



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL MEDICINA

Eficacia del esquema sensible comparado con dosis fijas
combinadas en pacientes con tuberculosis del Hospital Regional
Docente de Trujillo, 2019

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Segunda Especialidad en Neumología

AUTORA:

Rosario Del Pilar Ipanaque Rebaza (ORCID: 0000-0001-7994-6760)

ASESORA:

Dra. María Rocío Del Pilar Llaque Sánchez (ORCID: 0000-0002-6764-4068)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Enfermedades infecciosas y tropicales

TRUJILLO - PERÚ

2019

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Carátula

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	MARCO TEÓRICO	3
III.	METODOLOGÍA.....	4
3.1.	Tipo y diseño de investigación.....	4
3.2.	Operalización de variables:	5
3.3.	Población, muestra y muestreo.....	5
3.4.	Técnicas e Instrumentos de recolección de datos:	6
3.5.	Procedimientos.....	6
3.6.	Método de análisis de datos:	6
3.7.	Aspectos éticos:.....	6
IV.	ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.....	7
4.1.	Recursos y Presupuesto	7
4.2.	Financiamiento:	8
4.3.	Cronograma de ejecución:.....	8
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	9
	ANEXOS.....	1

I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad que existe en el mundo desde hace mucho, para ello se ha encontrado evidencia histórica que así lo demuestra¹. Es una de las más importantes causas de mortalidad hasta la actualidad a pesar de existir tratamiento y programas de prevención en diversos países. En el 2017 fue la causa de alrededor de 1,3 millones de fallecidos entre las personas que eran VIH negativos y adicionalmente unas 300,000 con VIH también fallecieron.²

El manejo de esta enfermedad con sus diferentes cepas farmacoresistentes se ha convertido en un reto, a pesar del desarrollo en diagnóstico y tratamiento realizado hasta la fecha; incluso existen esquemas para personas con multiresistencia para quienes hace poco había poca esperanza.³ Los datos sobre resultados de tratamiento, muestran tasas de éxito del 82% para TB sensible (cohorte de 2016), 77% para TB sensible asociada al VIH (cohorte de 2016), así mismo 55% para MDR / RR-TB (Cohorte 2015) y 34% para extensamente resistente a los medicamentos TB (XDR-TB) (cohorte 2015)².

En esta enfermedad es muy importante el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno, pero también el control regular de quien ya inició tratamiento. Según la evaluación de una cohorte en el 2015 de un grupo humano que al inicio era sensible a los fármacos se logró una tasa de éxito de 87% perdiéndose solo el 6.4% , observándose que en el departamento de La Libertad el porcentaje de abandonos es mayor al 10%.⁴

La tuberculosis sensible tiene indicado el manejo con antituberculosos como isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol el cual se administra durante dos meses y posteriormente isoniazida y rifampicina por 4 meses,⁵. Sin embargo, dado que debe ser una toma diaria y estos fármacos tienen efectos adversos diversos como molestias digestivas entre otras es común la falta de adherencia y eventualmente la prescripción inadecuada de estos fármacos con la posterior aparición de resistencia a los fármacos.⁶

Por esa razón la Organización Mundial para la Salud propuso como estrategia la introducción de una combinación de dosis fija en una formulación (fdc). Estas

tabletas contienen una combinación de dos a cuatro medicamentos de primera línea contra la tuberculosis y uso ayuda a mejorar el cumplimiento por cuando hay un mayor número de fármacos en una sola toma y además disminuye los errores en la prescripción.⁷ Por esa razón las guías propuestas por la OMS recomiendan el uso de este tipo de fármacos ya que mejora los indicadores y tasas de éxito y por ende menos fracasos, pérdidas en el seguimiento etc. Y a la larga eso implicará en menos resistencia y un mejor abordaje de esta enfermedad.⁸ La norma técnica del 2006 con su numeral 7 de la Estrategia Sanitaria para la prevención y control de la tuberculosis tiene ya esta indicación lo cual se está implementando progresivamente y el Perú y en el departamento de La Libertad.^{9,10}

Por esa razón se planteó el siguiente problema: ¿Es eficaz el esquema sensible comparado con la dosis fijas combinada en pacientes afectados con tuberculosis en el hospital Regional Docente de Trujillo, 2019?

Encontrándose la Región La Libertad entre las poblaciones priorizadas en el "Plan de Intervención de Prevención y Control de Tuberculosis 2018-2020", por tener alta incidencia de tuberculosis resistente⁴, cuyos factores serían los abandonos por falta de adherencia y la prescripción o el cumplimiento inadecuado de la terapia⁶; el presente trabajo tiene como objetivo evaluar el desempeño (la eficacia y eficiencia) del tratamiento antituberculoso con fármacos de primera línea mediante el régimen de dosis fijas combinadas dentro del manejo programático según la norma técnica actualizada del Ministerio de Salud^{9,10}; a través de un método de estudio denominada en la práctica clínica real (RWD).

Entre los objetivos planteados se tiene como objetivo general el evaluar la eficiencia y eficacia en la práctica clínica real del tratamiento con régimen de dosis fijas combinadas en la tuberculosis pulmonar sensible con baciloscopia positiva. y entre los específicos evaluar la eficiencia y eficacia del regimen de dosis fijas combinadas, la eficiencia y eficacia, caracterizar a la población de estudio.

La hipótesis planteada es la siguiente: es más eficaz la dosis fija combinada en el tratamiento de tuberculosis sensible que el esquema sensible en el hospital Regional Docente de Trujillo.

II. MARCO TEÓRICO

En un estudio tipo revisión sistemática demostró que el uso de las dosis fijas combinadas tenía similitudes en eficacia, fracaso, muerte y conversión de frotis y cultivos que la administración por separado. Dado que en ese sentido este tipo de formulación no presentó ninguna diferencia y la administración en una sola formulación mejora la adherencia se recomienda su uso, dado que incluso eventos adversos o efectos adversos que conducen a discontinuación del tratamiento fueron similares.^{11,12}.

Los estudios de eficacia y seguridad de las intervenciones terapéuticas, como los ensayos clínicos aleatorizados, son el tipo de estudio requerido para evaluar la eficacia y seguridad de estas intervenciones son de alto costo pero necesarios. Este tipo de estudio, las revisiones sistemáticas, complementan la información y pueden ser aplicados en la práctica clínica.¹³.

Adicionalmente los estudios en el campo de la big data a ampliado el uso del conocimiento llegando a manejar importantes bases de datos, uno de los campos más beneficiados ha sido el de la medicina, encontrándose que una de las aplicaciones de mayor beneficio y más usada son los estudios de Real World Evidence y Real World Data, los cuales son información sobre atención de salud que se recoge con menos implicación ética, injerencia y daño que los estudios clínicos aleatorizados.¹⁴.

En este proyecto se usarán definiciones estándares que se maneja en los programas entre las que se encuentran las de: Curado: se refiere a la persona con baciloscopia confirmatoria al inicio, cumple correctamente el esquema de tratamiento indicado y al concluir tiene resultado de baciloscopia negativa posterior al mes de tratamiento. Tratamiento completo: a. Es aquella persona con resultado de baciloscopia u otro positivo que logra concluir el tratamiento indicado y tiene evolución favorable pero no se le pudo realizar la baciloscopia de control en el

último mes de tratamiento. b. Aquel que inicia el tratamiento sin confirmación bacteriológica y termina todo el tratamiento indicado evolucionando favorablemente. Fracaso al tratamiento : Paciente que inicia con resultado positivo de bk en esputo y se mantiene positivo posterior al cuarto mes de tratamiento. Fallecido: Persona en tratamiento de tuberculosis y fallece por cualquier razón o motivo; Abandono: Aquel que comienza el tratamiento pero posteriormente lo suspende por treinta días continuos o más. No evaluado: Paciente en el programa de tuberculosis pero al que por alguna razón no se la dado la condición de egresado. Incluye los derivados a otros establecimientos y se desconoce su situación.; Éxito de tratamiento: Aquellos informados como curados o en tratamiento completo; Adherencia al tratamiento: a. Irregularidad al tratamiento: No recibe o no toma dosis continuas o alternadas en la primera fase o 5 dosis en la segunda fase o de 5 dosis continuas o alternas durante todo el tratamiento de esquemas para TB sensible. Adquisición de farmacoresistencia: Paciente que inicia catalogado como sensible, pero al finalizar se verifica resistencia a uno o más fármacos. Satisfacción general: si dos o más respuestas son positivas referentes al número de tabletas a tomar, al sabor, a la facilidad de ingerirlos y a la facilidad de identificarlos o diferenciarlos.

En relación a conversión y reversión bacteriológica: Se considera conversión cuando el paciente tiene dos cultivos negativos en un periodo de treinta días después de haber tenido antes uno positivo y reversión cuando después de que inicialmente se lo definió como conversión vuelve a tener resultados positivos. En relación a la recaída, recaída temprana cuando esta ocurre a menos de 6 meses de egreso como curado y reacción adversa cuando se manifiesta una reacción inesperada nociva de uno de los fármacos usados en el tratamiento.

III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de investigación

Tipo de investigación: Aplicada

Diseño; Observacional, descriptivo, correlacional, de cohorte retrospectivo.

3.2. Operalización de variables:

(Anexo 1)

Variable 1: Eficiencia

Variable 2: Eficacia

3.3. Población, muestra y muestreo

Población:

La población de estudio estará conformada por afectados con tuberculosis pulmonar frotis positivos nunca tratados o fármacos sensibles según prueba de sensibilidad rápida o convencional mayores de quince años de la región La Libertad, registrados en la 6 Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis de la Gerencia Regional de Salud de la Libertad, durante los años 2019 y 2020.

Criterios de inclusión:

Se incluirá a pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar con resultados de baciloscopias positivos nuevos que antes no hayan recibido tratamiento así mismo aquellos con estudios de sensibilidad y catalogados como sensibles a dichos fármacos. Deberán así mismo estar registrados en el programa de tuberculosis de la Región La Libertad en el periodo de estudio.

Criterios de exclusión:

Se excluirá a aquellos que algún diagnóstico de daño hepático previo, enfermedad renal crónica, reacción alérgica a alguno de los fármacos o aquellos con mucha sensibilidad a fármacos o excipientes. Así mismo se excluirá a los antes tratados o con tuberculosis resistentes. Otras situaciones especiales a criterio del médico consultor el mismo que se especificará en el informe final. También se excluirá a los que tengan información incompleta y menores de edad.

Muestra: El trabajo será de tipo censal por lo que no se requiere una fórmula.

Muestreo: Muestreo de carácter censal.

Unidad de análisis: Ficha de registro del paciente

3.4. Técnicas e Instrumentos de recolección de datos:

La técnica: Observación

Instrumento: Hoja de recolección de datos

VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DEL INSTRUMENTO

Se trabajará con una hoja de recolección de datos la misma que será validada por un grupo de expertos el mismo que se evaluará en relación a la validez de contenido, de constructo.

3.5. Procedimientos

Se recolectará, sistematizará y analizará la información de edad, sexo, condiciones de egreso, conversión bacteriológica, adherencia al tratamiento, adquisición de resistencia, satisfacción del paciente, efectos adversos de afectados con tuberculosis pulmonar frotis positivo que reciban tratamiento mediante régimen de dosis fijas combinadas en los 45 establecimientos de salud de la región la Libertad:

3.6. Método de análisis de datos:

El análisis se realizará usando estadística descriptiva la misma que incluirá la media, promedio, desviación estándar.

3.7. Aspectos éticos:

Se procederá a solicitar las autorizaciones respectivas para poder iniciar el estudio. Así mismo se mantendrá la confiabilidad de la información, cuidando de mantener el anonimato de quienes participan.

IV. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1. Recursos y Presupuesto

- Recursos Humanos:
 - ✓ El investigador 01
 - ✓ El asesor académico 01
- Equipos y bienes duraderos
 - ✓ Laptop
 - ✓ Impresora
- Materiales e insumos:
 - ✓ Cuaderno
 - ✓ Lapiceros, lápiz
 - ✓ Corrector
 - ✓ Papel bond
 - ✓ Borrador
- Asesorías especializadas y servicios:
 - ✓ Asesorías
- Gastos operativos:
 - ✓ Pasajes
 - ✓ Refrigerios

CÓDIGOS	BIENES Y SERVICIOS	COSTO	COSTO TOTAL
2. 3.1 9	• Material de escritorio		
2.3.2 2 .2 3	• Red internet	60.00	240.00
2 .3. 2 2. 2 1	• Plan de llamadas	65.00	
2 .3 .1 5.1 2	• Papel bond	15.00	
2 .6 .6 1.2 1	• Costos de publicación de artículos científicos	100.00	
2.3.2 2.4	• Material de Impresión		
2 .3. 2 7 . 11	• 4 cartuchos de impresora	40.00	40. 00

2.1.2 1. 1 99	• Servicios		
	• Refrigerios	30.00	730.00
2.1. 1 9.3 7	• Tiempo disponible/ H (9H/semana) por 4 meses	700.00	
	• Recursos Humanos		
2.6. 3 1. 1 2	• Investigadora	50.00	3,550.00
2.3. 2 7. 13 5	• Asesor técnico	2000.00	
2.3. 2 7. 14 6	• Asesor metodológico	1000.00	
2.3. 2 7. 14 5	• Asesor estadístico	500.00	
	TOTAL GENERAL		s/. 4560.00

4.2. Financiamiento:

✓ Autofinanciado

4.3. Cronograma de ejecución:

N°		Año															
		S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14	S15	S16
1	Elaboración del proyecto	■	■	■	■												
2	Recolección de datos					■	■	■	■	■	■	■					
3	Procesamiento y análisis de datos									■	■	■	■				
4	Redacción de informe													■	■	■	
5	Sustentación de informe																■

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hershkovitz I, Donoghue HD, Minnikin DE, May H, Lee OY, Feldman M, et al. Tuberculosis origin: the Neolithic scenario. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015;95 Suppl 1:S122–6 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25726364>, accessed 3 October 2018).
2. WHO. Global Tuberculosis Report 2018. (<http://www.who.int/tb/publications/global-report/gtbr2017executive-summaryes.pdf?ua=1>, accessed 8 October 2018).
3. Scardigli A, Caminero JA. Management of drug-resistant tuberculosis. *Curr Respir Care Rep* (2013) 2:208–217.
4. MINSA. "Plan de Intervención de Prevención y Control de Tuberculosis en Lima Metropolitana y Regiones priorizadas de Callao, Ica, La Libertad y Loreto, 2018-2020" (<http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctbrecurso/20180604164135.PDF>, accesado el 8 Octubre 2018).
5. World Health Organization. *Treatment of Tuberculosis Guidelines*. Geneva, World Health Organization, 2010.
6. Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 10–15.
7. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713–719.
8. OMS/OPS. Comentario técnico sobre la implementación de las Dosis Fijas Combinadas en el tratamiento de la Tuberculosis sensible y el tratamiento acortado de la TB-MDR. https://www.paho.org/per/index.php?option=com_content&view=article&id=4018:comentario-tecnico-sobre-la-implementacion-de-las-dosis-fijas-combinadas-en-el-tratamiento-de-la-tuberculosis-sensible-y-el-tratamiento-acortado-de-la-tb-mdr&Itemid=900, accesado el 8 de Octubre 2018).
9. MINSA. Actualización del sub numeral 7. tratamiento de la tuberculosis de la NTS N°

041-MINSA/DGSP-v.01 “Norma técnica de salud para el control de la tuberculosis” aprobada por R.M. N° 383-2006/MINSA.([ftp://ftp2.minsa.gob.pe /descargas/ dgsp/ ESN-tuberculosis/normaspublicaciones/VFCapTrat.PDF](ftp://ftp2.minsa.gob.pe/descargas/dgsp/ESN-tuberculosis/normaspublicaciones/VFCapTrat.PDF), accesado 3 Diciembre 2011).

10. MINSA. Modificatoria de la NTS N° 104 • MINSA/DGSP v.01 Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis; aprobada POR R.M. N° 5 2 -2018/MINSA., (<http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/> accesado el 30 de Agosto 2018).
11. Gallardo CR, Rigau Comas D, Valderrama Rodríguez A, Roqué i Figuls M, Parker LA, Caylà J, Bonfill Cosp X. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD009913. DOI: 10.1002/14651858.CD009913.pub2.
12. Teo SK. Assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide (Rifater) in the initial phase of chemotherapy in three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis: a five-year follow-up report. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 1999;3(2):126-32.
13. García L JL, Del Llano S JE, Del Diego S J, Recalde M JM. Aportación de los “Real World Data (RWD)” a la mejora de la práctica clínica y del consumo de recursos de los pacientes. http://fgcasal.org/publicaciones/Libro_RWD.pdf, accedido 6 Octubre 2018.
14. Rodrigo S. Estudios reales para la vida real. <http://www.gacetamedica.com/suplementos/eds-el-suplemento/estudios-reales-para-la-vida-real-IC1703192>; accesado 7 Octubre 2018

ANEXOS

Anexo N° 1: Operalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN
Eficacia	Evidencia de mejoría tanto sintomáticamente como bacteriológicamente ^{20, 8}	Dos cultivos positivos negativos.	1.- Eficaz 2. No eficaz	nominal
Esquemas de intervención	Esquema de tratamiento propuesto a un paciente.	1. Esquema sensible 2. Esquema estandar	1.- Esquemna sesnbile 2. Esquema estandar	nominal

Anexo N°2: El tamaño muestral de las puérperas (n : 102)

$$n = \frac{NZ^2 pq}{(N-1)E^2 + Z^2 pq} =$$

Z: nivel de confianza (95% entonces $Z=1.96$)

p: probabilidad de que ocurra el suceso esperado ($p= 0.5$)

q: $1-P$, probabilidad de que no ocurra el suceso ($q=0.5$)

E: Error (0.09)

N: Tamaño de la población a estudiar (734)

Anexo N° 3: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Buenos días, el contenido de esta ficha es confidencial y será manejada exclusivamente por la interna de Medicina Humana de la Universidad Cesar Vallejo: Dávila Castro, Analy del Milagro (responsable del estudio), por lo que el anonimato está garantizado.

- a. Lea cuidadosamente el cuestionario
- b. Marque con una cruz la respuesta que Ud. crea conveniente.
- c. Si tiene alguna duda consulte con el investigador

CARACTERISTICAS GENERALES

1. Edad:_____
2. Estado civil:
Soltera () Conviviente () Casada () Divorciada ()
3. Nivel educativo:
Sin instrucción () Primaria incompleta () Primaria completa ()
Secundaria incompleta () secundaria completa () Superior ()
4. Ocupación:_____
5. Procedencia:_____

CARACTERISTICAS OBSTÉTRICAS:

6. Cuantos embarazos ha tenido:
Uno () Dos () De tres a más ()
7. A Cuantos controles ha asistido:_____
8. Su embarazo fue planificado:
Si () No ()