCO TEÓRICO

Se han hallado muy pocas investigaciones referentes a las variables de estudio, las que enunciamos a continuación:

Rosales et al. (8) realizaron una investigación en el primer nivel de atención, cuyo objetivo general fue determinar las características clínicas y socioeconómicas de pacientes tuberculosos con diabetes mellitus tipo 2 como comorbilidad, analizando una muestra de 156 pacientes mediante un estudio descriptivo de tipo retrospectivo, concluyendo que se deben ampliar estudios en población adulta, mejorar tamizaje y seguimiento de control glicémico e IMC, además de considerar la ampliación del tiempo de tratamiento basado en este y otros estudios.

Delgado et al. (9) realizaron una investigación retrospectiva descriptiva observacional, el objetivo general fue describir las características clínicas y sociodemográficas de pacientes con tuberculosis y DM2 atendidos en el periodo de 1997 al 2003, presentando una edad promedio de fue de 49,4 años; porcentualmente se observó que del total de analizados, los hombres constituían el 65% y las mujeres el 35%; así mismo, el 97,3% presentaron DM2; la diabetes se presentó en un tiempo previo de 4.2 años al desarrollo de TBC; el 88,2% de ocurrencias presentaron TB pulmonar, y en el 51,3% de estos casos se observó confirmación bacteriológica; el 71% de los analizados tenían un mal control metabólico por lo que desarrollaron tuberculosis; así mismo, los pacientes que presentaron tuberculosis con elevadas tasas de recaídas padecían de diabetes mal controlada.

Monasterio G. (10) mediante un trabajo descriptivo, revisó 148 historias clínicas de pacientes con TBC en los años 2007 al 2014, buscando determinar las reacciones adversas a los fármacos antituberculosos (RAFAs). Como conclusiones determinó que son más propensos a presentar RAFAs los pacientes que inician tratamiento específico con Rifampicina y Pirazinamida, además se observó que la Estreptomina se relaciona estrechamente con nefrotoxicidad grave. No se pudo establecer una comparación entre la información obtenida y los datos, debido a que en los establecimientos no cuentan con información completa.

García J. (11) realizó una investigación en la Universidad de Rioja mediante búsqueda bibliográfica en Medline: agentes antituberculosos/ efectos adversos. Se revisaron las reacciones adversas a fármacos de primera línea. Concluye que los tipos y la frecuencia de las RAFAs son variables y se encuentran en función a la población estudiada, el tipo de estudio y a la forma como se define su presencia; se observa una asociación temporal entre el tratamiento y el efecto adverso; los autores recomiendan que al evidenciar un efecto adverso de cierta gravedad, se debe llegar a definir el fármaco que lo causa, y deberían suspenderse todos los medicamentos y luego reiniciar cada uno de forma individual hasta que la misma reacción adversa se vuelve a presentar.

Faustino V. (12) trabajo descriptivo que tuvo como objetivo determinar las reacciones adversas a los medicamentos antituberculosos, para lo cual analizó a 37 pacientes con tuberculosis pulmonar. Entre los hallazgos obtuvo que en cuanto al sexo, la relación significativa está a favor del género masculino, presentando una relación de 59% frente al femenino que solo presenta el 41%; así mismo, la edad presenta relación significativa, siendo el grupo etario mayores de 46 años el que mayor proporción porcentual presenta (48%), seguido de los de 15 a 25 años (32%), los de 26 a 35 años (16%) y los de 36 a 45 años (solo el 14%); en cuanto al estado nutricional, este no presenta relación significativa alguna a las reacciones adversas a medicamentos; por otro lado, no existe relación entre los hábitos nocivos y las reacciones adversas a medicamentos; así también, se ha demostrado que las enfermedades concomitantes constituyen factores que se encuentran ligeramente asociados a las reacciones adversas a medicamentos, en vista que los que no tienen otra enfermedad representan el 73% de la muestra, mientras que aquellos que presentan otra enfermedad representan un 27%.

El *Mycobacterium tuberculosis* es el agente causal de la tuberculosis (TB), enfermedad que lesiona con mayor frecuencia los pulmones, cuyo contagio es mediante las secreciones pulmonares (catarro o esputo) de personas con afectación pulmonar, el reservorio no solamente es el ser humano, sino también los mamíferos, como es el caso de la tuberculosis bovina, la cual puede ser

transmitida por la leche del ganado vacuno enfermo, por vía digestiva. El modo de transmisión es casi exclusivamente por vía aérea. Se estima un periodo de incubación de 4 a 12 semanas, considerando desde la exposición hasta la aparición de los primeros síntomas. Algunas veces, pueden transcurrir años para que la lesión primaria evolucione a tuberculosis activa tanto pulmonar como extrapulmonar (13, 14).

La TB es la segunda causa de muerte por enfermedad en el mundo luego del VIH/SIDA, constituyéndose en un problema de salud pública a nivel mundial, se reporta que aproximadamente 2 millones de personas al año mueren por tuberculosis (15). Dentro de las principales causas de muerte en el Perú, la tuberculosis ocupa el décimo quinto lugar (16) y el décimo séptimo puesto de carga de enfermedad medida por años de vida saludable perdidos (17); afecta con mayor frecuencia a los niveles socioeconómicos más pobres del país (18). De acuerdo a la Norma Técnica de Tuberculosis del Perú, la TB resistente a drogas (TB DR) se clasifica de la siguiente manera: si la resistencia es solo a isoniacida, se denomina *TB resistente a isoniacida (H)*; si la resistencia es a rifampicina, se denomina TB resistente a rifampicina (R); si la resistencia es a H y R se denomina TB multidrogorresistente (TB MDR); y si además de H y R, es resistente a una fluoroquinolona y a un inyectable de segunda línea se denomina TB extensamente resistente (TB XDR). (19)

La TB puede estar asociada a otras enfermedades, entre las más comunes son la infección por VIH (15), diabetes mellitus y varios tipos de neoplasia. Por otro lado, la alta prevalencia de la TB en diabéticos que, en no diabéticos, ha sido demostrada por numerosos estudios. En los pacientes diabéticos, las alteraciones inmunes presentes, particularmente, en los que tienen un mal control, los predisponen a una mayor susceptibilidad, así como a una forma más severa de tuberculosis (20).

El tratamiento de la TB dura aproximadamente seis u ocho meses, se utilizan fármacos orales de primera línea como la rifampicina (RIF), isoniazida (INH),

pirazinamida (PZA), etambutol (EMB); también incluye medicamentos inyectables como la kanamicina, amikacina, estreptomina, capreomicina (21, 22).

En el Perú se estima que la prevalencia de diabetes mellitus (DM) es de 14%. Debido a eso la norma técnica nacional de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis, recomienda que a toda persona con diagnóstico de tuberculosis se le debe realizar estudios para descartar diabetes mellitus tipo 2. Se reporta que la prevalencia de DM2 en personas con TB a nivel nacional para el año 2017 fue de 7% (23).

Kalaiselvan (24) toma la definición de la Organización Mundial de la Salud para reacción adversa a los medicamentos (RAM) “Una respuesta que es nociva e involuntaria, y que se produce a dosis normalmente utilizadas en humanos para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de la enfermedad, o para la modificación de la función fisiológica”. Los regímenes combinados antituberculosos a largo plazo podrían conducir a varios tipos y niveles de este tipo de reacción, lo que podría llevar posteriormente a la interrupción del tratamiento, la extensión del tiempo de tratamiento y un mayor riesgo de desarrollar resistencia a los medicamentos, tratamiento y fallas (25).

Los pacientes con diabetes tienen el triple de riesgo de desarrollar tuberculosis activa al compararlos con los que no tienen diabetes, así mismo, los índices de riesgo varían desde 1,16 hasta 7,83 (26). Así también los casos de comorbilidad de tuberculosis y diabetes mellitus, en forma porcentual, en los Estados Unidos de América es 11,4% (27), en México 29,6% (28) y en el Perú de 6,3% (29)

Debido a que la diabetes ocasiona inmunosupresión, esta constituye un importante factor de riesgo asociado a la tuberculosis (30), por lo que en algunos estudios indican que esta modifica la presentación clínica bacteriológica así como la respuesta a los tratamientos, lo que incrementa el riesgo a la resistencia a las drogas y el riesgo de muerte (31)

La asociación de la tuberculosis y diabetes mellitus 2 extiende el tiempo de la baciloscopía (BK) positiva y causa un aplazamiento en la negativización de los

cultivos micobacterianos (32), lo cual implica mayor tiempo de transmisión. Algunas investigaciones consideran que las lesiones radiográficas pulmonares cavitarias entre los pacientes diabéticos son más severas (33). Por otro lado, en los pacientes diabéticos, la tasa de fracaso del tratamiento antituberculoso es más alta en relación a los no diabéticos (34) así como que en los pacientes diabéticos la duración del tratamiento para la tuberculosis es más larga (35)

Las RAFAs a los medicamentos de primera línea son los siguientes: para la rifampicina se describen sintomatología digestiva náuseas, emesis, anorexia; rash dérmico, incremento de las bilirrubinas totales a predominio directo, incluyendo las transaminasas TGO y TGP, pudiendo ocurrir hepatitis de causa colestásica. En cuanto al etambutol se menciona el rash cutáneo y las neuritis tanto la periférica como la retrobulbar. El consumo de isoniacida conlleva a las reacciones en piel, neuritis periférica, así como hepatitis por la medicación y elevación de las transaminasas. El uso de pirazinamida se acompaña de sintomatología intestinal como gástrica, dolores musculares y articulares, reacciones en la piel, aumento sérico de la urea y hepatitis. Referente a la estreptomycinina se menciona la presencia de ototoxicidad tanto coclear como vestibular y lesión renal que ocurre según la dosificación del fármaco (36).

La DM es una enfermedad crónica y multiforme, que se caracteriza por niveles altos de glucosa en sangre y alteraciones en el metabolismo de las grasas y proteínas, todo esto puede llevar a complicaciones en la microcirculación que a largo plazo produce complicaciones oculares, renales, cardiovasculares y neurológicas, además de mayor susceptibilidad a las infecciones (26). Las estadísticas indican que la DM afecta al 8% de la población en el Perú, de ellos, el 74.5% radican en la costa y el 15.86% en la región de la sierra. (37)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a la diabetes en: diabetes de tipo 1 (DM1) caracterizada por la ausencia de síntesis de insulina; diabetes de tipo 2 (DM2) es causada por la incapacidad del organismo para la secreción de insulina de las células β del páncreas y puede asociarse a una resistencia a la insulina,

frecuentemente a consecuencia de la inactividad física, alimentación inadecuada o el exceso de peso u obesidad; diabetes gestacional (DG), la cual es diagnosticada por una hiperglicemia durante las 24 a 28 semanas del embarazo; existen además otros tipos de diabetes como por ejemplo diabetes inducida por fármacos o productos químicos, enfermedades del páncreas exocrino o síndromes de diabetes monogénica. (38)

Para realizar el diagnóstico de DM2 se analiza la glucosa basal (GB), si es mayor o igual a 126 mg/dl (7 mmol/L), entonces se puede diagnosticar presencia de dicha enfermedad, sin embargo, a menos que exista un diagnóstico clínico claro, es necesario confirmarlo con un segundo análisis 2 horas después de la prueba de sobrecarga oral a la glucosa con 75 gr de glucosa, entonces, se diagnostica con una glucosa mayor o igual a 200 mg/dl. (39)

En los pacientes diabéticos se encuentran alterados diversos aspectos de la inmunidad, de los cuales, la más afectada es la inmunidad celular innata. Se encuentra deprimida la función de los leucocitos PMN, encontrándose así mismo disminuidas la adherencia, la quimiotaxis, la fagocitosis y la destrucción intracelular. Por otro lado, en los pacientes diabéticos también se ve afectada la inmunidad celular adaptativa, presentando una disminución de la respuesta proliferativa linfocítica a estímulos y algunos patógenos (40). Debido a estas alteraciones inmunes algunas infecciones como la TB tienden a ser más severas o más comunes en pacientes diabéticos, así como otras ocurren exclusivamente en ellos, incrementando el riesgo de complicaciones y mortalidad. (41,42)

La DM2 podría ser un factor que determina las RAFAs, en tal sentido se hace necesario determinar si existe o no relación entre la diabetes tipo 2 y las RAFAs, así como si es un factor de riesgo.

Debido a la disminución de la inmunidad descrita anteriormente, se pueden producir eventos adversos tales como polineuropatía. Para la rifampicina, las interacciones medicamentosas son muy frecuentes, tanto como las existentes a los medicamentos antidiabéticos orales (43), por lo que en los pacientes que

reciben este tratamiento se hace necesario un frecuente seguimiento clínico, así como realizar control de los niveles sanguíneos de los fármacos y ajustar las dosis en función del tipo y grado de interacción.

III. METODOLOGÍA

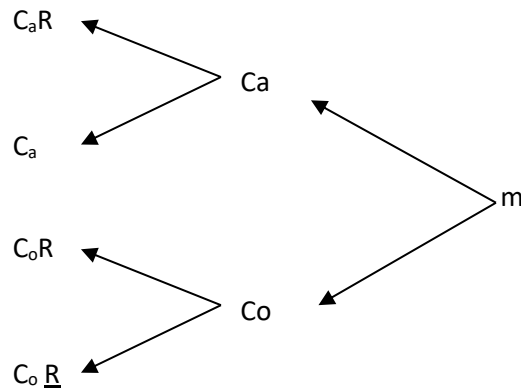
3.1. Tipo y diseño de investigación

Tipo de investigación:

Aplicada

Diseño de investigación:

Diseño no experimental, explicativo de casos y controles, la cual se puede representar en forma objetiva de la siguiente forma (44):



m: Pacientes con TB.

Ca: Casos: Pacientes con TB y que presentan RAFA

CaR: Casos expuestos: Pacientes con TB y DM2 que presentan RAFA.

CaR: Casos no expuestos: Pacientes con TB que presentan RAFA. (sin DM2)

Co: Controles: Pacientes con TB que no presentan RAFA.

CoR: Controles expuestos: Pacientes con TB y DM2 que no presentan RAFA.

CoR: Controles no expuestos: Pacientes con TB que no presentan RAFA (sin DM2)

3.2. Variables y operacionalización

VI: Diabetes mellitus de tipo 2

VD: Reacciones adversas a medicamentos antituberculosos de primera línea.

Matriz de operacionalización de variables: Anexo 3

3.3. Población, muestra, muestreo, unidad de análisis.

Población

Está conformada por todos los pacientes con tuberculosis atendidos en el hospital José Alfredo Mendoza Olavarría de Tumbes y el Puesto de salud Gerardo Gonzales Villegas (Programa de TB) en los años 2012 al 2020, haciendo un total de 530 pacientes que fueron atendidos por presentar TB en el período analizado, de los cuales 80 presentan RAFA, los que para el presente estudio son analizados como casos, y 450 que no presentan RAFA son considerados Control.

| | Casos | Controles | Total |
|--------------|--------------|------------------|--------------|
| Expuestos | 18 | 20 | 38 |
| No expuestos | 62 | 430 | 492 |
| TOTAL | 80 | 450 | 530 |

- **Criterios de inclusión:**

Pacientes con tuberculosis atendidos en el hospital José Alfredo Mendoza Olavarría de Tumbes y el Puesto de salud Gerardo Gonzales Villegas (Programa de TB) en los años 2012 al 2020.

- **Criterios de exclusión:**

Pacientes con tuberculosis que presenten cualquier neoplasia maligna.

Pacientes con historial previo de convulsiones (Epilepsia)

Pacientes con problemas hepáticos previos.

Muestra:

Para calcular la muestra, previamente debemos determinar el OR, (Odds ratio o razón de probabilidades), lo cual es la posibilidad que una condición de enfermedad se presente en un grupo de población frente al riesgo que ocurra en otro, en este caso resulta 6.2 (Anexo 4).

Se analizaron en total 124 historias clínicas de pacientes con TB, de las cuales 19 fueron de pacientes con TB+RAFA (casos) y 105 de pacientes con TB sin RAFA (controles). Ver Anexo 4.

Muestreo:

Se aplicó el muestreo probabilístico aleatorio simple.

3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Técnica:

Se utilizó el análisis documental, los datos fueron recogidos de las historias clínicas.

Instrumento:

Se utilizó una ficha de investigación para obtener todos los datos necesarios para el presente estudio. Anexo 5

Validez y Confiabilidad

La validez y confiabilidad se realizó mediante juicio de expertos, para lo cual se presentó para su revisión a tres profesionales de médicos especialistas en neumología, medicina interna o endocrinología.

3.5. Procedimientos

Una vez aprobado el proyecto se procedió a realizar las coordinaciones necesarias con la dirección del Hospital José Alfredo Mendoza Olavarria de Tumbes y con el Puesto de salud Gerardo Gonzales Villegas, con la finalidad de obtener la autorización respectiva para la ejecución de la investigación.

La información se obtuvo a través de las fichas de recolección de datos recogida de las historias clínicas, una vez obtenida la información se procesó mediante el software SPSS V 25.

3.6. Método de análisis de datos

Para procesar la información obtenida, se registraron los datos utilizando el programa Microsoft Office Excel 2010, para obtener las tablas de distribución de frecuencia y gráficos aplicando estadística descriptiva.

Por otro lado, se aplicó estadística inferencial contrastando la hipótesis mediante el estadístico Chi cuadrado con nivel de significancia $p < 0.05$ y el odds ratio (OR) para determinar la relación estadística entre los factores de riesgo de los casos y los controles con intervalo de confianza al 95% y error estadístico de 5%.

3.7. Aspectos éticos

Se respetó el artículo número 8 de la declaración de Helsinki (45) de igual manera nos basamos en el artículo número 24 en el cual se menciona que se deben tomar todas las medidas adecuadas para salvaguardar la intimidad de la persona y mantener su información personal de manera confidencial.

Así mismo, se tomó en cuenta los aspectos legales tal como los que se denotan en la Ley General de Salud N.º 26842 del Ministerio de Salud más en específico en el artículo 15 que dice que a todo paciente prestador de un servicio de salud se le debe otorgar el respeto a su persona, intimidad y mantener en reserva la información registrada en el acto médico y la historia clínica, salvo excepciones según la ley (46).

IV. RESULTADOS

Tabla 1.

Características sociodemográficas de los pacientes que presentan TB.

| | Cantidad | % |
|-----------------------------|----------|-------|
| EDAD | | |
| De 1 a 17 años | 9 | 7.3 |
| De 18 a 39 años | 58 | 46.8 |
| De 40 a 59 años | 33 | 26.6 |
| De 60 a más | 24 | 19.4 |
| TOTAL | 124 | 100.0 |
| SEXO | | |
| Masculino | 82 | 66.1 |
| Femenino | 42 | 33.9 |
| TOTAL | 124 | 100.0 |
| GRADO DE INSTRUCCIÓN | | |
| Ninguna | 4 | 3.2 |
| Primaria | 48 | 38.7 |
| Secundaria | 58 | 46.8 |
| Superior | 14 | 11.3 |
| TOTAL | 124 | 100.0 |
| OCUPACIÓN | | |
| Desempleado | 2 | 1.6 |
| Estudiante | 13 | 10.5 |
| Ama de casa | 21 | 16.9 |
| Trabajador independiente | 44 | 35.5 |
| Trabajador dependiente | 33 | 26.6 |
| Jubilado | 11 | 8.9 |
| TOTAL | 124 | 100.0 |
| PROCEDENCIA | | |
| Urbana | 93 | 75.0 |
| Sub-urbana | 18 | 14.5 |
| Rural | 13 | 10.5 |
| TOTAL | 124 | 100.0 |

Observamos que el grupo etario que más padece de TB se encuentra entre los 18 y 39 años (46.8%), de sexo masculino (66.1%), grado de instrucción secundaria (46.8%), Trabajadores independientes (35.5%), mayormente de procedencia urbana (75.0%).

Tabla 2.

Frecuencia de reacciones adversas a medicamentos antituberculosos de primera línea en pacientes que padecen o no diabetes tipo 2.

| DM2 | RAFA | | | | TOTAL | % |
|-------|------|-------|-----|-------|-------|-------|
| | SI | % | NO | % | | |
| SI | 6 | 31.6 | 25 | 23.8 | 31 | 25.0 |
| NO | 13 | 68.4 | 80 | 76.2 | 93 | 75.0 |
| TOTAL | 19 | 100.0 | 105 | 100.0 | 124 | 100.0 |

Observamos que el 31.6 % de pacientes con DM2 presentan RAFA, mientras que el 23.8% de pacientes con DM2 no presentan RAFA.

Tabla 3.

Asociación entre la DM2 y la reacción adversa a medicamentos antituberculosos de primera línea.

| FACTOR DE RIESGO | RAFA | | | |
|------------------|-----------------------|------------------------|------------|-------------------------------|
| | Chi ² | Nivel de significancia | Odds Ratio | Intervalo de confianza al 95% |
| DM 2 | X ² = 0.52 | p = 0.4717 | 1.5 | 0.50 – 4.29 |

Esta información nos indica que al obtener una significancia asintótica de 0.4717, la cual es mayor que 0.05 aceptamos la hipótesis nula y concluimos que no hay relación significativa; por otro lado, la relación de ocurrencia es de 1.5 a 1, es decir existe una asociación positiva de 1.5 veces a 1 entre la diabetes mellitus y las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos, sin embargo, el intervalo de confianza nos indica que si se repitiera el estudio utilizando múltiples muestras, el 95% de las mismas presentan un OR entre 0.50 y 4.29, por lo que podrían tener un valor OR de 1, en tal sentido, la asociación no es estadísticamente significativa.

V. DISCUSIÓN

La TB es la segunda causa de muerte por enfermedad en el mundo luego del VIH/SIDA, constituyéndose en un problema de salud pública a nivel mundial; afecta con mayor frecuencia a los niveles socioeconómicos más pobres del país (18).

En la Tabla 1. observamos que el grupo etario que más padece de TB se encuentra entre los 18 y 39 años (46.8%), de sexo masculino (66.1%), grado de instrucción secundaria (46.8%), Trabajadores independientes (35.5%), mayormente de procedencia urbana (75.0%). Estos resultados coinciden en parte con los estudios de Faustino V. (12), el cual obtuvo como hallazgos que el grupo etario mayores de 46 años presenta mayor proporción porcentual (48%), seguido de los de 15 a 25 años (32%), los de 26 a 35 años (16%) y los de 36 a 45 años (solo el 14%); en cuanto al sexo, la relación significativa está a favor del género masculino, presentando una relación de 59% frente al femenino que solo presenta el 41%; concluyó que mayormente en el género masculino predomina la TB; así mismo, el grupo etario que más afecta es el de mayores de 46 años; así mismo ha demostrado que las enfermedades concomitantes constituyen factores que se encuentran ligeramente asociados a las reacciones adversas a medicamentos, en vista que los que no tienen otra enfermedad representan el 73% de la muestra, mientras que aquellos que presentan otra enfermedad representan un 27%.

La TB es un problema de salud pública a nivel mundial, siendo una de las principales causas de muerte en el Perú, y afecta con mayor frecuencia a los niveles socioeconómicos más pobres del país, particularmente en grupos vulnerables donde predomina la desnutrición, el hacinamiento y la pobreza(18); la salud está condicionada por un conjunto de determinantes sociales, los cuales explican la mayor parte de las diferencias sanitarias injustas observadas, que a su vez, en el caso de la tuberculosis, influyen en la probabilidad de presentarse el contagio o desarrollo de la enfermedad, en vista que una persona infectada no

siempre enferma, sino que presenta un conjunto de condiciones tanto biológicas, sociales y ambientales, que determinan las probabilidades de la evolución hacia un estado patológico (18).

En la Tabla 2. se observa que el 31.6% de pacientes con DM2 presentan *reacción adversa a medicamentos antituberculosos de primera línea*, los cuales a su vez presentan Incremento de transaminasas y elevación transitorias de bilirrubinas, presentando otros tipos de RAFAs en menor proporción; así mismo que el 23.8% de pacientes con DM2 no presentan RAFA. Estos resultados difieren en parte con el estudio de Delgado et al. (8), quienes entre sus principales hallazgos presentaron que el 97,3% presentaron DM2; la diabetes se presentó en un tiempo previo de 4.2 años al desarrollo de TBC; el 88,2% de ocurrencias presentaron TB pulmonar, y en el 51,3% de estos casos se observó confirmación bacteriológica; el 71% de los analizados tenían un mal control metabólico por lo que desarrollaron tuberculosis; así mismo, los pacientes que presentaron tuberculosis con elevadas tasas de recaídas padecían de diabetes mal controlada.

Los pacientes con diabetes tienen el triple de riesgo de desarrollar tuberculosis activa al compararlos con los que no tienen diabetes, debido a que ésta ocasiona inmunosupresión, por lo que constituye un importante factor de riesgo asociado a la tuberculosis (30); así mismo, debido a que la diabetes ocasiona inmunosupresión, esta constituye un importante factor de riesgo asociado a la tuberculosis (30), por lo que en algunos estudios indican que esta modifica la presentación clínica bacteriológica así como la respuesta a los tratamientos, lo que incrementa el riesgo a la resistencia a las drogas y el riesgo de muerte (31).

Por otro lado, se observa en la misma tabla que el 75.0% de la muestra de pacientes con TB no presentan DM2, sin embargo el 68% presentan reacción adversa a los medicamentos de primera línea. Estos resultados concuerdan en parte con el estudio de García J. (11) que en su estudio concluye que los tipos y la frecuencia de las RAFAs son variables y se encuentran en función a la población estudiada, el tipo de estudio y a la forma como se define su presencia;

observa una asociación temporal entre el tratamiento y el efecto adverso; recomienda que al evidenciar un efecto adverso de cierta gravedad, se debe llegar a definir el fármaco que lo causa, y deberían suspenderse todos los medicamentos y luego reiniciar cada uno de forma individual hasta que la misma reacción adversa se vuelve a presentar.

En los pacientes diabéticos, la tasa de fracaso del tratamiento antituberculoso es más alta en relación a los no diabéticos (34) así como que en los pacientes diabéticos la duración del tratamiento para la tuberculosis es más larga (35).

En la Tabla 3. se observa que el valor Chi cuadrado es de 0.52 con una significancia asintótica de 0.4717, la cual al ser mayor que 0.05 aceptamos la hipótesis nula y concluimos que no hay relación significativa entre la DM2 y la reacción adversa a medicamentos antituberculosos de primera línea. Así mismo, al analizar el OR o la razón de probabilidades obtenemos para este caso, una razón positiva de 1.5:1, con un intervalo de confianza al 95% de 0.50 a 4.29, por lo que podemos concluir que la DM no constituye un factor de riesgo en vista que si se repitiera el estudio utilizando múltiples muestras, el 95% de las mismas presentarían un OR entre 0.50 y 4.29, por lo que podrían tener un valor OR de 1, por lo tanto, la asociación no es estadísticamente significativa. Por otro lado, estos resultados se relacionan con el estudio de Rosales et al. (8) que concluyeron que se deben ampliar estudios en población adulta, mejorar tamizaje y seguimiento de control glicémico e IMC, además de considerar la ampliación del tiempo de tratamiento.

Este hallazgo nos permite afirmar que la diabetes mellitus no constituye un factor de riesgo para reacciones adversas a medicamentos antituberculosos de primera línea.

VI. CONCLUSIONES

1. El grupo etario que más padece de TB se encuentra entre los 18 y 39 años (46.8%), de sexo masculino (66.1%), grado de instrucción secundaria (46.8%), Trabajadores independientes (35.5%), mayormente de procedencia urbana (75.0%).
2. El 31.6% de pacientes con DM2 presentan reacción adversa a medicamentos antituberculosos de primera línea los mismos que a su vez presentan Incremento de transaminasas y elevación transitorias de bilirrubinas, así como otros tipos de RAFAs en menor proporción.
3. El 75.0% de los pacientes con TB no presentan DM2, sin embargo, el 68.4% presentan reacción adversa a los medicamentos de primera línea.
4. No se ha hallado relación significativa entre la DM2 y la reacción adversa a medicamentos antituberculosos de primera línea, por lo que se puede afirmar para el presente estudio que la diabetes mellitus no es un factor de riesgo para reacciones adversas a medicamentos antituberculosos de primera línea.

VII. RECOMENDACIONES

Al hospital José Alfredo Mendoza Olavarría y al Puesto de salud Gerardo Gonzales Villegas de Tumbes se recomienda realizar campañas informativas respecto a las reacciones adversas a medicamentos antituberculosos de primera línea.

Así mismo realizar charlas de orientación a los pacientes con TB a fin de que eviten tomar medicamentos que puedan causar RAFAs, particularmente a aquellos más expuestos.

REFERENCIAS

1. MedlinePLus. Información de salud para usted. Tuberculosis. Otro nombre: TB. Recuperado a partir de: <https://medlineplus.gov/spanish/tuberculosis.html>
2. Ríos M, Suarez C, Muñoz D, Gómez M. Factores asociados a recaídas por tuberculosis en Lima este – Perú. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 2002;19(1):35–8. Recuperado a partir de: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342002000100007&lng=es
3. Aragón F. El pie diabético. Una complicación devastadora de la diabetes mellitus. Grupo de estudio interdisciplinar del pie diabético. I Congreso Nacional Multidisciplinar de Pie diabético. [Internet]. Madrid 2003 Recuperado a partir de: www.congresopiediabetico.com
4. Honnaddi UC, Honnaddi MU, Tharangini SR, Hossain T, Somani R. Adverse Drug Reactions to First Line Anti-Tubercular Drugs-A Pharmacovigilance Study. [Internet]. IJPR, 2016; 6(2):51-54. Recuperado a partir de: <http://www.jnsbm.org/article.asp?issn=0976-9668;year=2019;volume=10;issue=3;spage=29;epage=33;aulast=Asril#ft4>
5. Kinjal P, Mira D, Samidh S, Jigar P, Kapadia J, Dikshit R. An analysis of serious adverse drug reactions at a tertiary care teaching hospital. Perspect Clin Res 2016; 7(4):81-86.
6. Revanna S, Harish CK, Amol G. Adverse drug reaction monitoring of anti-tubercular drugs at tertiary care medical college hospital: prospective study. Int J Basic Clin Pharmacol, 2017; 6(11):2738-274
7. Mendoza C. Diabetes mellitus mal controlada como factor de riesgo para tuberculosis resistente en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión durante el periodo 2010-2012. Clínica Internacional. [Internet] Lima 2012. Recuperado a

partir de: https://www.clinicainternacional.com.pe/pdf/revista-interciencia/13/A3_ESP.pdf

8. Rosales D, Quispe W, Rodríguez K. Características clínicas y socioeconómicas de pacientes con la comorbilidad Tuberculosis-Diabetes Mellitus en el primer nivel de atención durante el periodo 2012-2017. Trabajo de Investigación para optar por el grado académico de bachiller en medicina en la Universidad Peruana Cayetano Heredia. [Internet] Lima 2018. Recuperado a partir de: http://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/upch/1517/Caracteristicas_JulcaRosales_Diego.pdf?sequence=1&isAllowed=y
9. Delgado J, Seclén S, Gotuzzo E. Tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus: Un estudio epidemiológico y clínico en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Rev Med Hered 17 (3). [Internet] Lima 2006. Recuperado a partir de: https://www.researchgate.net/publication/262585170_Tuberculosis_en_pacientes_con_diabetes_mellitus_Un_estudio_epidemiologico_y_clinico_en_el_Hospital_Nacional_Cayetano_Heredia
10. Monasterio G. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes hospitalizados en el hospital Santa Rosa- Piura en el periodo 2007- 2014. Tesis para optar el título de médico cirujano en la Universidad Nacional de Piura. [Internet] Piura 2015. Recuperado a partir de: <http://repositorio.unp.edu.pe/bitstream/handle/UNP/766/HUM-MOM-TOR-15.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
11. García J. Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Área Sanitaria de Ferrol. Ferrol. Universidad de Rioja. Galicia Clínica | Sociedade Galega de Medicina Interna. [Internet] Lima 2008 Recuperado a partir de: <https://galiciaclinica.info/PDF/1/11.pdf>
12. Faustino V. Factores asociados a reacción adversa medicamentosa en pacientes sometidos a tratamiento antituberculoso. Tesis para optar el título de

médico cirujano en la Universidad Privada Antenor Orrego 2015. Trujillo: Universidad Privada Antenor Orrego 2015; 43p.

13. Programa Nacional de Control de Tuberculosis. Guía Nacional para el manejo de la Tuberculosis. 15ª edición. Ministerio de Salud /Organización Panamericana de la Salud. 2018. [Internet] Asunción 2018. Recuperado a partir de:
https://www.paho.org/par/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publicaciones-con-contrapartes&alias=576-guia-nacional-para-el-manejo-de-la-tuberculosis-2017&Itemid=253
14. Ministerio de Salud. Norma Técnica Nacional para el Control de la Tuberculosis. [Internet] Panamá. MINSA, 2017. Recuperado a partir de:
http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/programas/10sept_norma_tb_digital.pdf
15. Frieden T, Sterling T, Munsiff S, et al. Seminar: Tuberculosis. Lancet 2003; 362: 887-899.
16. Principales causas de mortalidad por sexo Perú, año 2014. Ministerio de Salud, Oficina General de Tecnologías de la Información. [Internet] Lima; 2016. Recuperado a partir de:
<http://www.minsa.gob.pe/estadisticas/estadisticas/mortalidad/macros.asp?00>.
17. Ministerio de Salud -Dirección general de Epidemiología. Carga de enfermedad en el Perú, estimación de los años de vida saludables perdidos 2012. [Internet] Lima: USAID; 2012. Recuperado a partir de:
<http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/Cargaenfermedad2012.pdf>.
18. Ministerio de Salud. Impacto socioeconómico de la Tuberculosis en el Perú 2010: documento técnico. [Internet] Lima: Ministerio de Salud; 2012. Recuperado a partir de: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/minsa/1820.pdf>.

19. Norma Técnica de Salud N° 104-MINSA/DGSP-V.01. Norma Técnica de Salud para el Manejo Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis. [Internet] Lima: Ministerio de Salud; 2013. Recuperado a partir de: ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2013/RM715_2013_MINSA.pdf.
20. Ezung T, Devi NT, Singh NT, Singh TB. Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus—a study. *J Indian Med Assoc* 2002; 100(6): 376, 378-9
21. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn F. Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2013;368(8):745-55. doi: 10.1056/NEJMr1200894.
22. Navarro C, Rueda JL, Mendoza JL. Factores asociados al abandono del tratamiento antituberculoso en pacientes con TB. *Ciencia y Cuidado*. 2013; 1 0(1):19-27
23. Rios J. Situación de Tuberculosis en el Perú y la respuesta del Estado (Plan de Intervención, Plan de Acción). [Internet] Dirección de Prevención y Control de TB-DPCTB DGIESP-MINSA Lima; 2018. Recuperado a partir de: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180605122521.pdf>
24. Kalaiselvan V, Kumar P, Mishra P. System of adverse drug reactions reporting: What, where, how, and whom to report? *Indian J Crit Care Med* 2015;19:564–6.d
25. Ministerio de Salud. Norma técnica para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. [Internet] Lima, MINSA, 2018. Recuperado a partir de: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20190404114640.PDF>
26. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies.[Internet] *PLoS Med*. 2008;5(7):e152. doi: 10.1371/journal.pmed.0050152

27. Magee MJ, Foote M, Maggio DM, Howards PP, Narayan KM, Blumberg HM, et al. Diabetes mellitus and risk of all-cause mortality among patients with tuberculosis in the state of Georgia, 2009-2012. [Internet] *Ann Epidemiol.* 2014;24(5):369-75. doi: 10.1016/j.annepidem.2014.01.012.
28. Jiménez-Corona ME, Cruz-Hervert LP, García-García L, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sánchez G, Bobadilla-Del-Valle M, et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax.* 2013;68(3):214-20. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201756.
29. Magee MJ, Bloss E, Shin SS, Contreras C, Huamán HA, Ticona JC, et al. Clinical characteristics, drug resistance, and treatment outcomes among tuberculosis patients with diabetes in Peru. *Int J Infect Dis.*[Internet] 2013;17(6):e404-12. doi: 10.1016/j.ijid.2012.12.029
30. Ponce-De-Leon A, Garcia-Garcia Md, Garcia-Sancho MC, Gomez-Perez FJ, Valdespino-Gomez JL, Olaiz-Fernandez G, et al. Tuberculosis and diabetes in southern Mexico. *Diabetes Care.* 2004;27(7):1584-90.
31. Patel AK, Rami KC, Ghanchi FD. Radiological presentation of patients of pulmonary tuberculosis with diabetes mellitus. *Lung* [Internet] India. 2011;28(1):70. doi: 10.4103/0970-2113.76308
32. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(12):737-46. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70282-8.
33. Carreira S, Costeira J, Gomes C, André JM, Diogo N. Impacto da diabetes na forma de apresentação da tuberculose em doentes hospitalizados. *Rev Port Pneumol.* 2012;18(5):239-43. doi: 10.1016/j.rppneu.2012.04.001
34. Delgado JL, Seclen S, Gotuzzo E. Tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus: Un estudio epidemiológico y clínico en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Med Hered.* 2006;17(3):132-40.

35. Tatar D, Senol G, Alptekin S, Karakurum C, Aydin M, Coskunol I. Tuberculosis in diabetics: features in an endemic area. *Jpn J Infect Dis.* 2009;62(6):423-7.
36. Ministerio de Salud. Norma Técnica Nacional para el Control de la Tuberculosis. Panamá. [Internet] MINSA, 2017. Recuperado a partir de: http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/programas/10sept_norma_tb_digital.pdf
37. Orozco D, Gil V, Picó JA, Tobías J, Quirce F, Merino J. Mortalidad por Diabetes Mellitus en España: análisis comparativo entre las provincias españolas. *Aten Prim* 1995; 15:349-356.
38. Ministerio de Salud. Guía técnica de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la diabetes mellitus 2 en el primer nivel de atención. [Internet] Lima. Ministerio de Salud. 2016. Recuperado a partir de: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3466.pdf>
39. Baynest H. Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *J diabetes metab* 2015; 6(5), 1-9.
40. Calvet H, Yoshikawa T. Infecciones en diabetes. *Clínicas de Enfermedades Infecciosas del Norte America* 2001; 15 (2): 25-32
41. Nirmal J, Caputo G, Wietekamp M. Atención primaria: Infecciones en pacientes con diabetes mellitus. *NEJM* 1999; 341 (25): 1906-12.
42. Koziel H, James M. Complicaciones pulmonares de la diabetes mellitus: neumonía. *Clínicas de enfermedades infecciosas de norte América* 1995; 9 (1): 31-44
43. Grange JM, Winstanley PA, Davies PD. Clinically significant drug interactions with antituberculosis agents. *Drug Saf* 1994; 11 (4): 242-51

44. Supo J. Bioestadística. Diseño de casos y controles. Técnicas para seleccionar una muestra representativa. [Internet] Nov 2017. Recuperado a partir de: <http://josesupo.com/proyecto-de-investigacion-diseno-de-casos-y-controles>
45. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos.
46. Ley general de salud. Ministerio de Salud. Ley 26842. [Internet]. Perú, Lima 1997. Recuperado a partir de : <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/ LEYN26842.pdf>

ANEXO 3

MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

| VARIABLES DE ESTUDIO | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | DEFINICIÓN OPERACIONAL | INDICADORES | ESCALA DE MEDICIÓN |
|---|--|---|--|---------------------|
| Variable Independiente: Diabetes de tipo 2 | Patología crónica y multiforme, caracterizada por alteraciones del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, lo cual produce un estado de hiperglicemia (37). | Que tenga el diagnóstico de diabetes de tipo 2 documentado en su registro clínico | Si No | Cualitativa nominal |
| Variables Dependiente: Reacciones adversas a medicamentos antituberculosos de primera línea | Constituyen reacciones nocivas no intencionadas a determinadas dosis que son normalmente empleadas en pacientes para el tratamiento o profilaxis de determinada enfermedad. (24, 25) | Se determinará de acuerdo a la historia clínica, teniendo en cuenta los grupos de riesgo. | <ul style="list-style-type: none"> ● Reacciones cutáneas. ● Intolerancia digestiva. ● Artralgias. ● Fiebre. ● Polineuropatía. ● Insuficiencia renal. ● Neuritis óptica. ● Hepatotoxicidad. ● Hiperucemia. ● Convulsiones. ● Ginecomastía. ● Discrasias sanguíneas. ● Síndrome pseudo-gripal | Cualitativa Nominal |

ANEXO 4

POBLACIÓN Y MUESTRA

Población

Pacientes con tuberculosis atendidos en el hospital José Alfredo Mendoza Olavarria de Tumbes y el Puesto de salud Gerardo Gonzales Villegas (Programa de TB) en los años 2012 al 2020, haciendo un total de 530 pacientes que fueron atendidos por presentar TB en el período analizado, de los cuales 80 presentan RAFA, los que son analizados como casos, y 450 que no presentan RAFA son considerados Control:

| | Casos | Controles | Total |
|--------------|--------------|------------------|--------------|
| Expuestos | 18 | 20 | 38 |
| No expuestos | 62 | 430 | 492 |
| TOTAL | 80 | 450 | 530 |

CÁLCULO DEL OR (Odds ratio)

Para calcular la muestra, previamente debemos determinar el OR, Odds ratio o razón de probabilidades, lo cual es la posibilidad que una condición de enfermedad se presente en un grupo de población frente al riesgo que ocurra en otro, para lo cual aplicamos la relación casos expuestos multiplicado por controles no expuestos, dividido entre controles expuestos multiplicado por casos no expuestos:

$$\text{OR} = \frac{\text{casos expuestos} \times \text{controles no expuestos}}{\text{controles expuestos} \times \text{casos no expuestos}}$$

$$\text{OR} = \frac{18 \times 430}{20 \times 62} = 6.2$$

Muestra:

Tenemos lo siguiente:

- p: Probabilidad de exposición a factores de riesgo = $(p_1 + p_2) / 2$
- p_1 : Probabilidad de casos expuestos a factores de riesgo.
- p_2 : Probabilidad de Controles expuestos a factores de riesgo = 7%
- w: OR o Odds ratio previsto = 6.2
- $Z_{1-\alpha/2}$: Seguridad = 95% = 1.96
- $Z_{1-\beta}$: Poder estadístico = 80% = 0.84
- c: controles por cada caso = 5.6

$$P_1 = \frac{w \times p_2}{(1-p_2) + wp_2} = \frac{6.2 \times 0.07}{(1-0.07) + 6.2 \times 0.07} = 0.92$$

Por lo tanto, existe la probabilidad de que el 92 % de los casos se encuentren expuestos a factores riesgo.

Por lo tanto: $P = (p_1 + p_2) / 2 = 0.8$

Para hallar el tamaño muestral se utilizará la ecuación:

$$n = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{c p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right)^2}{c (p_1 - p_2)^2}$$

$n = 19$

Aplicando la relación (c) de 5.6 controles por cada caso, se analizaron 19 casos (historias clínicas de pacientes con TB+RAFA) y 105 controles (historias clínicas de pacientes con TB sin RAFA), por lo tanto, se analizaron un total 124 historias clínicas.

Detalle de la muestra

| | Casos | Controles | Total |
|--------------|--------------|------------------|--------------|
| Expuestos | 6 | 25 | 31 |
| No expuestos | 13 | 80 | 93 |
| TOTAL | 19 | 105 | 124 |

ANEXO 5

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. N° Historia Clínica _____
2. EDAD _____
3. SEXO MASCULINO () FEMENINO ()
4. Grado de Instrucción _____
5. Ocupación _____
6. Procedencia _____

| | | |
|-----------------------|---|--------|
| 7. Diagnóstico de DM2 | SI () | NO () |
| 8. Reacción adversa: | | |
| () | anorexia | |
| () | Neuropatía periférica | |
| () | Elevación transitoria de las bilirrubinas | |
| () | Hepatitis/hepatitis de causa colestásica | |
| () | Neuritis retrobulbar | |
| () | reacciones cutáneas | |
| () | elevación de las transaminasas | |
| () | síntomatología gastrointestinal. | |
| () | Poliartralgias/ Artralgias | |
| () | Hiperuricemia | |

ANEXO 6

| Tipos de RAFA | Cant | % |
|--|-------------|----------|
| Incremento de transaminasas | 19 | 100.0 |
| Hepatitis | 1 | 5.3 |
| Reacciones cutáneas | 5 | 26.3 |
| Elevación transitorias de bilirrubinas | 19 | 100.0 |
| Síntomas Gastrointestinales | 9 | 47.4 |
| Poliartralgias | 3 | 15.8 |
| Hiperuricemia | 6 | 31.6 |
| Neuritis retrobulbar | 1 | 5.3 |

ANEXO 7

Carta a Puesto de Salud Gerardo Gonzales Villegas

Obst. Mónica Noriega Rodriguez

Encargada del Puesto de Salud Gerardo Gonzales Villegas

Tumbes – Tumbes – Perú

Motivo: Solicitud para Recolección de datos de Historias Clínicas

Estimada Obst. Mónica Noriega Rodriguez

Yo, Renzo Alberto Luperdi Roncal, Interno de Medicina de la Universidad César Vallejo de Trujillo me encuentro actualmente realizando mi Tesis Titulada “Diabetes Mellitus como factor de riesgo para reacciones adversas a medicamentos antituberculosos de primera línea”; y como estoy en la fase recolección de datos solicito Autorización para revisar Historias Clínicas y obtener los datos necesarios.

Atentamente, Renzo Alberto Luperdi Roncal

Anexos

1. Resolución de aprobación de Proyecto de investigación
RESOLUCIÓN DIRECTORAL N°0600-2020-UCV-VA-P23-S/D

ANEXO 8

Carta a Hospital II – 2 José Alfredo Mendoza Olavarría Tumbes

Dr. Raúl Rivera Clavo

Director Ejecutivo del Hospital II – 2 José Alfredo Mendoza Olavarría

Tumbes – Tumbes – Perú

Motivo: Solicitud para Recolección de datos de Historias Clínicas

Estimado Dr. Raúl Rivera Clavo

Yo, Renzo Alberto Luperdi Roncal, Interno de Medicina de la Universidad César Vallejo de Trujillo me encuentro actualmente realizando mi Tesis Titulada “Diabetes Mellitus como factor de riesgo para reacciones adversas a medicamentos antituberculosos de primera línea”; y como estoy en la fase recolección de datos solicito Autorización para revisar Historias Clínicas y obtener los datos necesarios.

Atentamente, Renzo Alberto Luperdi Roncal

Anexos

1. Resolución de aprobación de Proyecto de investigación
RESOLUCIÓN DIRECTORAL N°0600-2020-UCV-VA-P23-S/D

ANEXO 9



PERÚ Ministerio de Salud

PREVENCIÓN!.....Trabajando para una comunidad saludable CREADO EL 12 DE ABRIL POR R.D. N° 00351-2016-60B. REG. TUMBES DRST-DR.

"AÑO DE LA UNIVERSALIZACIÓN DE LA SALUD"

CARTA N°001- 2020-GOB.REG-TUMBES-DRST-PS.GGY- M.A.N.R

MG. MÓNICA AZUCENA NORIEGA RODRÍGUEZ
FEJA DEL PUESTO DE SALUD GERARDO GONZALES VILLEGAS

ASUNTO: FACILIDADES PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

Es grato dirigirme a usted para expresarle mi cordial saludo y en atención al documento de la referencia, a atreves del cual solicita facilidades para que el interno de Medicina , LUPERDI RONCAL RENZO ALBERTO pueda recolectar datos con fines de investigación debo indicar que la institución que me honra en dirigir, AUTORIZA la recolección de datos en función de lo solicitado los resultados así como el procedimiento de recolección de datos se realice bajo un marco ético y aplicativo los principios de bioseguridad y de respeto por la vida, la salud, al autodeterminación, la dignidad y el bienestar de los sujetos a investigar.

Sin otro particular, agradezco la atención que brinde al presente.

Atentamente






GOBIERNO REGIONAL - TUMBES
DIRECCIÓN REGIONAL DE SALUD TUMBES

Mg Obst. Mónica A. Noriega Rodríguez
D.S Gerardo Gonzales Villegas

ANEXO 10

 **GOBIERNO REGIONAL DE TUMBES**
DIRECCIÓN REGIONAL DE SALUD TUMBES
HOSPITAL REGIONAL "JOSÉ ALFREDO MENDOZA OLAVARRÍA" JAMO II-2 TUMBES
DIRECCIÓN EJECUTIVA 

"Año de la Universalización de la salud"

Tumbes, 17 de diciembre del 2020

CARTA N° 145 -2020/GOB.REG.TUMBES-DRST-HR-JAMO-II-2-T-DE

Dra. AMELIA VEGA FERNANDEZ
Decana de la Facultad de Ciencias de la Salud.
Universidad Cesar Vallejo
CIUDAD.-



ASUNTO : FACILIDADES PARA RECOLECCION DE DATOS.

Presente.
De mi especial consideración:

Es grato dirigirme a usted para saludarla cordialmente, y en atención al documento de la referencia, a través del cual solicita facilidades, para que el Interno de Medicina, Luperdi Roncal Renzo Alberto, pueda recolectar datos con fines de investigación, debo indicar que la Institución que me honro en dirigir, AUTORIZA la recolección de datos en función de lo solicitado, con la observación que al final de la investigación, el Interno socialice los resultados así como el procedimiento de recolección de datos, se realice bajo un marco ético y aplicando los principios de bioseguridad y de respeto por la vida, la salud, la autodeterminación, la dignidad y el bienestar de los sujetos a investigar.

Sin otro particular, es precisa la oportunidad para testimoniarle los sentimientos de mi especial consideración.

Atentamente,

Dirección Regional de Salud Tumbes
HOSPITAL REGIONAL "JAMO" TUMBES
Dr. Raúl Rivera Clavo
CMP 65378 DNI 43507786
DIRECTOR EJECUTIVO

cc
Archivo

Gobierno Regional - Tumbes
Hospital Regional JAMO II-2 TUMBES
DOC: 907388
EXP: 778979

HOSPITAL REGIONAL II-2 "JAMO" - TUMBES
AV. 24 de julio 565- Tumbes
Página Web: www.hrit.gob.pe