

UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO  
FACULTAD DE POSGRADOS Y EDUCACIÓN CONTINUA

**DIPLOMADO EN INVESTIGACIÓN CON ÉNFASIS EN TUBERCULOSIS**



UNIVERSIDAD DR. JOSÉ  
MATÍAS DELGADO

INFORME FINAL

**“PREVALENCIA DE REACCIONES ADVERSAS POR  
ANTIFIMICOS EN TUBERCULOSIS, EL SALVADOR, 2016-2018”**

INTEGRANTES

**Barahona Criollo, Silvia Verónica**  
**Cubas Abrego, Fátima Guadalupe**  
**Henríquez de Rivas, Sonia Jeannette**  
**Monge de Fernández, Ana Guadalupe**  
**Muñoz Vides, Karla Margarita**

ASESOR

**Dr. Pedro Eduardo Sobenes Romero**

ANTIGUO CUSCATLÁN, OCTUBRE 2019

<b>Contenido</b>	<b>pág.</b>
1. Índice .....	2
2. Introducción.....	3
3. Planteamiento del problema.....	4
4. Justificación .....	5
5. Objetivos.....	6
General.....	6
Específicos .....	6
6. Marco teórico.....	7
7. Diseño metodológico .....	17
Población y muestra.....	17
Operacionalización de variables:.....	18
Aspectos éticos.....	19
8. Resultados.....	21
9. Discusión.....	24
10. Conclusiones.....	26
11. Recomendaciones.....	26
12. Bibliografía.....	27
13. Anexos.....	31

## 2.Introducción

“La Tuberculosis (TB) sigue siendo la enfermedad infecciosa más letal en diferentes regiones del mundo. Cada día mueren casi 4,500 personas a causa de la TB y aproximadamente 30,000 personas contraen esta enfermedad prevenible y curable. Se calcula que los esfuerzos mundiales por luchar contra la TB han salvado 54 millones de vidas desde 2000 y han reducido la tasa de mortalidad por TB en un 42% para acelerar la respuesta a la TB en los países para fines de alcanzar las metas”(1).

“La incidencia de la infección provoca incremento de la morbilidad, debido en parte a las reacciones adversas graves producidas por los medicamentos antituberculosos. La frecuencia y naturaleza de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) de los antituberculosos ha sido una preocupación en muchas comunidades” (2).

Todos estos fármacos antituberculosos pueden producir con frecuencia efectos secundarios(3). Según la Norma Técnica de prevención y control de la Tuberculosis los signos, síntomas y estado del paciente, a las reacciones adversas deben clasificarse como leves y severas. Toda reacción adversa debe ser reportada en el formulario de notificación de RAM (anexo 1).

“La Tuberculosis en nuestro país, aun representa una importante amenaza para la población en general. En el 2016 se reportaron 3,050 casos de TB todas las formas, con una tasa de 46.5 x 100,000 habitantes, sustancialmente incrementada con respecto a la del 2011 (tasa de 30.5 x 100,000 hab.)”(4).

El presente estudio nos permitió realizar una estimación de los casos, según datos disponibles por Centro Nacional de Fármaco Vigilancia (CNFV). La población con la que se trabajo es de un total de 54 pacientes reportados con algún tipo de reacción adversa, Se observó una ligera tendencia al aumento, siendo mayor en 2018. Los casos fueron más frecuentes en el sexo masculino y en el mayor de 60 años. La mayor procedencia fue del departamento de San Salvador. El mayor porcentaje se hospitalizó. La RAFA por evento más frecuente fue la hepatitis inducida por fármacos. Los factores de riesgo descritos, la Infección por VIH y la Diabetes mellitus son las más frecuentes. La tasa de prevalencia de RAFA fue de 5.8 x 1000 o 0.58% acumulada para el periodo.

### 3. Planteamiento del problema

La TB, constituye una de las morbilidades de mayor impacto en la población, no solo por la afectación individual sino por el riesgo colectivo exponencial de la infección por el caso índice.

La afectación a los grupos más vulnerables y población general ocasiona altos costos de inversión en insumos, medicamentos y hospitalización por las diferentes entidades encargadas de su atención, afectando, además; la economía del grupo familiar de quienes lo padecen.

La cronicidad en la evolución de la enfermedad y la detección en etapas avanzadas; ocasionan dificultades para el desempeño laboral y decremento en los ingresos de la población en edad productiva.

Un evento de probable ocurrencia en el tratamiento de los pacientes es la aparición de reacciones adversas a medicamentos antifímico (RAFA). Es por ello importante su pronta detección para manejo y la notificación del caso para establecer su comportamiento y una pronta estrategia de intervención. El proveedor de servicios de salud debe considerar que la persona con TB, dependiendo de su respuesta inmunológica, puede presentar reacciones adversas a los fármacos antituberculosos en adelante RAFA. Estas se clasifican en leves y severas (5).

La notificación constituye un elemento fundamental para el análisis y seguimiento de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) presentada en el paciente que recibe el tratamiento. Por tanto, es conveniente preguntarnos ¿Cuáles son las reacciones adversas más comunes?, ¿A que grupos afecta más? ¿Cuál o cuáles son los fármacos más frecuentes en ocasionar RAFAS?

Los hallazgos del presente estudio permitirán, establecer un perfil de la prevalencia y comportamiento de las reacciones en la población que cumplió tratamiento con antifímico en el 2016-2018, sino también; contar con un documento inicial para futuras revisiones y análisis de datos.

## 4. Justificación

En épocas pasadas, “La epidemia de tuberculosis (TB) alcanzó su punto más alto a finales del siglo XVIII en Inglaterra, a principios del siglo XIX en Europa occidental y a finales del siglo XIX en Europa Oriental y América del Norte y del Sur, mientras que en muchas zonas de Asia y África todavía no se ha alcanzado el pico de incidencia” (6).

La TB es una infección que ha acompañado el desarrollo de la humanidad, “El M. tuberculosis se ha introducido en diferentes períodos en los distintos países, de modo que el mundo tiene actualmente poblaciones en contacto reciente con la enfermedad, otras en etapa de tuberculización masiva, con elevadas tasas de infección, morbilidad y mortalidad, y un número creciente de individuos genéticamente más resistentes”(7).

Actualmente, la TB es una de las afecciones respiratorias de gran interés para la vigilancia epidemiológica del Sistema de Salud. Dado el alza en la incidencia de los casos, las acciones van encaminadas a la prevención y tratamiento para reducir su impacto.

A nivel nacional se han implementado estrategias en los centros de salud con el fin de establecer respuestas de control de la TB, una de ellas son las áreas de TAES, (Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado) como parte de los programas principales para el tratamiento y curación de quienes adolecen de la enfermedad en todas sus formas. Es de carácter prioritario cumplir con el TAES en sus dos fases.

Uno de los eventos con los que se enfrenta el programa encargados de proporcionar el tratamiento; son las RAFA, que pueden presentarse en las diferentes fases de tratamiento.

“Las reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA) pueden constituir un serio obstáculo para el tratamiento, comprometiendo la eficacia del mismo” (8).

Cada paciente que presenta RAFA es vigilado y su caso es reportado en línea al sistema de farmacovigilancia de la Dirección Nacional de Medicamentos.

Las RAM en muchos casos ocasionan la suspensión del tratamiento con antifímico siendo estos necesarios para lograr la curación y por ende el control de la transmisión de casos de tuberculosis.

Se desarrolló una investigación descriptiva sobre la prevalencia de RAFA en casos de TB en El Salvador en 2016-2018. Esta tuvo como objetivos específicos, caracterización epidemiológica de RAFA, determinación de tasa de prevalencia y descripción de factores de riesgo que predisponen a la aparición de RAFA.

La investigación fue de tipo descriptiva, se contó con base datos facilitados por el Dirección Nacional de Fármaco vigilancia del Ministerio de Salud (MINSAL), previa autorización de la institución y autoridades correspondientes.

El costo de la investigación fue moderado y al alcance del equipo investigador.

## **5- Objetivos**

### **General:**

- Describir la prevalencia de RAFA en casos de Tuberculosis en EL Salvador en 2016-2018.

### **Específicos:**

- Caracterización epidemiológica de las RAFA en casos de TB.
- Determinar la tasa de prevalencia de RAFA en la población de estudio.
- Describir los factores de riesgos que predisponen a la aparición de RAFA.

## 6-Marco teórico

En El Salvador, la lucha contra la TB es una de las prioridades del MINSAL. A través del Programa Nacional de Tuberculosis se brindan a los diferentes niveles operativos, las herramientas necesarias para que los pacientes con tuberculosis reciban una atención de calidez y calidad para una mejor adherencia al tratamiento.

En ese sentido la “La Norma Técnica de Prevención y Control de la Tuberculosis” (5). Se convierte en un poderoso instrumento de gestión, que unifica los criterios de manejo clínico operacional y contribuye a la reducción de esta morbilidad en nuestro país.

La TB persiste a nivel mundial como la enfermedad más importante desde el punto de vista sanitario, una enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis*, que se transmite por vía aérea y el desarrollo de la misma depende de la duración y proximidad de la exposición. Su agente etiológico es llamado bacilo de Koch, en referencia al Dr. Robert Koch en 1882, quien aisló el bacilo con los procesos de tinción y cultivos. Dichos hallazgos fueron respaldados mediante la incorporación de estudios de RX, y por los aportes dados por Roentgen (1845-1923), en la que se podían observar las cavernas tuberculosas que indicaban la presencia del bacilo en la persona afectada.

Pese a desconocer los factores socio demográficos que contribuían al apareamiento de casos de TB, las medidas preventivas ya se tomaban en cuenta desde su apareamiento para evitar el contagio entre una persona infectada a una persona sana, razón por la que fueron creados sanatorios en los cuales los pacientes fueron atendidos, pero no se contaba aún con los tratamientos adecuados para combatir la Estreptomina, siendo el primer antibiótico descubierto dentro de la quimioterapia por su acción bactericida enfermedad.

Los hallazgos en 1944 por Feldman y Hinshaw, quienes trataron a una paciente portadora de tuberculosis y quien fue tratada con Estreptomina, siendo el primer antibiótico descubierto dentro de la quimioterapia por su acción bactericida de espectro pequeño. Con este avance, se logró la incorporación de antibióticos y quimioterapéuticos como parte de tratamiento contra la TB.

El avance en el tratamiento de la TB ha sido sujeta a investigaciones con bases científicas en las que se ha incorporado programas orientados al combate de la enfermedad, como se cita a continuación: “Styblo, desde la Unidad de Investigación de Vigilancia Epidemiológica (TSRU) de la Haya y los Comité Científicos de la Unión Internacional Contra la Tuberculosis

de Paris, sentó las bases de la epidemiología moderna de la tuberculosis, elemento esencial de los actuales programas de control de la enfermedad.”(7).

En la década de los sesenta se dio el aporte de Crofton, presentando la curva de Crofton y fundamentando la quimioterapia moderna, creando principios en los que detalla que los tratamientos deberán ser prolongados. Los dos primeros medicamentos pilares del tratamiento antituberculoso lo conformaron la Isoniazida y Rifampicina.

En la actualidad el avance en el tratamiento de la TB ha llevado a la implementación de estrategias que permiten el estudio, control y tratamiento de la enfermedad, fundamentados en investigaciones científicas previas y el desarrollo de programas encaminados a la detección temprana de los casos y el tratamiento oportuno de los mismos. “La estrategia establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para conseguir el control de la enfermedad es la denominada estrategia TODS (tratamiento observado directamente de corta duración). Los objetivos son conseguir el diagnóstico del 70% de los enfermos con TBC bacilífera y su curación al menos en el 80 %, para disminuir el número de fuentes de infección”(7 ).

En El Salvador los casos nuevos de TB son tratados con un esquema de corta duración que consiste en el uso de drogas bacteriológicas y bacteriostáticas, logrando una tasa de curación mayor del 90%.

El personal de salud al prescribir tratamiento antifímico a una persona con TB tiene entre sus diferentes objetivos: disminuir la morbimortalidad por TB, evitar recaídas, disminuir la cadena de transmisión, evitar las fármaco-resistencia, vigilar la adherencia al tratamiento y las RAM.

El tratamiento involucra el uso de múltiples medicamentos; muchos pacientes experimentan algún grado de dificultad en tolerarlos, es posible predecir la reacción de cada paciente y prescindir del uso de los medicamentos por temor a una reacción, tales efectos pueden ser tan molestos provocando que el paciente decida abandonar el esquema de tratamiento o presentar complicaciones que pueden comprometer la vida del paciente.

Esto es una problemática para los programas que persiguen en forma idónea su detección precoz y manejo adecuado, además de influir claramente en el curso clínico, adherencia y mortalidad de los pacientes deteriorando las tasas de curación de la TB.

Con respecto al tratamiento, así como la estrategia TAES aplicada en los centros de salud, se han desarrollado diferentes investigaciones para la obtención de resultados que



demuestran la efectividad de estos “El tratamiento antituberculoso es más eficiente cuando es supervisado diariamente por personal de los servicios de salud. La diferencia en la eficacia varió en 9.1%, y en la eficiencia, hasta 20.4% al comparar los esquemas auto administrados y TAES” (9).

Una de las organizaciones encargadas de vigilar el comportamiento de las enfermedades, así como las estrategias para el control de las mismas que afectan a la población, la constituye la Organización Mundial de la Salud (OMS).

“La OMS estimo que en año 2008, la incidencia global de casos nuevos de tuberculosis fue de 9,4 millones, por lo que representa un incremento respecto de años anteriores, en gran parte por el aumento vegetativo de la población mundial, la mayoría de estos casos se presentó en Asia (54,2%) y África (29,8%), con una menor proporción en la región del Mediterráneo oriental (6,9%), la región europea (4,6%) y la región de las Américas (3%)” (10).

En la actualidad, se han desarrollado normativas y lineamientos técnicos en los cuales se describe la forma de proporcionar atención a los pacientes con TB.

Considerando que la TB es una enfermedad respiratoria la finalidad de la normativa es aplicada a enfrentar la transmisión del bacilo de la TB mediante la prevención aplicando los tres tipos de medida, control administrativo, gerencial, control ambiental y medidas de protección respiratoria, y llevadas a cabo por cada uno de los programas preventivos situados en los establecimientos de salud. Uno de los documentos disponibles es la Norma técnica de la prevención y control de la tuberculosis sustentada en su base legal.

Los gestores de salud deben tener una previa capacitación y conocimiento sobre la patología, signos, síntomas, medidas preventivas, así como el tratamiento de la misma incluyendo las reacciones adversas que los pacientes pueden presentar en alguna de sus fases, así mismo se describirá la tuberculosis en su clasificación pulmonar y extra pulmonar.

Una definición de la TB pulmonar “Es una enfermedad infecciosa muy común, que puede adoptar una forma aguda o crónica, y ser localizada (abarca solo un tejido, en este caso en el parénquima pulmonar) o generalizada (se disemina a dos o más tejidos). En la mayoría de los casos, la enfermedad ataca los pulmones” (11).

Así mismo es una patología altamente infecciosa mediante la diseminación del bacilo a través de micro gotas de saliva expulsada por reflejo de tos y estornudos del paciente afectado.

Dentro de los síntomas más comunes están: tos con flemas por más de quince días, fiebres y sudoraciones nocturnas, pérdida de peso injustificadas, dolor torácico, agotamiento físico y malestar generalizado.

En Latinoamérica se utilizan métodos de diagnóstico que son sustentables y rápidos, es posible que el paciente sea identificado por las pruebas de baciloscopias, PPD o prueba de tuberculina (Mantoux) pruebas molecular Gene expert, y cultivo BAAR y ADA (enzima adenosina-desamina) así como el aporte de rayos x de tórax, tomografía computarizada resonancia magnética, los cuales brindan resultados oportunos y útiles para orientar el control clínico de pacientes con tuberculosis. “En los últimos años, se han reportado sistemas automatizados para los cultivos y métodos moleculares para el diagnóstico de tuberculosis que han aportado precisión y rapidez. La detección de la enzima adenosina-desaminasa (ADA) en líquido pleural tiene un bajo costo y permite realizar el diagnóstico de tuberculosis” (12).

La Baciloscopia es uno de los métodos utilizados para detectar la tuberculosis pulmonar en la que se examinan muestras de flemas bajo microscopio observando en ella bacilos propios de la TB y aunque es un método de diagnóstico no se puede observar si estos están vivos o muertos por lo que se hace necesario continuar el descarte con otras pruebas específicas.

Una de estas pruebas lo constituye la prueba molecular Gene expert en la que la muestra de flema es sometida a un instrumento sofisticado para detectar el bacilo de tuberculosis y si este es sensible a rifampicina lo cual es una ventaja para dar respuesta oportuna al paciente con sospecha de tuberculosis “El uso del Per Mtb /Rif acortó significativamente el tiempo diagnóstico, además de detectar las cepas resistentes a Rifampicina, esto permitió la iniciación inmediata del tratamiento específico, evitando la diseminación y formas graves de la enfermedad”(13).

Para el manejo y control de la TB se hace necesario que el paciente sea diagnosticado y tratado tempranamente, con el objetivo de evitar el contagio a otras personas. “Según datos del MINSAL, El Salvador registra que en el año 2016 se diagnosticaron 3,030 casos de

tuberculosis, lo que representa una tasa de 46.5 por cada 100 mil habitantes; del total de casos el 71.0% (2,154) fueron bacteriológicamente positivos, o sea casos altamente contagiosos de la enfermedad” (14).

La segunda clasificación de la TB, es la forma extra pulmonar y se caracteriza por una diseminación del bacilo por las vías hematógica y linfática afectando órganos como ojos, piel, huesos, ganglios, pleura, meninge, entre otros, causando una necrosis de los tejidos.

En cuanto a la sintomatología: “Los síntomas y signos pueden ser inespecíficos y en ocasiones se presenta en pacientes con radiografía de tórax y baciloscopia de esputo negativa, lo que dificulta que se tenga en consideración en el diagnóstico inicial” (15).

Para ambos casos de tuberculosis es indicado el tratamiento con quimiopprofilaxis que incluye los dos medicamentos primarios, isoniazida y rifampicina además otros dos fármacos que son pirazinamida y etambutol, en dosis de acuerdo con el peso, edad y condición de salud del paciente previa evaluación médica.

### **Esquemas del tratamiento de la Tuberculosis**

#### **Categoría I**

en el que se incluyen casos nuevos: pulmonares, extrapulmonares con Bk (+) consta de dos fases: 2HRZE6/4HR3.

primera fase o fase intensiva combinado de 4 drogas, isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, este tratamiento se da seis días por semana de lunes a sábado por un periodo de ocho semanas (2 meses) a cumplir 50 dosis.

Segunda fase o fase de continuación con combinado de 2 drogas isoniazida y rifampicina

El tratamiento se da tres veces por semana lunes, miércoles y viernes por un periodo de dieciséis semanas 4 meses a cumplir 50 dosis

#### **Categoría II**

Paciente que estuvo en tratamiento con antifímico y presenta Bk+

## Recaídas y abandono recuperado

- 4HRZE6/5HRE3
- Primera fase 6 días por semana lunes a sábado por dos meses 50 dosis
- Segunda fase diario por 1 mes 25 dosis.

Los fármacos antituberculosos de primera línea, generalmente son bien tolerados la mayoría de pacientes completan su tratamiento sin presentar ningún efecto, sin embargo es importante considerar que existen tres niveles diferentes de factores que pueden estar implicados en la generación de las reacciones adversas:

- Factores relacionados con el medicamento.
- Factores relacionados con el paciente
- Factores relacionados con el uso del medicamento.

Existen grupos de riesgo para las RAM a fármacos antifímico, tales como: pacientes desnutridos, ancianos, inmunocomprometidos (neoplasias, lupus, etc.) infectados por VIH o con VIH avanzado, insuficiencia renal, alcohólicos, drogadictos, diabéticos, etc. En estos la aparición de RAM será más frecuente, “En un estudio retrospectivo de 519 pacientes con tuberculosis pulmonar realizado por Schaberg T et al. (22) en Alemania fue necesario suspender algún fármaco en el 23% de los pacientes por la presencia de efectos secundarios severos, y los más frecuentes fueron la hepatotoxicidad (11%), el exantema (6%) y las artralgias (2%)”(16).

Los efectos adversos de los medicamentos antifímico son de dos tipos:

- Efectos Leves: provocan solo molestias, que responden al tratamiento sintomático y el tratamiento antituberculoso no debe ser interrumpido. Pueden ser manejadas en el primer nivel de atención.
- Efectos Graves: que conllevan un riesgo grave de salud y pueden comprometer la vida del paciente, por lo que es obligatoria la interrupción de los medicamentos y referir al paciente al hospital de segundo o tercer nivel para un adecuado manejo.

Dichos efectos son reportados a través de la hoja de notificación RAM o RAFA. Ver anexo 1.

Para los fines de investigación se comprende como reacción adversa "cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento de una enfermedad" (17).

Dado que estas respuestas pueden ser presentadas por los pacientes en cualquier etapa del tratamiento, puede conllevar a su aparecimiento repentino y este debe realizar una evaluación oportuna para el manejo y control de las mismas evitando que estas compliquen el cuadro clínico de la TB e interfieran en su curación.

“Se hace referencia al aparecimiento de signos y síntomas que reflejan una hepatotoxicidad niveles de transaminasas elevados que en consecuencias pueden llevar a una hepatitis medicamentosa, reacciones cutáneas como prurito generalizado, manchas rojas en la piel, intolerancias digestivas como náuseas y vómito, síndrome de DRESS en el que se presenta fiebre, exantema y afectación sintomática entre otros” (18).

Estas reacciones se pueden clasificar dependiendo el grado de afectación en la salud del paciente, como reacciones leves y graves.

Siendo las leves las cuales pueden ser tratadas por medicamentos indicados al paciente ambulatorio, y en cuanto a las graves requieren en muchas ocasiones de su ingreso y manejo hospitalario.

A continuación, se describen las reacciones adversas por los antifímico Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y etambutol, utilizados para el tratamiento de la tuberculosis en todas sus formas.

ISONIAZIDA: es un fármaco antituberculoso de primera línea con efecto bactericida el cual presenta un mecanismo de acción: “la isoniazida inhibe una serie de enzimas que las mico bacterias necesitan para sintetizar el ácido micólico impidiendo la formación de la pared bacteriana” (19).

Dentro de sus efectos adversos encontramos: Pérdida del apetito, náusea, vomito, ictericia, neuropatías periféricas, hepatitis, reacciones hematológicas como la anemia y en otros se encuentra la neuritis.

RIFAMPICINA: es uno de los medicamentos pírrales utilizados en el tratamiento de la tuberculosis constituyendo un antibiótico antituberculoso que inhibe la síntesis de ARN antibacteriano.

Entre los efectos adversos que son reportados por los pacientes están: náuseas, vómitos, dolores estomacales, ictericia y en algunos casos perdida. del conocimiento.

PIRAZINAMIDA: es un bactericida que se activa contra los bacilos tuberculosos.

Efectos adversos: efectos gástricos, náuseas, hepatitis, exantemas, incremento de ácido úrico, dolores de las articulaciones.

ETAMBUTOL: Es un bacteriostático que inhibe la arabinosil transferasa enzima importante de la pared celular mico bacteriana se distribuye por el sistema nervioso central.

Efectos adversos: Neuritis óptica, visión borrosa, ceguera, neuritis periférica, desorientación, alucinaciones, entre otros.

Los pacientes que presentan resistencias a los medicamentos antifímico generan altos costos a los sistemas de salud, además “Cuando se analizan la complejidad, la eficacia, el coste y las reacciones adversas del tratamiento de la tuberculosis (TB) se pueden apreciar importantes diferencias según el patrón de resistencia a fármacos que presentan los pacientes”(20).

El aparecimiento de RAFA es una problemática que prevalece en el tiempo y que provoca suspensión del tratamiento y se vuelve necesario tratar al afectado con otros medicamentos que se generan de una relación costo beneficio, de igual manera al ser detectada la intolerancia y aparecimiento de RAFA, el paciente necesitara de una interconsulta con medico neumólogo especialista en el ámbito del tratamiento de casos de tuberculosis, haciendo que se requiera mayor consumo de otros medicamentos y el alargamiento del tiempo que asistirá el paciente a la toma del mismo.

“Un problema asociado a los esquemas con múltiples drogas utilizadas en el tratamiento de la TB, es el hecho de que varios de estos fármacos comparten efectos adversos y toxicidad, lo que dificulta determinar cuál de ellos puede ser el responsable. Esto incluye reacciones tóxicas como dermatitis exfoliativa y síndrome de Stevens-Johnson, gastritis erosiva con sangrado de tubo digestivo, hepatitis fulminante y falla renal, el protocolo de monitoreo rutinario de los pacientes incluye además de la evaluación clínica, exámenes mensuales de seguridad (perfil bioquímico)” (21).

El uso de múltiples drogas utilizadas en el tratamiento de la TB, conllevan a que muchos de estos fármacos tienen efectos adversos y presentan toxicidad en los pacientes, causando daño hepático o renal. Esto necesita ser evaluado con exámenes de laboratorio clínico para

poder determinar que tanto está dañando al paciente, para lo cual se realizan exámenes de: transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubinas.

Existe una diversidad de factores los cuales podrían estar contribuyendo al apareamiento de tuberculosis en la población “La aplicación del enfoque de riesgo en aquellos casos con signos y síntomas que hagan sospechar la presencia de la entidad o en la atención a pacientes considerados como propensos a padecerla (diabéticos, asmáticos, alcohólicos, ancianos y otros) (22)”.

Un estudio detallado previo de estas condiciones en el paciente establecería los riesgos que ya conlleva al paciente a poder contagiarse de tuberculosis, estos factores se deben tomar en cuenta en toda evaluación clínica realizada al paciente.

De igual manera es posible que también existan factores de riesgo en el paciente con tuberculosis que predispongan al apareamiento de RAM, al presentar una de estas se tenga la necesidad de realizar una suspensión del antifímico de primera línea y recurrir al tratamiento alternativo.” Diversos factores, como son la alergia y la toxicidad de los fármacos, la hepatopatía y la insuficiencia renal, han de tenerse en cuenta y pueden hacer más complicado el tratamiento. Existen otras situaciones especiales a considerar, entre ellas: el embarazo, la coinfección VIH”(23).

Estos factores ponen en evidencia que las reacciones adversas se ven influenciadas por los mismos y que los paciente que coinciden con estas características puede conllevar a presentar reacciones en alguna de las etapas del tratamiento, una de estas condiciones es la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) “La infección por VIH ha contribuido significativamente al incremento de la TB en el mundo; a fines del siglo XX y en el actual milenio, las personas VIH positivas tienen 50 veces más probabilidad de desarrollar TB activa que los VIH negativos”(24).

Otro de estos factores lo constituye la farmacorresistencia, llamada en algunos casos multidrogoresistencia (MDR), en donde el paciente presenta una condición en la que el Mycobacterium es resistente a los antifímicos primarios isoniazida y rifampicina haciendo que sea más difícil la curación del paciente. Por esta razón se han desarrollado diversas investigaciones que hacen mención sobre esta problemática “ La presencia de gérmenes drogo resistentes al inicio del tratamiento es quizá el predictor más poderoso de fracaso

terapéutico, con riesgos relativos de fracaso hasta de 83:1, al compararlos con sujetos con gérmenes totalmente susceptibles a los antifímicos”(25).

Una evaluación previa de estos factores en los pacientes al inicio del tratamiento con antifímico sería lo recomendado para contribuir a la adherencia del paciente al tratamiento, y mejorar el pronóstico del mismo.

Es así como las investigaciones que se generan alrededor de la prevalencia de reacciones adversas son de interés para los centros asistenciales en los que es fundamental la detección temprana y poder dar solución en mejora de las condiciones del paciente.

“La vigilancia de la resistencia a los fármacos antituberculosos es esencial para disponer de información sobre la magnitud y las tendencias de la resistencia a los medicamentos, formular y evaluar directrices de tratamiento y vigilar el efecto de las intervenciones”(26).

Como parte de las estrategias de los programas de TAES, se encuentra la vigilancia de todos los aspectos que forman parte en el proceso de tratamiento. El reporte de factores que se asocian al apareamiento de reacciones adversas constituye un eje fundamental dentro de este proceso.

El apareamiento de RAM en los pacientes tratados con antifímicos ha sido una problemática que genera un retraso en el proceso de curación, haciendo que los programas responsables de dar esta atención se vean afectados en la realización de objetivos encaminados a la prevención curación y tratamiento de la enfermedad. “El diagnóstico temprano y la adherencia al tratamiento son los factores clave para el Programa Estatal de Prevención y Control de la Tuberculosis”(27).

Por tanto, las actividades que se desarrollan en esta área van encaminadas a la prevención de la enfermedad; evitando el contagio de la población, haciendo necesario el desarrollo de investigaciones que describan la prevalencia de reacciones adversas, así como la caracterización de las mismas, que contribuya como un abordaje amplio y que se utilice como base sobre la problemática; siendo además un instrumento de consulta para otras investigaciones.



## 7-Diseño metodológico

- **Tipo de estudio:**

: retrospectivo, descriptivo de corte transversal.

- **Población y muestra.**

**El universo:** fueron todos los casos de TB reportados del 2016 al 2018.

**La población** de estudio fueron los reportes de casos en el sistema de notificación de RAM, por el sistema Nacional de farmacovigilancia. De éstas se tomaron las reportadas como RAFA.

**Muestra:** no se realizó cálculo muestral. Se tomó el cien por ciento de los reportes de casos de RAFA.

- **Criterios de inclusión y exclusión:**

**Inclusión:** todo caso reportado en la base de datos que se clasifico como RAFA.

**Exclusión:** todo caso de RAFA con ausencia de múltiples variables en la base de datos útiles para el análisis.

## Operacionalización de variables:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional
<b>Edad</b>	Cantidad de años a partir de la fecha de nacimiento, hasta el momento de la investigación.	La edad será en base a la edad reportada en la hoja de RAM.
<b>Sexo</b>	Referencia al sexo biológico: masculino o femenino.	Sexo que se encuentra reportado en la hoja de RAM.
<b>Demografía</b>	Dirección geográfica al momento del reporte en la hoja de RAM, departamento, municipio, urbano o rural.	La captada al momento del reporte en la hoja de RAM.
<b>Caso tuberculosis</b>	Paciente con infección causada por el agente Mycobacterium tuberculosis afectando diferentes órganos del cuerpo: pulmón, pleura, ganglios, intestinos, etc.	Todo paciente con reporte de tuberculosis pulmonar positivo, documentada en la base de datos.
<b>Reacción adversa</b>	Cualquier respuesta a un medicamento que sea nocivo y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente al ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para la corrección, restauración o modificación de funciones fisiológicas.	Todo paciente con reporte de RAM documentada en la base de datos de la DNM
<b>Antifímico</b>	Son fármacos de primera y segunda línea, lo que indica el lugar de su utilidad en el tratamiento de la tuberculosis	Todo paciente con medicamento antifímico documentada en la base de datos.
<b>Reacción adversa a fármaco antifímico</b>	Cualquier respuesta a un medicamento antifímico, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente al ser humano para la profilaxis o tratamiento de la tuberculosis en cualquiera de sus formas	Todo paciente con reporte de RAFA positiva documentada en la base de datos de la DNM.
<b>Factor de riesgo</b>	Cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión	Todo paciente con factor de riesgo documentado en la base de datos.
<b>Fase de tratamiento acortado estrictamente supervisado</b>	Tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES) para tuberculosis en poblaciones con niveles moderados de farmacoresistencia: perspectiva del impacto internacional.	Todo paciente con fase de TAES documentada en la base de datos.

- **Instrumentos de recolección de datos**

El instrumento que se utilizó fue la base de datos del Centro Nacional de Fármaco Vigilancia de datos que contempla la información.

- **Plan de análisis de la información:**

Los datos fueron recolectados por el equipo investigador y posterior a la tabulación se realizó un análisis de los datos obtenidos, utilizando la estadística descriptiva (28).

- **Aspectos éticos.**

### **Procedimientos para garantizar aspectos éticos de la investigación.**

Autorización para realizar investigación: Se elaboró una carta dirigida al comité de ética de la Universidad Doctor José Matías Delgado, para la autorización y validación del tema de estudio.

“**La investigación será sin riesgo:** son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención ni modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en lo que no se identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”(29).

**Principios éticos:** en esta investigación se aplicaron los componentes éticos tales como:

**Beneficencia:** el objeto de estudio fue establecer estrategias de intervención para las mejoras en el tratamiento de los pacientes con tuberculosis contribuyendo al bienestar de la población.

**La no maleficencia:** la presente investigación se realizó con el único fin de obtener información de datos de pacientes los cuales están confinados en bases de datos, pero se hará buen uso de ellos manteniendo la confidencialidad.

**Autonomía:** la información se obtuvo de bases de datos, manteniendo respeto a la integridad de la persona ya que solo se extrajeron datos demográficos de los participantes.

**La justicia:** toda información utilizada fue evaluada imparcialmente.

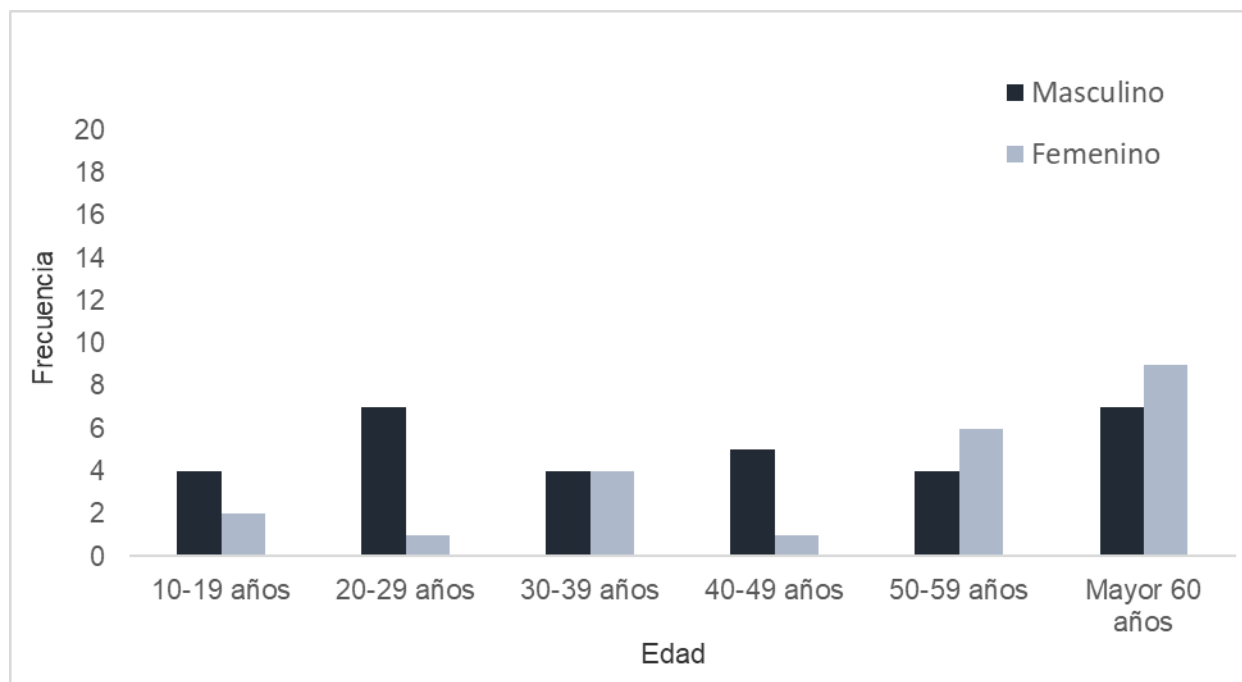
**Privacidad Anonimato y Confidencialidad:** se garantizó; que la información personal fuera protegida para no ser divulgada sin consentimiento de la persona.

En esta investigación la información fue obtenida de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia, previa autorización. Se almaceno la información en un dispositivo USB, al cual solo tendrá acceso el equipo de investigación, todos los documentos tanto digital como físico (datos estadísticos) fueron resguardados por el equipo investigador.

## 8. Resultados

Se obtuvo un total de 54 casos de RAFA reportadas. Se observó un incremento en la notificación del 21 al 35% al comparar datos del 2018 con el dato inicial del 2016. El 87% (47) fueron en TB pulmonar, seguido del 9% de TB ganglionar.

**Gráfico 1.** Casos de RAFA según sexo y edad, El Salvador, 2016-2018



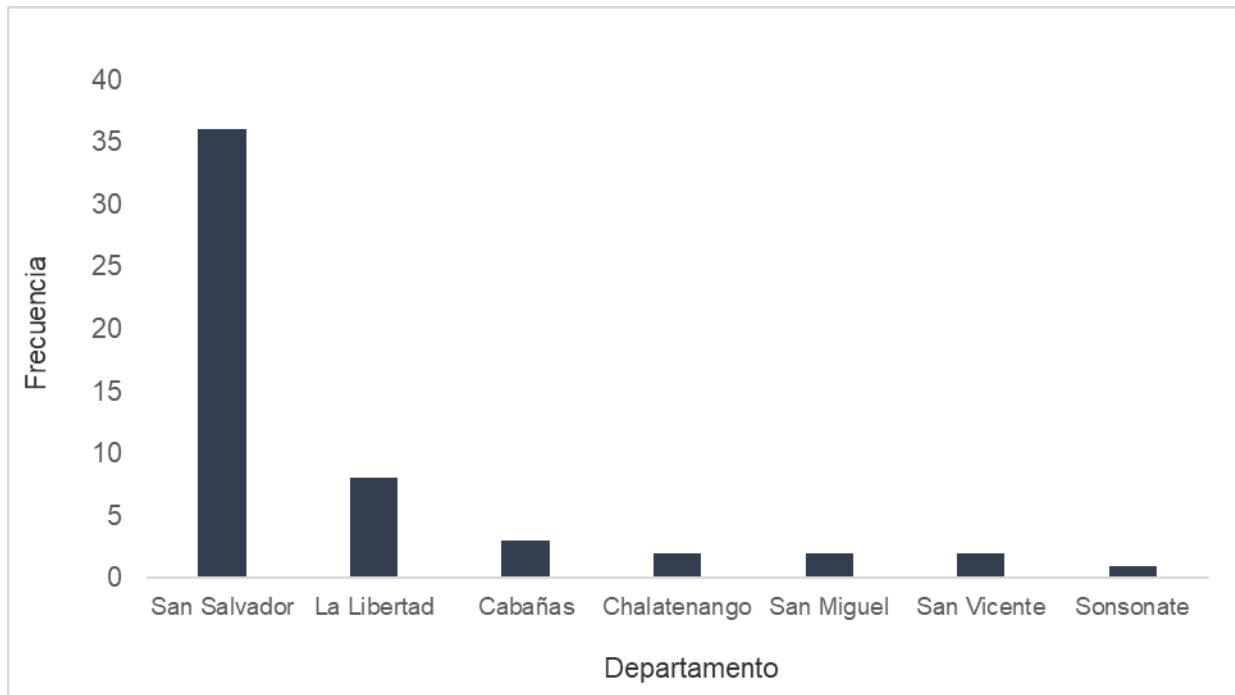
Fuente: Base de datos RAFA, CNFV 2016-2018

Se obtuvo una proporción de 1.3:1 del sexo M: F, representando el 57% El 29.6% de la población (16) corresponden al grupo mayor de 60 años (Gráfica 1). La media de edad fue de 48 años.

Las entidades con mayor reporte de casos fueron establecimientos del Minsal con 58%.

El departamento con mayor reporte fue San Salvador con 66% (36 casos), seguido de La Libertad con 14.8% (8 casos). (Gráfica 2). El 83.3% (45/54) fueron hospitalizados. Los casos graves fueron el 61% (31/54).

**Gráfico 2.** Casos de RAFA según procedencia por departamento, El Salvador, 2016-2018



Fuente: Base de datos RAFA, CNFV 2016-2018

**Tabla 1.** Casos de RAFA según evento reportado, El Salvador, 2016-2018

Evento reportado	Casos	%
Hepatitis inducida por fármacos	10	18.5
Eritema generalizado	6	11.1
Erupción alérgica	6	11.1
Ictericia	6	11.1
Prurito generalizado	5	9.3
Edema y eritema facial	4	7.4
Gastritis aguda	4	7.4
Rash en tronco	4	7.4
Urticaria	4	7.4
Eritema palmar	2	3.7
Escalofríos y fiebre	2	3.7
Alteración de las pruebas de función hepática	1	1.9
<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>100.00</b>

Fuente: Base de datos RAFA, CNFV 2016-2018

El evento con mayor reporte fue la Hepatitis con 18.5%, seguido del eritema generalizado, la erupción alérgica y la ictericia con el 11.1%. (Tabla1)

Los factores de riesgo fueron descritos solamente en el 29.6% (16) de los casos, siendo el más frecuente la Infección por VIH, seguido de la Diabetes Mellitus con 18% de los que reportan. (Tabla 2)

**Tabla 2.** Factores de riesgo para RAFA en pacientes con tuberculosis, El Salvador, 2016-2018

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Casos</b>	<b>%</b>
Infección por VIH	3	18.8
Diabetes mellitus	3	18.8
Hepatitis alcohólica	3	18.8
VIH avanzado	2	12.5
Hipertensión arterial	2	12.5
Lupus eritematoso	2	12.5
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1	6.3
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100.0</b>

Fuente: Base de datos RAFA, CNFV 2016-2018, Vigepes, Reporte nominal de casos.

**Tabla 3.** Prevalencia de RAFA en pacientes con tuberculosis, El Salvador, 2016-2018

<b>Año</b>	<b>Casos</b>	<b>Prevalencia (X 1000 casos)</b>
2016	2415	5.80
2017	3450	4.93
2018	3463	6.64
<b>Total</b>	<b>9328</b>	<b>5.79</b>

Fuente: Base de datos RAFA, CNFV 2016-2018, Vigepes, Reporte nominal de casos.

La prevalencia acumulada de RAFA en la población con tuberculosis para el periodo en estudio fue de 5.79 casos X 1000 pacientes con Tuberculosis. (Tabla 3).

## 9. Discusión

La Unión Europea (UE), en diciembre del 2008, coloca a las RAM como la quinta causa de muerte en Europa. Expone que el 5% de los ingresos a urgencias son debidos a RAM, estimando 145.000 millones de euros a los sistemas de salud y 197.000 muertes anuales por RAM en la UE (30). Este análisis de la vigilancia de RAM, solo es posible, si se sustenta en un sistema de información. Como se expone para los sistemas de vigilancia, “Los sistemas de notificación y eventos adversos están destinados a identificar los problemas frecuentes y establecer estrategias para evitar su ocurrencia nuevamente”. (31),

En concordancia con un estudio de la Revista Médica de la Universidad de Costa Rica (32), al contar con poca información, tal como el hallazgo reportado en el presente estudio; no es posible establecer intervenciones para la mejora del funcionamiento condicionado por la sub-notificación de casos. Dicho estudio, reportó además que, en las RAM, no hubo complicaciones fatales o no fue necesario el ingreso hospitalario, difiriendo de los datos reportados para el caso de los anti fímicos en nuestro país en donde la mayoría requirió manejo hospitalario.

Un estudio publicado por la Revistas Bolivianas (33), reportó el mayor porcentaje de RAFA en pacientes de 25-34 años; en contraste, se presentaron en el grupo mayor de 60 años. Reportamos, además; las graves con mayor notificación según la descripción del evento reportado. Esto difiere con el estudio realizado por Cochabamba, en donde el manejo fue a predominio ambulatorio. Este hallazgo podría corresponder a la notificación priorizada que realiza el personal a las formas graves en nuestro país.

Los grupos de riesgo con mayor reporte de RAFAS, fueron los casos de infección por VIH, hepatitis y diabetes mellitus, esta última con probabilidad de incremento dado la incidencia de la coinfección por tuberculosis que sobreviene actualmente. (34).

Datos similares de otros autores, reportan a la hepatotoxicidad como una de las reacciones adversa con mayor frecuencia, siendo esta causal de mayor morbimortalidad (30). Un estudio centroamericano (32) describe los síntomas, acompañantes a la reacción adversa por afectación de sistema, siendo los más frecuentes del metabolismo y nutrición y además los gastrointestinales; sin embargo, no considera la clasificación para los anti fímicos. Por ello; en muchos países se ha diferido la utilización de fármacos de primera a segunda línea para el manejo.



La investigación sobre la identificación de los factores de riesgo para la aparición de RAM, sigue siendo motivo de análisis.

La prevalencia de RAM mostró incremento en 2018, esto debido en parte a una mayor promoción del sistema de notificación. De allí la importancia de contar cada vez con más y mejores datos para realizar un análisis rico en información. Esta es la estrategia actualmente promovida a nivel país y de la región.

Diferentes estudios describen la incidencia de RAM en general en ambientes hospitalarios, considerando en ellos diversidad de medicamentos; exceptuando los antituberculosos o siendo tan pocos que son considerados en el grupo de otros medicamentos (8).

Datos de un estudio boliviano del 2005, refiere una incidencia acumulada de 0.8-1.6% de casos de RAFA en pacientes con TB (33), dato superior al reportado en este estudio donde la prevalencia se estimó de 0.49-0.66% y un acumulado de 0.58% en los casos de TB para el período.

En cuanto a las RAM graves, se describieron un 61%, en contraste con otros estudios en donde el 21% corresponden a esta severidad (33), esto es debido a contar con un mayor reporte o notificación de casos tanto leves como graves. Para nuestro caso, el hallazgo podría corresponder a una mayor notificación o considerarse solamente para las graves. Por tanto, es un dato que aún nos queda pendiente para evaluaciones posteriores.

En relación a la procedencia de los casos, la notificación fue a predominio del municipio de San Salvador, en el área urbana. Este dato es poco comparable con otros estudios en donde no se considera la procedencia de los casos y solo se limita a la descripción por sistema de afectación de todas las RAM sin especificar en el manejo de la TB.

Las limitantes encontradas incluyen la necesidad de mayor documentación de casos; ya que, debido a los escasos reportados anualmente, fue necesario incluir un periodo mayor que permitiera realizar un mejor análisis. Dicho periodo coincide con el fortalecimiento de la notificación de RAM como país.

La ausencia además de algunos datos en la base; como el antecedente médico que constituye un factor de riesgo para RAM, reduce la posibilidad de realizar conclusiones y/o recomendaciones que aporten para el funcionamiento del sistema y el manejo de las RAFA. Es conveniente, por tanto, la promoción de la notificación de los casos de RAM que permita contar con una base fortalecida para el análisis.

## 10. Conclusiones

- Los casos de RAFA reportados en el sistema CNFV, muestran una ligera tendencia al aumento, Siendo mayor en 2018. Los casos son mas frecuentes en el sexo masculino y en el mayor de 60 años. La mayor procedencia fue del departamento de San Salvador. La RAFA por evento más frecuente fue la hepatitis inducida por fármacos.
- La tasa de prevalencia de RAFA fue de 5.8 para los casos con Tuberculosis de todas las formas.
- De los factores de riesgo descritos, la Infección por VIH y la Diabetes mellitus son las más frecuentes.

## 11. Recomendaciones

- Fomentar el registro de las rafas que permita una mayor caracterización y descripción de datos.
- Seguimiento y monitoreo a las tasas de prevalencia de RAFA para establecer intervenciones oportunas
- Fortalecer el registro de los factores de riesgo en la hoja RAM que promuevan un mayor análisis

## 12-Bibliografía

1. OPS/OMS El Salvador - Día Mundial de la Tuberculosis [Internet]. [citado el 15 de septiembre de 2019]. Disponible en:  
[https://www.paho.org/els/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1088:dia-mundial-de-la-tuberculosis&Itemid=291](https://www.paho.org/els/index.php?option=com_content&view=article&id=1088:dia-mundial-de-la-tuberculosis&Itemid=291)
2. Gholami K, Kamali E, Hajiabdolbaghi M, Shalviri G. Evaluación de las reacciones adversas de los antituberculosos en pacientes hospitalizados. *Pharmacy Practice (Granada)*. septiembre de 2006;4(3):134–8.
3. Rodríguez JFG. Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso. *Galicia Clínica*. :8.
4. Salvador E. PLAN ESTRATÉGICO NACIONAL MULTISECTORIAL PARA EL CONTROL DE LA TUBERCULOSIS EN EL SALVADOR 2016-2020. :103.
5. Normas técnica para la prevención y control de la Tuberculosis, Ministerio de Salud, El Salvador, 2018
6. Bermejo MC, Clavera I, Michel de la Rosa FJ, Marín B. Epidemiología de la tuberculosis. *An Sist Sanit Navar*. 2007;30:07-19.
7. Farga V-C. Tuberculosis. Santiago de Chile: Mediterráneo; 2011.
8. Díaz Covarrubias-López TM, Laniado-Laborín R, Díaz Covarrubias-López TM, Laniado-Laborín R. Reacciones adversas a los fármacos antituberculosis en pacientes con esquemas mixtos. *Neumol Cir Tórax*. junio de 2016;75(2):149-54.
9. Rodríguez JFG. Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso. *Galicia Clínica*. :8. 5.

10. Control y eliminación de la tuberculosis en España: las estrategias para el siglo XXI. An Pediatría. 1 de enero de 2006;64(1):66-73.
11. Enfoque de riesgo en la tuberculosis [Internet]. [citado 19 de octubre de 2019]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75231998000100004&script=sci\\_arttext&tlng=en2](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75231998000100004&script=sci_arttext&tlng=en2).
12. Barrera L, Montoro E. Consideraciones sobre la implementación de nuevas herramientas diagnósticas en las redes de laboratorios de tuberculosis de Latinoamérica. Revista Cubana de Medicina Tropical. agosto de 2007;59(2):0-0.
13. Tratamiento de la tuberculosis según el diferente patrón de resistencias. Med Clínica. 13 de febrero de 2010;134(4):173-81.
14. Tipos de tuberculosis [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.unpa.edu.mx/~blopez/SoftwareEnfermeria/SE/sitios2012/tuberculosis/tipos%20de%20tuberculosis.html>
15. OPS/OMS El Salvador - Día Mundial de la Tuberculosis [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2019]. Disponible en: [https://www.paho.org/els/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1088:dia-mundial-de-la-tuberculosis&Itemid=29](https://www.paho.org/els/index.php?option=com_content&view=article&id=1088:dia-mundial-de-la-tuberculosis&Itemid=29)
16. Rodríguez JFG. Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso. Galicia Clínica. :8.
17. Merino-Plaza MJ, Carrera-Hueso FJ, Arribas-Bosco N, Martínez-Asensi A, Trull-Maravilla E, Fikri-Benbrahim N. Burnout in the staff of a chronic care hospital. Rev Saude Publica. 2016-2018; 52:45.
18. ManejoDeRafasYDRESS2X30.pdf [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/ManejoDeRafasYDRESS2X30.pdf>

19. ISONIAZIDA EN VADEMECUM [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/i023.htm>
20. Tratamiento de la tuberculosis según el diferente patrón de resistencias. *Med Clínica*. 13 de febrero de 2010;134(4):173-81.
21. Díaz Covarrubias-López TM, Laniado-Laborín R, Díaz Covarrubias-López TM, Laniado-Laborín R. Reacciones adversas a los fármacos antituberculosis en pacientes con esquemas mixtos. *Neumología y cirugía de tórax*. junio de 2016;75(2):149–54.
22. Enfoque de riesgo en la tuberculosis [Internet]. [citado 19 de octubre de 2019]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75231998000100004&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75231998000100004&script=sci_arttext&tlng=en)
23. García Ramos R, Lado Lado FL, Túnez Bastida V, Pérez Del Molino Bernal ML, Cabarcos Ortiz de Barrón A. Tratamiento actual de la tuberculosis. *An Med Interna*. febrero de 2003;20(2):43-52.
24. Peñuela-Epalza M, Vásquez-Beltrán M, Hernández-Tapia H, Collazos-Daza J, Yanes-Miranda Y. Factores asociados a la coinfección VIH/SIDA- tuberculosis. :16.
25. Laniado-Laborín R, Cabrales-Vargas N. Tratamiento acortado estrictamente supervisado: Estrategia necesaria, pero no suficiente para controlar la tuberculosis en Baja California, México. 2000;13(1):6.
26. Garzón MC, Angée DY, Llerena C, Orjuela DL, Victoria JE. Vigilancia de la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los fármacos antituberculosos, Colombia 2004-2005. *Biomédica*. 1 de septiembre de 2008;28(3):319.
27. Alvarez-Gordillo G del C, Alvarez-Gordillo JF, Dorantes-Jiménez JE, Halperin-Frisch D. Percepciones y prácticas relacionadas con la tuberculosis y la adherencia al tratamiento en Chiapas, México. *Salud Pública México*. noviembre de 2000;42:520-8.
28. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P, Méndez Valencia S, Mendoza Torres CP. *Metodología de la investigación*. México, D.F.: McGraw-Hill Education; 2014.

29. Manual\_Procedimientos\_investigaciones\_salud\_2017.pdf [Internet]. [citado 6 de septiembre de 2019]. Disponible en: [http://ins.salud.gob.sv/wp-content/uploads/2016-2018/02/Manual\\_Procedimientos\\_investigaciones\\_salud\\_2017.pdf](http://ins.salud.gob.sv/wp-content/uploads/2016-2018/02/Manual_Procedimientos_investigaciones_salud_2017.pdf)
30. Reacciones Adversas a Medicamentos y la importancia de notificarlas [Internet]. Colegio Oficial Farmacéuticos de Zaragoza. 2018 [citado 15 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://cofzaragoza.org/reacciones-adversas-a-medicamentos-y-la-importancia-de-notificarlas/>
31. Sistemas de registro y notificación de incidentes y eventos adversos, Ministerio de Sanidad y consumo, Secretaria técnica General, Madrid, 2014, (6): Pag 75-76
32. Revista Médica de la Universidad de Costa Rica. Volumen 2, número 1, artículo 5, marzo 2008. Revista en línea. Disponible en: [Http://Revista medica.ucr.ac](Http://Revista%20medica.ucr.ac).
33. López López Antonio, Hernández Coronado Patricia Elizabeth. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en hospitales de III nivel, Caja nacional de salud-Hospital Viedma abril 2002 a abril 2005. Rev. méd. (Cochabamba) [revista en la Internet]. 2007 Ago. [citado 2019 Oct 10] ; 18(28): 32-41. Disponible en: [http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2074-46092007002800006&lng=es](http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2074-46092007002800006&lng=es)
34. . Bolivia: Mamani-Poma Augusto. Reacción adversa a fármacos antituberculosos (RAFA). Una realidad en Bolivia. J. Selva Andina Res. Soc. [Internet]. 2018 [citado 2019 Oct 10] ; 9( 1 ): 62-63. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2072-92942018000100006&lng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2072-92942018000100006&lng=es).

# 13-Anexos

## Anexo 1. Hoja RAM (adverso)

<p><b>CN FV</b> CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA Ministerio de Salud Pública</p>	<b>FARMACOVIGILANCIA</b>	Código <b>FV-01-CNFV-HER02</b>
	<b>RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN</b>	Versión No. <b>03</b>
	<b>FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE RAM</b>	Página 1 de 3

Número de reporte: \_\_\_\_\_

**I. Reporte del evento**

Tipo del reporte:		Fecha de notificación:	
Forma que detecta el caso: Consulta espontánea <input type="checkbox"/> Búsqueda activa <input type="checkbox"/> Rumor <input checked="" type="checkbox"/> Noticia <input type="checkbox"/> Comentario <input type="checkbox"/> Reporte de estudio <input type="checkbox"/>			
Otro(explique):			
Tipo de evento: RAM <input type="checkbox"/> Falla terapéutica <input type="checkbox"/> Error de medicación <input type="checkbox"/> Falsificado/Fraudulento <input type="checkbox"/>			
Seriedad: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Razón de seriedad: Hospitalización <input type="checkbox"/> Amenaza de la vida <input type="checkbox"/> Anomalías Congénitas <input type="checkbox"/> Discapacidad <input type="checkbox"/> Muerte <input type="checkbox"/>			
Otra condición médica importante(explique):			

**II. Notificador**

Nombre completo:	Profesión:
Correo electrónico:	Teléfono:
Nombre del Establecimiento:	

**III. Información del Paciente**

Nombre y Apellido o iniciales:	Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Numero de Expediente clínico:	edad (años):
Departamento y municipio de residencia:	Peso: Kg.
	Embarazo Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	Semanas de embarazo:

**IV. Historia Clínica**

Fecha de detección/consulta:			
Paciente fue hospitalizado: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Fecha de ingreso y fecha de alta:			
Indicación de uso del medicamento (diagnostico):			
Antecedentes Clínicos relevantes:			
Exámenes de Laboratorio:			
Reacciones Adversas	Fecha de inicio	Fecha de finalización	Acción tomada ante la reacción:
			Medicamento retirado <input type="checkbox"/> Dosis aumentada <input type="checkbox"/>
			Dosis reducida <input type="checkbox"/> Dosis no modificada <input type="checkbox"/>
			Observación/seguimiento <input type="checkbox"/> Tratamiento terapéutico <input type="checkbox"/>
Resultado del manejo de la reacción: Recuperado sin secuelas    Recuperado con secuelas    No recuperado			
En proceso de recuperación    Fallecido    Se desconoce			
¿Desapareció la reacción adversa al suprimir el medicamento sospechoso? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>			
¿Reapareció la reacción al reiniciar el medicamento sospechoso? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>			

**V. Medicamento**


Nombre del Medicamento Sospechoso	Dosis diaria	Via de Administración	Fecha de inicio	Fecha de finalización
Medicamentos concomitantes:				

**Otros datos del medicamento sospechoso**

Nombre Genérico:	Concentración:
Forma Farmacéutica:	Presentación:
Nombre Comercial:	Lote:
Laboratorio Fabricante:	Vencimiento:
Registro Sanitario:	

Firma y sello del Notificador

## Anexo 1. Hoja RAM (reverso)

	FARMACOVIGILANCIA	Código FV-01-CNFV.HER02
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión No. 03
	FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE RAM	Página 2 de 3

**INSTRUCTIVO DE LLENADO DE LA HOJA DE NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA**

- Numero de reporte:** Identificación para uso exclusivo del Centro Nacional de Farmacovigilancia.

**I. REPORTE DEL EVENTO**

- Titulo del evento:** Colocar el nombre genérico o comercial del medicamento que se sospecha genero el evento, seguido de una plega (?) luego colocar la reacción adversa presentada por el paciente
- Fecha de Notificación:** Corresponde a la fecha en la que se reporta la sospecha de reacción adversa.
- Forma en que detecta el caso:** Elegir entre las opciones de consulta espontanea, búsqueda activa, rumor, noticia, comentario, reporte de estudio u otro donde deberá mencionar como se detectó el caso.
- Tipo de evento:** Elegir entre las opciones de RAM, Falla terapéutica, Error de medicación o Falsificado/fraudulento.
- Seriedad:** Elegir la opción de Sí o No; si es sí colocar la razón de seriedad.
- Razón de seriedad:** Elegir entre las opciones de Hospitalización, Amenaza de la vida, Anomalías, discapacidad, muerte, u otra condición médica importante que debe detallar.

**II. NOTIFICADOR**

- Nombre:** Anotar el nombre completo del profesional de salud que ha efectuado la notificación.
- Profesión:** Escribir el nombre de la profesión de la persona que reporta
- Correo electrónico:** Detallar la dirección de correo electrónico
- Teléfono:** Anotar el número de contacto (celular o fijo)
- Nombre del Establecimiento:** Detallar el nombre del establecimiento de salud en el cual se originó la notificación.
- Firma y sello del notificador:** En este espacio el notificador debe firmar y colocar el sello que lo identifica como profesional de salud inscrito en la junta de vigilancia respectiva.

**III. INFORMACIÓN DEL PACIENTE**

- Nombre y Apellido:** Colocar el nombre completo del paciente con sus apellidos, sino colocar solo iniciales.
- Sexo:** Elegir la opción M para masculino y F para femenino
- N° de expediente clínico:** Es el número de identificación del paciente
- Edad:** Colocar la edad en años cumplidos y si es niño menor de un año en meses
- Peso (Kg):** Anotar el peso del paciente en Kilogramos
- Embarazo:** Colocar sí o no, si es sí colocar semanas de embarazo.

**IV. HISTORIA CLÍNICA**

- Fecha de detección/consulta:** Anotar la fecha en que el paciente consulto o se detecta el caso
- Paciente fue hospitalizado:** Colocar sí o no, además de la fecha de ingreso y la fecha que es dado de alta. -
- Indicación de uso del medicamento (diagnóstico):** Anotar el motivo por el cual se le prescribió el medicamento al paciente.
- Antecedentes Clínicos relevante:** Colocar datos de la historia clínica en forma cronológica y que se considere relevante
- Exámenes de Laboratorio:** Especificar valores de los exámenes de laboratorio que puedan estar relacionados con la sospecha de reacción adversa.
- Reacciones Adversas:** Anotar los principales signos observados y síntomas reportados relacionados al medicamento sospechoso.
- Fecha de inicio:** Es cuando el paciente inició con los síntomas y/o signos de las reacciones adversas, anotar en números: el día, mes y año.
- Fecha de finalización:** Es cuando finalizaron los síntomas y/o signos de las reacciones adversas presentados en el paciente, anotar en números: el día, mes y año.
- Acción tomada ante la reacción:** Elegir entre las opciones (puede ser más de 1) medicamento retirado, Dosis aumentada, dosis reducida, dosis no modificada, observación/seguimiento o tratamiento terapéutico.
- Resultado del manejo de la reacción:** Elegir entre las opciones de Recuperado sin secuelas, Recuperado con secuelas, No recuperado, En proceso de recuperación, Fallecido o Se desconoce.
- Desapareció la reacción adversa al suprimir el medicamento sospechoso:** Colocar sí, no o no sabe.
- Reapareció la reacción al reiniciar el medicamento sospechoso:** Colocar sí, no o no sabe

**V. MEDICAMENTO**

- Nombre del medicamento sospechoso:** Anotar el nombre del medicamento sospechoso de causar la reacción adversa.
- Medicamentos concomitantes:** Colocar todos los medicamentos que el paciente está tomando (aparte del medicamento reportado con sospecha de RAM).
- Dosis Diaria:** Colocar la dosis diaria del medicamento sospechoso y concomitante administrado al paciente.
- Vía de administración:** Colocar la vía por medio de la cual se le administró el medicamento sospechoso y concomitante al paciente.
- Fecha de inicio:** Es cuando el paciente inició el tratamiento, anotar en números: el día, mes y año.
- Fecha de finalización:** Es cuando el paciente finalizó o suspendió el tratamiento, anotar en números: el día, mes y año.

	FARMACOVIGILANCIA	Código FV-01-CNFV.HER02
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión No. 03
	FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE RAM	Página 3 de 3

**OTROS DATOS DEL MEDICAMENTO SOSPECHOSO**

- Nombre Genérico:** Anotar el nombre del medicamento según denominación común internacional.
- Concentración:** Colocar mg (miligramos), g (gramos), mg/mL (miligramos/mililitro), U.I. (unidades internacionales), µg (microgramos), etc.
- Forma Farmacéutica:** Anotar según corresponda: tabletas, cápsulas, jarabe, suspensión oral, etc.
- Presentación:** Anotar la cantidad o volumen contenido según corresponda, ejemplo: frasco x 120ml, blíster x 10 tabletas, etc.
- Nombre comercial:** Escribir el nombre con el que se comercializa el medicamento.
- Lote:** Anotar la combinación de letras, números o símbolos que sirven para su identificación.
- Fabricante:** Detallar el nombre del Laboratorio que elabora el medicamento.
- Vencimiento:** Anotar la fecha de vencimiento del medicamento.
- Registro Sanitario:** Anotar el registro sanitario del medicamento.



## Anexo 2. Cronograma

Actividades programadas	Responsables	Julio				Agosto				Septiembre				Octubre				Noviembre				Diciembre			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Introducción al Diplomado; Aspectos Generales en Tuberculosis	Coordinadores de diplomado																								
Publicaciones Científicas/ lectura de artículos científicos	Coordinadores de diplomado  Equipo de investigación																								
Ética y Legislación/ diploma sobre Buenas Prácticas Clínicas	Coordinadores de diplomado  Equipo de investigación																								
Metodología de Investigación I II Y III/Búsqueda de Bibliografías e instalación de programa Zotero	Coordinadores de diplomado  Equipo de investigación																								
Perfil de investigación I II y III	Coordinadores de diplomado																								
Ejercicio de perfil de investigación	Equipo de investigación																								
Entrega de perfil de investigación	Equipo de investigación																								
Análisis de riesgo/ Operativización de Variables/ Entrega de solicitud de autorización	Coordinadores de diplomado  Equipo de investigación																								

de base de datos																			
Elaboración de protocolo de investigación/ elaboración de carta para comité de ética	Equipo de investigación																		
Revisión de trabajo con el método turnitin	Equipo de investigación																		
Entrega de protocolo de investigación	Equipo de investigación																		
Revisión de protocolo y validación por turnitin	Equipo de investigación  Asesores																		
Estadística aplicadas a la investigación/ base de datos de investigación	Equipo de investigación  coordinadores de diplomados																		
Tablas y graficas dinámicas/ calculo muestral	Equipo de investigación																		
Entrega de protocolo ya corregido/ presentación en power point	Equipo de investigación Coordinadores de diplomados  Nivel central ministerio de salud																		
Entrega de documentos para revisión a comité de Ética/ análisis de datos a	Comité de Ética																		



## Anexo 3. Presupuesto

RECURSOS		UNIDAD	PRESIO	CANTIDAD	TOTAL
<b>Recursos Humanos</b>	Medico epidemiológico	C/U	\$8.04	224 horas	\$1,800.96
	Licda. En Enfermería.	C/U	\$4.18	224 horas	\$936.32
	Licda. En Enfermería (ISSS)	C/U	\$4.19	224 horas	\$938.56
	Licda. En Laboratorio clínico (ISSS)	C/U	\$5.05	224 horas	\$1,131.20
	Tecga. En Enfermería	C/U	\$4.18	224 horas	\$938.32
<b>Recursos Materiales</b>	Cuaderno espiral	C/U	\$1.50	28 días	\$7.50
	Lapiceros	C/U	\$1.00	28 días	\$2.40
	marcadores	C/U	\$0.50	28 días	\$2.50
	Computadora personal	C/U	\$0.50	224 horas	\$112.00
	Celulares personales	C/U	\$1.05	28 días	\$147.00
	Internet	C/U	\$0.75	224 horas	\$168.00
	Transporte publico	C/U	\$2.00	28 días	\$224.00
	Comida	C/U	\$20.00	28 días	\$560.00
<b>Otros Insumos</b>	Agua/Luz	C/U	\$2.28	224 horas	\$63.84
	Papel de baño	C/U	\$3.00	4 rollos	\$84.00
	Poster Científico	C/U	\$15.00	1 día	\$15.00
	Varios	C/U	\$10.00	1 día	\$10.00
<b>TOTAL</b>					\$7,141.60

## Anexo 4. Fragmento base de datos casos RAFA, El Salvador, 2018-2019

#	Código Reporte	Título Reporte	Forma Detección	Tipo de evento	Fecha de notificación	Fecha de Ingreso al Sistema
3	69636ae25a	IRPE/Hepatitis	Consulta Espontánea	2018 RAM	11/07/2018	11-07-2018
4	2db6cee749	IRPE/Hepatitis	Consulta Espontánea	2018 RAM	05/07/2018	05-07-2018
5	8258f66b82	Antituberculoso combinado 4 drogas/ nauseas, vomito, icter	Consulta Espontánea	2018 RAM	15/02/2018	23-02-2018
6	528d77eebc	Antituberculoso combinado 4 drogas/Lesiones eritematosas	Consulta Espontánea	2018 RAM	15/02/2018	23-02-2018
7	6b6494977a	Antituberculoso combinado 4 drogas/Poceso febril intenso	Consulta Espontánea	2018 RAM	15/02/2018	24-02-2018
8	9490ca7a01	Isoniazida/ Rash generalizado	Consulta Espontánea	2018 RAM	15/02/2018	26-02-2018
9	0d5d889f60	Combinado antituberculoso 4 drogas/Rash	Consulta Espontánea	2018 RAM	20/06/2018	20-06-2018
10	2a7644ff9b	Isoniazida/ Hepatitis	Consulta Espontánea	2018 RAM	21/06/2018	21-06-2018
11	51eeb05322	Combinado para TB/Aumento de Enzimas Hepáticas posibles	Consulta Espontánea	2018 RAM	26/07/2018	26-07-2018
12	7bf3b24611	Combinado antituberculoso 4 drogas/Rash generalizado	Consulta Espontánea	2018 RAM	22/08/2018	23-08-2018
13	9925c9eb6b	Isoniacida combinada en tratamiento antifímico/Prurito y r	Consulta Espontánea	2018 RAM	02/10/2018	03-10-2018
20	f5fa333d38	Antituberculosos combinado 4 drogas/Ictericia	Consulta Espontánea	2017 RAM	15/12/2017	09-02-2018
21	87e20aae39	Antituberculoso combinado 4 drogas/ Rash, Prurito	Consulta Espontánea	2018 RAM	22/10/2018	22-10-2018
22	2db366dc55	Etambutol/dificultad de respirara y tragar, edema y eritem	Consulta Espontánea	2018 RAM	15/02/2018	23-02-2018
23	2db366dc55	Etambutol/dificultad de respirara y tragar, edema y eritem	Consulta Espontánea	2018 RAM	15/02/2018	23-02-2018
24	203f287dba	Antituberculoso combinado 4 drogas/Intolerancia a via oral	Consulta Espontánea	2018 RAM	15/02/2018	24-02-2018
26	016527d1c6	Antituberculoso combinado 4 drogas/ Exantema	Consulta Espontánea	2018 RAM	08/02/2018	14-02-2018

## Anexo 5.A Solicitud de información de Base de Datos

*Dr. Germy bender apoyo  
enviar a través de esta Gerencia*

San salvador, 9 de octubre 2019



*[Handwritten signature]*

Dr. Elmer Wilfredo Mendoza Rodríguez  
Gerente General de operaciones  
Ministerio de Salud

Por este medio nos dirigimos a usted, deseándole éxitos en sus labores diarias.

Actualmente se desarrolla el **Diplomado de Investigación con énfasis en tuberculosis**, en las instalaciones de la Universidad Dr. José Matías Delgado (UJMD), con participación de establecimientos del Ministerio de Salud (Minsal) y el Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS) con el apoyo del programa nacional de tuberculosis (PNTYER). En este, se realizan diferentes actividades con el objetivo de aportar al manejo y tratamiento de la tuberculosis.

Por tal motivo, nuestro equipo solicita el apoyo para el uso de bases de datos sobre reacciones adversas por antifímicos de pacientes en tratamiento de tuberculosis de todas las formas, reportadas por los servicios de salud del sistema Nacional de Salud y notificadas en el sistema del Centro Nacional de farmacovigilancia en los años 2016-2018.

Dicha información será utilizada para la realización de nuestra investigación de tipo descriptivo con el tema: **"Prevalencia de reacciones adversas por antifímicos en casos de tuberculosis de todas las formas, El Salvador 2016-2018"**

No omitimos manifestarle nuestro compromiso en el cumplimiento de los principios éticos y de los contemplados en el manual de procesos de investigación contemplados en el protocolo de investigación.

En espera de respuesta favorable.

Adjunto copia de protocolo de investigación y listado de integrantes del grupo investigador.

Nombre integrante	Establecimiento donde labora
Barahona Criollo, Silvia Verónica	Hospital Policlínico Zecamil (ISSS) ✓
Cubas Abrego, Fátima Guadalupe	UCSFE Ilobasco, Cabañas ✓
Henríquez de Rivas, Sonia Jeannette	Unidad Médica Apopa (ISSS) ✓
Muñoz Vides, Karla Margarita	Hospital Nacional "Nuestra Señora de Fátima", Cojutepeque ✓
Monge de Fernández, Ana Guadalupe	Hospital Nacional de Nueva Concepción, Chalatenango ✓

*Dr. Ayala  
Hoces  
Mota  
Filme Dr  
Mendoza  
Mendoza  
Mendoza*

Atte.

**Dra. Ana Guadalupe Monge de Fernández**  
DOCTOR EN MEDICINA  
J.V.P.M. No. 10580

*[Handwritten signature]*

Dra. Ana Guadalupe Monge de Fernández

Medico epidemiólogo HNNO/Participante del 3er diplomado investigación con énfasis en Tuberculosis



*[Handwritten signature]*

3499  
18 OCT 2019  
2:54/14

18 OCT 2019  
4:25 am

Anexo 5.B Solicitud de información de Base de Datos



MINISTERIO DE SALUD

2019-7110-676

MEMORÁNDUM

Para: Dr. Julio Solorzano  
Director de Tecnologías Sanitarias

De: Dr. Julio Garay Ramos  
Coordinador Programa Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias

entregar en CNFV y q' le firmen la copia



Fecha: 21 de octubre de 2019

Hago referencia a la nota enviada a la Gerencia General de Operaciones, por la Dra. Ana Guadalupe Monge de Fernández, Medico Epidemióloga del Hospital Nacional de Nueva Concepción, Chalatenango, quien es participante del Diplomado de Investigación con Énfasis en Tuberculosis desarrollado por MINSAL/Universidad Matías Delgado (anexa).

Ella y su equipo solicita autorización para el uso de las bases de datos sobre reacciones adversas por antifímicos en los pacientes con Tuberculosis reportadas por los servicios del Sistema Nacional de Salud y notificados al Centro Nacional de Farmacovigilancia en el periodo de 2016 – 2018, con el fin de realizar la investigación “Prevalencia de Reacciones Adversas por Antifímicos en casos de Tuberculosis de Todas las Formas, El Salvador 2016-2018”.

Por lo anterior, para que la Gerencia General de Operaciones pueda dar respuesta, le solicito su apoyo en brindar su opinión sobre la pertinencia de la autorización del uso de la información del sistema.

Sin otro particular, me suscribo cordialmente,



VB  
Dr. Garay Ramos

DIOS UNIÓN LIBERTAD

RECIBIDO

FECHA: 21 OCT 2019  
NOMBRE: Wilma  
HORA: 2:00 p.m.  
DIRECCIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA (MINSAL)

Calle Arce #827, San Salvador, El Salvador. Tel: 2591-7801  
[www.salud.gob.sv](http://www.salud.gob.sv)

Handwritten notes and stamps in the bottom left corner, including a date stamp '24/10/19' and initials 'dy'.

## Anexo 6. Autorización de uso de información de base de Datos



MINISTERIO  
DE SALUD

Nº 2019-CNFV-068

### MEMORANDUM

**PARA:** Dr. Julio Garay Ramos  
Coordinador Programa Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias

**DE:** Dr. Julio Solorzano  
Director de Tecnologías Sanitarias

**FECHA:** 28 de octubre de 2019

**ASUNTO:** Base de datos sobre Reacciones Adversas por Antifímicos en los pacientes con tuberculosis notificadas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia en el periodo de 2016-2018.



Reciba un cordial saludo,

A través del presente y haciendo referencia al Memorándum 2019-7110-676 en el que solicita información relacionada a la "prevalencia de reacciones adversas por Antifímicos" en casos de Tuberculosis de todas las formas El Salvador 2016-2018.

Al respecto le informo que vía correo electrónico se le envió toda la información a Dra. Ana Guadalupe Mongue de Fernández, médico epidemióloga del Hospital Nacional de Nueva Concepción, Chalatenango haciéndole referencia que únicamente puede utilizar la información relacionada a los medicamentos objeto de estudio de su investigación así como también que debe mantener la confidencialidad de la información ya que se trata de casos que se han analizado y discutido en el Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Así mismo, se le solicita a la brevedad posible comunicar a la Dra. Mongue de la importancia de venir a las instalaciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia para que pueda firmar el documento de confidencialidad que garantizará el resguardo de la información que se le ha proporcionado.

Atentamente,

VPalomo

OK!  
Dr. Ayala  
Atenció

Calle Arce #827, San Salvador, El Salvador. C.A. MINSAL- Dirección de Tecnologías Sanitarias  
Teléfonos (503) 2591-7346; Fax: 2205-7284; Conmutador PBX (503) 2591-7000  
[www.salud.gob.sv](http://www.salud.gob.sv)

28 OCT 2019

9:53p 1/1



**Anexo 7. Carta de confidencialidad de base de Datos**

	FARMACOVIGILANCIA	Código FV-02-CNFV.HER
	ANÁLISIS Y GESTIÓN DE LA INFORMACIÓN	Versión No. 01
	DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE CONFLICTO DE INTERESES Y CONFIDENCIALIDAD	Página 1 de 1.

**MINISTERIO DE SALUD  
CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA**

**Declaración de Ausencia de Conflictos de Intereses y Confidencialidad (ACIC)**

Durante el desempeño de su investigación; usted tendrá acceso a información privilegiada, propiedad del Centro Nacional de Farmacovigilancia. Por lo tanto, es perentorio que, bajo este acuerdo, usted se comprometa a tratar la información como confidencial (en adelante referida como "la información").

Yo, Alexa González Monje de Fernández, con Documento de Identidad No. 22547498-1, en mi calidad de (investigador):

evaluación de reacciones adversas por anti-fúngicos en la base de datos de todos los farmos, El Salvador 2016-2018

**ME COMPROMETO A:**

- No utilizar la información para ningún otro propósito que no sea el de desempeñar mis funciones, responsabilidades, competencias, obligaciones o propósitos para los cuales lo he solicitado
- No divulgar o suministrar la información a ninguna persona ajena, que no tenga una relación de trabajo o de confidencialidad con el mismo
- No comunicar o comentar las deliberaciones y resultados de las reuniones en las que participe, así como las recomendaciones resultantes para terceras partes, ya que cuando éstas deban ser comunicadas, se hará en el momento según los procedimientos establecidos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- A usar adecuada y correctamente la información y a desempeñar mis funciones, responsabilidades, competencias y obligaciones exclusivamente en mi capacidad como investigador y para los propósitos para los cuales he solicitado la información.
- No divulgar información relacionada a los pacientes, notificadores o información de las personas que están o indirectamente involucradas con los casos. Así también información de marcas o nombre de fabricante de medicamentos.
- Únicamente utilizar la información de los casos relacionados a la investigación que estoy realizando.

Al firmar este acuerdo, me comprometo a guardar la confidencialidad y confirmo que no tengo ningún conflicto de interés en relación a las partes involucradas, quienes pudieran:

- generar un interés comercial creado al obtener acceso a cualquier parte de la información referida anteriormente
- generar un interés creado en los resultados de las discusiones o deliberaciones llevadas a cabo, así como en las recomendaciones o apreciaciones sobre los productos o servicios involucrados
- generar cualquier otro tipo de interés, distinto a los propósitos de la investigación

En consecuencia, de lo anterior, acepto las disposiciones y condiciones expresadas, y me someto a las disposiciones derivadas por el incumplimiento de las mismas; para que así conste firmo el presente documento:

Firma:  Fecha: 31 OCT / 2019

## Anexo 7. Carta de aprobación de protocolo por comité de ética en salud

Institución: Ministerio de Salud de El Salvador.

ACTA N°: 06-2019

### ACTA DE EVALUACIÓN PROTOCOLO DE ESTUDIO EN SALUD N° CEI RSC 2019-04

En Región de Salud Central, a los cinco días del mes de noviembre del dos mil diecinueve, el *Comité de Ética de Investigación en Salud de la Región de Salud Central con asistencia de sus miembros permanentes*: Ricardo Nasif Arias Handal, presidente, miembro permanente, médico, Salvador Eduardo Vásquez Orantes, vicepresidente, miembro permanente, médico, Margarita Amalia Ardón Ochoa, secretaria, miembro permanente, abogada, Vicky Elizabeth Pérez Muñoz, vocal, miembro permanente, médico, Guadalupe del Rosario Monterrosa de Quezada, vocal, miembro permanente, licenciada en enfermería, han revisado los documentos presentados por:

Ana Guadalupe Monge de Fernández, (investigador principal), Silvia Verónica Barahona Criollo, Fátima Guadalupe Cubas Abrego, Sonia Jeannette Henríquez de Rivas y Karla Margarita Muñoz Vides, (equipo investigador), a saber:

Protocolo **“Prevalencia de reacciones adversas por antifímico en tuberculosis de todas las formas, El Salvador”**, versión 2. En español,

Ha considerado que el proyecto de investigación sin patrocinio, **no presenta reparos éticos**.

Los antecedentes curriculares del Investigador Principal garantizan la ejecución del estudio dentro de los marcos éticamente aceptables.

En consecuencia, el Comité de Ética de Investigación en Salud de la Región de Salud Central, da como resultado a dicho protocolo: **Aprobado sin restricciones**, por la mayoría de sus miembros.

Dr. Ricardo Nasif Arias Handal  
DOCTOR EN MEDICINA  
J.V.P.M. No. 11,667

Ricardo Nasif Arias Handal  
Presidente CEIS RSC




Margarita Amalia Ardón Ochoa  
Secretaría CEIS RSC

C/C

- Dra. Ana Guadalupe Monge y equipo investigador
- Secretaría C.E.I.S.

Anexo 8. Certificado de buenas prácticas de equipo investigador



Enabling research by sharing knowledge

---

Hereby Certifies that

**SONIA JEANNETTE  
HENRIQUEZ DE RIVAS**

has completed the e-learning course

**NORMAS DE BUENA  
PRÁCTICA CLÍNICA ICH E6  
(R2)**


with a score of

**89%**

on

**27/07/2019**

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions:



This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by TransCelerate BioPharma as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.

Global Health Training Centre  
globalhealthtrainingcentre.org/elearning  
Certificate Number d38734cc-9a23-424c-a668-579d18484d2b Version number 0



Enabling research by sharing knowledge

---

Hereby Certifies that

**SILVIA VERONICA BARAHONA  
CRIOLLO**

has completed the e-learning course

**ICH GOOD CLINICAL  
PRACTICE E6 (R2)**

with a score of

**89%**

on


**27/07/2019**

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions:



This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by TransCelerate BioPharma as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.

Global Health Training Centre  
globalhealthtrainingcentre.org/elearning  
Certificate Number 9dadab3a-5fa5-4c26-b6f1-5a9868c09a38 Version number 0



Enabling research by sharing knowledge

---

Hereby Certifies that

**FATIMA GUADALUPE CUBAS  
ABREGO**

has completed the e-learning course

**NORMAS DE BUENA  
PRÁCTICA CLÍNICA ICH E6  
(R2)**


with a score of

**100%**

on

**27/07/2019**

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions:



This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by TransCelerate BioPharma as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.

Global Health Training Centre  
globalhealthtrainingcentre.org/elearning  
Certificate Number 15390e79-2e1e-473a-9787-764c4294636d Version number 0



**NIDA Clinical Trials Network**

**Certificate of Completion**

---

is hereby granted to

**karla Margarita Munoz Vides**

to certify your completion of the six-hour required course on:

**GOOD CLINICAL PRACTICE**

MODULE:	STATUS:
Introduction	N/A
Institutional Review Boards	Passed
Informed Consent	Passed
Confidentiality & Privacy	Passed
Participant Safety & Adverse Events	Passed
Quality Assurance	Passed
The Research Protocol	Passed
Documentation & Record-Keeping	Passed
Research Misconduct	Passed
Roles & Responsibilities	Passed
Recruitment & Retention	Passed
Investigational New Drugs	Passed

**Course Completion Date: 28 July 2019**

**CTN Expiration Date: 28 July 2022**



Tracee Williams, Training Coordinator  
NIDA Clinical Coordinating Center

Good Clinical Practice, Version 5, effective 03-Mar-2017  
This training has been funded in whole or in part with Federal funds from the National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, under Contract No. HHSN2720120100020C.