

**EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL USO DEL TRATAMIENTO
FARMACOLÓGICO ANTITUBERCULOSO EN ADULTOS DE UN HOSPITAL DE
BOGOTA D.C**

AUTORES:

**DIEGO ANDRES CAMARGO PEÑA
MAURICIO ALEJANDRO GUTIÉRREZ CHAMBUETA
NICOLAS HENAO ALVAREZ
JUAN MANUEL RAMIREZ ANACONA
VIVIANA PAOLA ZAMUDIO CARREÑO**

ASESOR CIENTÍFICO:

Dr. JULIÁN SÁNCHEZ CASTILLO MD., MSc.

ASESOR DE ORIENTACIÓN:

**Dr. CARLOS ENRIQUE AWAD GARCÍA MD, MSC.
Dr. JAIME FERNANDO LAROTA HERNÁNDEZ MD, MSC.**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES U.D.C.A.
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA HUMANA
BOGOTÁ D.C
2.018**

Notas adicionales

Jurado No. 1

Jurado No. 2

Jurado No. 3

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación lo dedicamos a Dios por darnos fuerza en este proceso de obtener tan anhelada meta, a nuestros padres y familiares por habernos dado la base de una buena educación y sacrificio en estos años de estudio, gracias a ustedes hemos logrado llegar hasta aquí convirtiéndonos en lo que somos ahora.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (U.D.C.A.) por ser la institución de educación superior que permitió nuestra formación básica y profesional en el programa de medicina humana.

A la USS Santa Clara, referente nacional en neumología, por permitir que esta investigación se haya llevado a cabo en sus instalaciones.

Al Dr. Julián Sánchez Castillo, médico especialista en farmacología clínica por ser el asesor científico de este proyecto.

Al Dr. Carlos Enrique Awad García, médico especialista en medicina interna y neumología, funcionario de la USS Santa Clara y director del programa distrital de tuberculosis por ser el asesor de orientación de este proyecto.

Al Dr. Jaime Fernando Larrota Hernández, médico especialista en toxicología clínica, funcionario de la USS Santa Clara por ser el asesor de orientación de este proyecto.

CONTENIDO

1. DEDICATORIA	3
2. AGRADECIMIENTOS	4
3. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	5
4. ABREVIATURAS	7
5. RESUMEN	8
6. GLOSARIO	10
7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
8. JUSTIFICACIÓN	14
9. OBJETIVOS	
9.1 Objetivo general	15
9.2 Objetivos específicos	15
10. MARCO TEÓRICO	
10.1. Conceptos generales	16
10.2. Diagnóstico	
10.2.1. Sintomático respiratorio	17
10.2.2. Bacteriología	18
10.2.3. Radiología	18
10.2.4. Métodos moleculares: Genexpert MTB/RIF	18
10.3 Tratamiento	19
10.3.1. Tratamiento de casos nuevos	20
10.3.2. Tratamiento en niños	21
10.3.3. Tratamiento antiTB estandarizado para personas con VIH	22
10.3.4. Tratamiento de recaída y pérdidas del seguimiento	22
10.3.5. Tratamiento de fracasos, casos crónicos y drogorresistente	23
10.4 Reacciones Adversas a Medicamentos	25
11. METODOLOGÍA	
11.1 Tipo de estudio, población objeto y muestreo	35
11.2 Plan de recolección de datos	36
11.3 Plan de análisis	36
12. RESULTADOS, ANALISIS E INTERPRETACIÓN	42
13. DISCUSIÓN	48
14. CONCLUSIONES	49
15. CONSIDERACIONES ÉTICAS	50
16. REFERENCIAS	51

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Presentaciones de la tuberculosis.	17
Tabla 2. Esquema estandarizado para casos nuevos, incluidas personas con VIH, sin resistencia a medicamentos anti-TB.	19

Tabla 3. Esquema de tratamiento CATEGORÍA I: con uso de medicamentos en tabletas de dosis fija combinada en primera fase.	20
Tabla 4. Esquema de tratamiento CATEGORÍA I Pediátrico: con uso de medicamentos en tabletas de dosis fija combinada en primera fase.	21
Tabla 5. Medicamentos anti-TB de primera línea para el tratamiento en personas con VIH.	22
Tabla 6. Causas de mal tratamiento.	24
Tabla 7. Clasificación ABCDEF de Aronson y Edwards para reacciones adversas a medicamentos.	25
Tabla 8. Frecuencia de RAMs de Isoniazida.	26
Tabla 9. Frecuencia de RAMs de Rifampicina.	27
Tabla 10. Frecuencia de RAMs de Pirazinamida.	27
Tabla 11. Frecuencia de RAMs de Etambutol.	28
Tabla 12. Características farmacodinámicas y presentación de los medicamentos antituberculosos.	28
Tabla 13. Reacciones Adversas a Medicamentos más frecuentes con los agentes utilizados para el tratamiento antituberculoso.	31
Tabla 14. Clasificación de PRM según el tercer consenso de granada.	33
Tabla 15. Criterios de inclusión y exclusión utilizados para seleccionar la muestra de estudio.	35
Tabla 16. Algoritmo de Naranjo para determinar causalidad de reacciones adversas a medicamentos y su interpretación.	37
Tabla 17. Matriz de variables trabajo de investigación reacciones adversas de antituberculosos.	40

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Tabla de organización de datos de Excel.	38
Figura 2. Frecuencia de sexo.	43
Figura 3. Frecuencia de Tb según localización.	43
Figura 4. Reacciones Adversas a Medicamentos según frecuencia.	44
Figura 5. Frecuencia de Problemas Relacionados con Medicamentos.	44
Figura 6. Frecuencia de Problemas Relacionados con Medicamentos según su tipo.	45
Figura 7. Probabilidad de RAM según el algoritmo de Naranjo.	45
Figura 8. Frecuencia de concomitancia TB/VIH.	46
Figura 9. Frecuencia de concomitancia RAM/VIH y asociación estadística	46

ABREVIATURAS

PRM – Problema Relacionado con el Medicamento
SIVIGILA – Sistema de Vigilancia en Salud Pública
VIH – Virus de Inmunodeficiencia Humana
PRM: Problemas relacionados a medicamentos
RAMs – Reacciones Adversas a Medicamentos
TB – Tuberculosis
BAAR – Bacilos Acido-Alcohol Resistentes
OMS – Organización Mundial de la Salud
PT – Prueba de Tuberculina
ADA – Adenosindeaminasa
PAAF – Punción con Aguja Fina
PCR – Reacción en Cadena de la Polimerasa
SNC – Sistema Nervioso Central
SIDA – Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido
RHZE – Rifampicina + Isoniacida + Pirazinamida + Etambutol
RHZ – Rifampicina + Isoniacida + Pirazinamida
RH – Rifampicina + Isoniacida
PAOH - Forma protonada del Ácido pirazinoíco

EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL USO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ANTITUBERCULOSO EN ADULTOS DE UN HOSPITAL DE BOGOTA D.C

Camargo P. Diego A., Gutiérrez C. Mauricio A., Henao Á. Nicolás., Ramírez A. Juan M., Zamudio C. Viviana P.

RESUMEN

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa ubicada dentro de las 10 primeras causas de muerte en el mundo, para el 2.017 afectó cerca de 10 millones de personas globalmente: 5,8 millones de hombres, 3.2 millones de mujeres y 1.0 millón de niños, causando la muerte a 1.3 millones de personas en su mayoría en países de bajos recursos económicos. En Colombia se notificaron 14.480 casos de esta enfermedad durante el 2.017. De acuerdo con lo establecido en los objetivos del milenio, Colombia logró disminuir en un 50% la mortalidad y la incidencia de la tuberculosis en el 2.015, se espera que para el año 2.030 hayan menos de 10 casos por cada 100.000 habitantes, haciéndose necesario reducir la incidencia, la mortalidad, la letalidad de la enfermedad y los sobrecostos generados por ella, para esto adoptó la estrategia mundial Fin de la Tuberculosis mediante el plan “*Hacia el Fin de la Tuberculosis, 2.016 – 2.025*”, que se suma a los objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) para erradicar las epidemias de malaria, VIH y tuberculosis para el 2.030 (ODS). Lograr esta meta incluye el uso de medicamentos para el tratamiento de la infección latente y de la enfermedad. Es de conocimiento general dentro de la comunidad científica que el arsenal terapéutico que se emplea en la tuberculosis es un generador de efectos adversos, los cuales influyen en la adherencia a los esquemas utilizados para su administración y por ello repercuten en la falla terapéutica y en el control de la enfermedad.

El objetivo de estudio es determinar cuáles fueron los eventos adversos más frecuentes, esto incluye reacciones adversas prevenibles, no prevenibles y los problemas relacionados con los medicamentos del tratamiento antituberculoso en un Hospital de Bogotá D.C. durante el periodo de Enero - Diciembre de 2.017 con el fin de construir un perfil fármaco-epidemiológico basado en historias clínicas y en la tarjeta de tratamiento de tuberculosis del ministerio de salud y protección social, que permita evaluar si la prevalencia de los eventos adversos están relacionados con la no adherencia del tratamiento.

Palabras clave: Tuberculosis, Fármacos Antituberculosos, Reacciones adversas, Esquemas de tratamiento, RAFAS.

ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH THE USE OF TUBERCULOSIS PHARMACOLOGICAL TREATMENT IN ADULTS IN A HOSPITAL OF BOGOTA D.C

Camargo P. Diego A., Gutiérrez C. Mauricio A., Henao Á. Nicolás., Ramírez A. Juan M., Zamudio C. Viviana P.

ABSTRACT

Tuberculosis is an infectious disease located within the 10 leading causes of death in the world, in 2.017 affected about 10 million people globally: 5.8 million men, 3.2 million women and 1.0 million children, causing the death to 1.3 million people mostly in countries with low economic resources. In Colombia, 14.480 cases of this disease were reported during 2.017. According to the objectives of the millennium, Colombia managed to reduce mortality and the incidence of tuberculosis by 50% in 2.015, it is expected that by the year 2.030 there will be less than 10 cases per 100.000 inhabitants, making it necessary to reduce the incidence, mortality, lethality of the disease and the cost overruns generated by it, for this adopted the global strategy End of Tuberculosis through the plan "Towards the End of Tuberculosis, 2.016 - 2.025", which adds to the objectives of Sustainable Development (ODS) to eradicate the epidemics of malaria, HIV and tuberculosis by 2.030 (ODS). Achieving this goal includes the use of medications for the treatment of latent infection and disease. It is general knowledge within the scientific community that the therapeutic arsenal used in tuberculosis is a generator of adverse effects, which influence the adherence to the schemes used for its administration and therefore have an impact on the therapeutic failure and the control of the disease. The objective of the study is to determine which were the most frequent adverse events, this includes preventable, non-preventable adverse reactions and the problems related to antituberculosis treatment drugs in a Hospital of Bogotá D.C. during the period of January - December of 2.017 with the purpose of constructing an epidemiological drug profile based on clinical histories and on the tuberculosis treatment card of the Ministry of Health and Social Protection, which allows to evaluate if the prevalence of adverse events are related with the non-adherence of the treatment.

Key words: Tuberculosis, Antitubercular drugs, Adverse reactions, Treatment schemes, RAFAS.

GLOSARIO

EVENTO ADVERSO: hace referencia al resultado clínico que es adverso al esperado y debido a error ya sea durante el diagnóstico, tratamiento o cuidado del paciente y no al curso natural de la enfermedad o a condiciones propias del mismo. Sin embargo, es de gran importancia que se aclare este término debido a que en su contextualización se ha empleado erróneamente; especialmente en el contexto de y el ámbito de la salud, el termino error hace referencia al proceso mientras que el evento adverso hace referencia al resultado.¹

EVENTO ADVERSO A MEDICAMENTO: se refiere a cualquier episodio medico el cual resulta infortunado, que puede presentar durante el tratamiento con un medicamento, sin embargo, no presenta relación causal directa con ese tratamiento, aun así, exista coincidencia temporal.²

REACCIÓN ADVERSA: Cualquier respuesta a un medicamento que sea perjudicial y no deseada, la cual se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función³. Un evento adverso se diferencia de una reacción o efecto adverso en que no presupone causalidad.⁴

PROBLEMA RELACIONADO CON EL MEDICAMENTO (PRM): se refiere a aquellas situaciones que en medio del proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación; dentro de las cuales podemos nombrar las siguientes: - Administración errónea del medicamento. - Características personales. - Conservación inadecuada. - Contraindicación. - Dosis, pauta o duración inadecuadas. - Duplicidad. - Errores en la dispensación. - Errores en la prescripción. - Incumplimiento de la terapia. - Interacciones medicamentosas. - Otros problemas de salud que afectan el tratamiento. - Probabilidad de efectos adversos. - Problema de salud insuficientemente tratado., los cuales fueron descritos por el tercer consenso de Granda.²

FARMACOVIGILANCIA: es la ciencia que se encarga de recopilar, monitorear, investigar, valorar la causalidad y evaluar la información que proporcionan tanto los profesionales de la salud como los pacientes acerca de los efectos adversos de los medicamentos, productos biológicos y herbolarios, así como aquellos empleados en medicina tradicional, buscando identificar información nueva relacionada con las reacciones adversas y prevenir el daño en los pacientes.⁵ Según la organización mundial de la salud se define la farmacovigilancia no solo como una ciencia sino también como un conjunto de actividades que relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos.⁶

FARMACOVIGILANCIA PASIVA: se define también como una farmacovigilancia de carácter espontaneo; que consiste específicamente en la identificación de las reacciones adversas, las cuales son sospechosas y que se pueden relacionar con

el empleo de determinados de un fármaco, por parte de un personal de salud y posterior reporte a una organización que se encarga de centralizar la información.⁶

FARMACOVIGILANCIA ACTIVA: también denominada farmacovigilancia intensiva; la cual se centra en la recolección sistemática y detallada de información, sobre todos aquellos efectos perjudiciales que al emplearse un fármaco se puede suponer que están relacionados con su implementación; este tipo de farmacovigilancia la podemos dividir en dos tipos una que se centra en el medicamento directamente y otra que se centra en el paciente y tu comportamiento durante el tiempo mientras que se le es administrado el fármaco.⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa que afecta anualmente a cerca de 9 millones de personas en el mundo⁷ y más del 95% de las muertes por ocurren en países de ingresos bajos y medianos.⁸ En Colombia en 2.016 fueron reportados al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) 13.626 casos de tuberculosis, de esta cifra, 2.147 correspondieron a coinfección con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y la incidencia registrada fue de 27,9 casos por cada 100.000 habitantes. De acuerdo con lo establecido en los objetivos del milenio, Colombia logró disminuir en un 50% la mortalidad y la incidencia de la tuberculosis en 2.015 y se espera que para el año 2.030 hayan menos de 10 casos por cada 100.000 habitantes, haciéndose necesario reducir en 50% la incidencia frente al 2.015; reducir en 75 % la mortalidad; reducir a menos del 5% la letalidad de la enfermedad; y reducir en 60% los sobrecostos causados por ella,⁹ conociendo que el gasto anual que el gobierno invierte en medicamentos de primera y segunda línea supera los 2.400 millones.¹⁰

Una de las herramientas más importantes para cumplir los objetivos establecidos es el uso de un tratamiento normatizado, por el programa nacional de tuberculosis que incluye el esquema tetraconjugado durante la primera fase, biconjugado durante la segunda fase del tratamiento y el esquema para el tratamiento de infección latente. Estos esquemas anteriormente mencionados comprenden un arsenal de medicamentos que tienen un margen terapéutico estrecho, es decir requieren una monitorización estricta para mantenerlos dentro de una concentración sérica que no sea tóxica y genere efectos adversos -aquellos problemas médicos inesperados que suceden durante el tratamiento con un medicamento u otra terapia, denominados en farmacología clínica como eventos adversos a medicamentos los cuales se pueden presentar como Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs)- o como problemas relacionados a los medicamentos (PRM)-. Sin embargo, lograr esta tarea puede ser complejo y de ahí que sean medicamentos frecuentemente reportados por los sistemas de farmacovigilancia como generadores de tales eventos inesperados. Aunque en el país no se encuentran bien descritas estadísticas que ayuden a describir el comportamiento de las RAMs o de las PRM, está bien documentado que los antituberculosos pueden producir con frecuencia efectos secundarios que en ocasiones son potencialmente graves, pueden llevar a morbilidad, incluso riesgo de mortalidad, incremento de los costos del tratamiento y pueden ser la causa más importante de abandono terapéutico por parte de los pacientes,¹¹ es decir renunciar a la administración del medicamento antes de completar el tiempo estipulado para lograr el efecto deseado que es la erradicación del agente patógeno.

Las causas que frecuentemente se asocian al abandono son las barreras de acceso al servicio de salud y los efectos adversos de los medicamentos.²³ En Colombia aún no se han determinado con exactitud las reacciones adversas que implican el

abandono terapéutico, tampoco cuáles son las más frecuentes dentro de los esquemas de tratamiento por ello se ha formulado la siguiente pregunta como eje central de investigación: ¿cuáles son eventos adversos más prevalentes asociados al tratamiento antituberculoso en un Hospital de Bogotá D.C. durante el periodo de Enero - Diciembre del 2017?

JUSTIFICACIÓN

En Colombia la tuberculosis representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Es considerado un problema de salud pública que requiere un análisis con enfoque de determinación social que permita generar intervenciones efectivas para su control y tratamiento,¹² lo que hace necesario que el estado actual de la enfermedad sea investigado con profundidad, especialmente desde el punto de vista farmacoepidemiológico ya que la información existente al respecto es reducida y limitada puesto que no todas las poblaciones poseen las mismas características. Aun así, un estudio realizado en tres ciudades de Colombia -Pereira, Manizales y Armenia- sobre la efectividad del tratamiento antituberculoso en el 2.013,²² evidenció que dentro de las primeras causas de fracaso del tratamiento antituberculoso se encuentran la falta de adherencia al tratamiento y el aumento de la resistencia a los antimicrobianos, sin embargo, no se contempla que las razones anteriormente mencionadas pueden ser secundarias a la presencia de RAMs. Teniendo en cuenta el contexto descrito, esta investigación cuyo objetivo es identificar las reacciones adversas más frecuentes del tratamiento antituberculoso en un hospital público de la ciudad de Bogotá, es viable desde el punto de vista académico y económico ya que quiere, no solo demostrar cual es la prevalencia de los eventos adversos con el tratamiento como se mencionó anteriormente sino también demostrar si hay alguna relación en que los eventos adversos generen pérdida en el seguimiento de la enfermedad, que como se sabe tiene alto seguimiento por su relevancia al nivel de salud pública.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Identificar los eventos adversos a medicamentos ya sean reacciones adversas o problemas relacionados a medicamentos más frecuentes del tratamiento antituberculoso en un Hospital de Bogotá D.C. durante el periodo de Enero – Diciembre de 2.017.

Objetivos específicos:

1. Clasificar y analizar las reacciones adversas de los fármacos antituberculosos en el tratamiento de tuberculosis en función de la frecuencia según registros clínicos del Unidad Santa Clara, subred centro oriente durante el periodo de Enero – Diciembre de 2.017.
2. Distinguir y analizar los problemas relacionados a medicamentos del tratamiento antituberculoso en función de la frecuencia según registros clínicos del Unidad Santa Clara, subred centro oriente durante el periodo de Enero – Diciembre de 2.017.
3. Calcular la prevalencia de eventos adversos a antituberculosos e indicar si existe relación entre la infección por VIH y un mayor riesgo de desarrollo de RAMs por medicamentos antituberculosos en pacientes tratados por tuberculosis en la Unidad Santa Clara, Subred centro oriente durante el periodo de enero a diciembre 2.017
4. evaluar la prevalencia de toxicidad hepática mediante e seguimiento de marcadores enzimáticos antes y después del tratamiento anti - tuberculoso en pacientes que están recibiendo fármacos antituberculosos dentro de la Unidad Santa Clara, Subred centro oriente durante el periodo de enero a diciembre 2.017

MARCO TEÓRICO

Para el desarrollo de este estudio se realizó una búsqueda sistemática en distintas bases de datos y revistas electrónicas tales como ELSILVER, MEDLINE, CLINICALKEY, ACCESS MEDICINE, PROQUEST, NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE entre otras; teniendo en cuenta criterios de inclusión como el año de publicación; los artículos relacionados con el tema de este estudio que hayan sido publicados desde el año 2.010 hasta el año 2.017 fueron los que se utilizaron como referencias científicas. Adicionalmente la búsqueda se realizó utilizando palabras claves tales como reacciones adversas, tratamiento, antituberculosos y tuberculosis principalmente. Para complementar la información y las bases científicas de este estudio también nos referimos a la literatura de farmacológica clínica en libros de texto como “*Fundamentos de farmacología en terapéutica sexta edición, del autor Carlos A. Isaza*” y “*Farmacología humana sexta edición del autor Jesús Flórez*. A partir de lo anterior se abarcará lo siguiente en el marco teórico: La definición de tuberculosis, los agentes que producen los diferentes tipos de esta patología, se dará explicación de los diferentes métodos de diagnósticos y los esquemas de tratamiento farmacológico para esta enfermedad, farmacovigilancia, definición de reacción adversa a medicamento y la enumeración de reacciones adversas por medicamento ya descritas en la literatura.

Conceptos generales

El término bacilo tuberculoso designa de dos especies de la familia *Mycobacteriaceae*, orden *actinomycetales*: *mycobacterium tuberculosis* y *mycobacterium bovis* que son las más frecuentes en el denominado complejo tuberculosis, el cual abarca además *M. africanum* y *M. canettii*, responsables de casos esporádicos de la enfermedad. Es característica de *M. tuberculosis* la complejidad de su envoltura celular externa, que es esencial en la relación que establece el microorganismo con el sistema inmune de su hospedero. Los principales componentes de su envoltura son lípidos, carbohidratos y proteínas, actúan como antígenos y elementos estructurales y algunos de ellos son secretados al medio donde el microorganismo crece.¹³

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa causada por el bacilo de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*), que se encuentra generalmente en el pulmón, y puede afectar otros órganos. Es una enfermedad que se puede contagiar de persona a persona por inhalación de aerosoles contaminados por el bacilo, que han sido eliminados por los individuos enfermos al toser, hablar o estornudar.¹⁴ Las partículas mayores de 5-10 μm son filtradas en la nariz pero las menores de 5 μm evitan las barreras mecánicas del tracto respiratorio y pueden penetrar y depositarse en los alvéolos pulmonares; estas partículas pequeñas pueden llevar de 1-5 bacilos, número suficiente para establecer una infección y además pueden permanecer en el aire en ambientes cerrados, y ser infecciosas aun después de que el paciente

haya dejado el recinto.¹³ La tuberculosis se clasifica en TB pulmonar y TB extrapulmonar (tabla 1) según la localización del órgano afectado.

Tabla 1. Presentaciones de la tuberculosis

Presentación	Características
Tuberculosis pulmonar	Es la más frecuente y la más contagiosa de las formas de tuberculosis, representa alrededor del 80 al 85% del total de los casos. Se manifiesta con tos seca o productiva, expectoración con o sin hemoptisis, dolor torácico y síntomas generales: anorexia, astenia, adinamia, sudoración nocturna, pérdida de peso y a veces fiebre prolongada. ¹⁴ La tos, aunque es poco específica para el diagnóstico, tiene suma importancia si se aplica el concepto del sintomático respiratorio, que se define como cualquier persona con tos por más de 15 días y a quien se le realiza la búsqueda del bacilo tuberculoso en tres muestras de esputo. ¹⁵
Tuberculosis extrapulmonar	La tuberculosis extrapulmonar se define, utilizando los criterios de clasificación de la OMS, como a aquella infección producida por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> que afecta a tejidos y órganos fuera del parénquima pulmonar. Representan el 20-25% de los casos de enfermedad tuberculosa. ¹⁵ Los órganos extrapulmonares, se infectan inmediatamente después de la primoinfección, cuando los bacilos al pasar a los ganglios linfáticos y a la corriente sanguínea pueden localizarse en la parte superior de los pulmones, pleura, meninges, diáfisis de huesos largos y ganglios, pero en general ningún órgano es indemne a esta siembra precoz. ¹⁷

Diagnóstico

Sintomático respiratorio

Se debe de sospechar tuberculosis cuando el paciente presenta tos con o sin expectoración por más de 15 días o si presenta los siguientes síntomas y signos: pérdida de peso y apetito, fiebre, sudoración nocturna.

Para confirmar que la persona tiene tuberculosis se debe realizar el examen de baciloscopia técnica rápida que puede confirmar en un 70%-80% de la enfermedad. Se encuentran otras técnicas que nos pueden ayudar a confirmar el diagnóstico de tuberculosis.

Bacteriología

El examen bacilosκόpico directo de la expectoración (esputo), es la técnica de confirmación más práctica, sencilla y rápida, y puede confirmar entre el 70% y el 80% de los casos de tuberculosis.

El cultivo es la técnica de mayor sensibilidad, pero requiere más tiempo, es más compleja y costosa. Por estas razones, es conveniente solicitar cultivo sólo en las siguientes situaciones:

- Baciloscopia es reiteradamente negativa, continúan los síntomas y hay imágenes radiológicas sospechosas de tuberculosis.
- Sospecha de tuberculosis extrapulmonar, ya que en general son lesiones con pocos bacilos.
- En niños con sospecha clínica y epidemiológica de tuberculosis, e imágenes radiológicas compatibles.
- En inmunodeprimidos, especialmente personas infectadas con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), ya que suelen hacer tuberculosis atípicas, con escaso número de bacilos.
- En personas con antecedentes de tratamiento antituberculoso, para hacer pruebas de sensibilidad a las drogas antituberculosas.¹⁴

Radiología

Es poco específica, pero nos ayuda con el diagnóstico de tuberculosis, en radiología la tuberculosis se puede ver en patrones como: infiltrados, nódulos, cavidades, fibrosis y retracciones.

Es necesario solicitar radiografía de tórax siempre que:

- La baciloscopia sea reiteradamente negativa y no haya otro diagnóstico probable.
- El paciente se trate por otro diagnóstico y haya mala evolución del tratamiento.
- En niños con sospecha clínica o epidemiológica de tuberculosis.¹⁴

Métodos moleculares: Genexpert MTB/RIF

Se introdujo en el año 2010 la cual integra la extracción de ADN, amplificación genómica por PCR en tiempo real, detección semicuantitativa e identificación de resistencia a rifampicina por mutaciones en el gen *rpoB*. Esto permite un diagnóstico rápido, al ofrecer resultados en menos de 3 h y con riesgo mínimo de contaminación por ser un sistema cerrado. A partir del 2013 la OMS la recomienda como una alternativa para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en adultos y en niños.

Tratamiento

Las bases farmacológicas del tratamiento antituberculoso, están muy bien fundamentada: asociación de múltiples fármacos, terapia administrada en 2 fases cumpliendo con el esquema utilizado tanto en programas mundiales como locales en el que la primera fase sea tetraconjugada y la segunda fase sea biconjugada, la duración del tratamiento será de 6 meses a 9 meses en algunas situaciones particulares, garantizar adherencia al tratamiento, el tratamiento empleado será igual sin importar si la infección es pulmonar o extrapulmonar, se dará una única dosis matinal, se debe realizar seguimiento estricto de las RAFAS y eventos adversos en general, y se dará especial manejo en enfermedad hepática, renal o VIH-SIDA.

Teniendo en cuenta los anteriores fundamentos el tratamiento farmacológico de tuberculosis, incluye 4 cuatro fármacos los cuales se encuentran conjugados en 1 sola forma farmacéutica, en este caso 1 tableta el cual se administra en dos fases.

La administración del tratamiento se realiza supervisando estrictamente la toma de medicamentos y está a cargo del personal de enfermería, promotoras y agentes comunitarios capacitados. La respectiva Administradora (EPS), debe facilitar el mecanismo para que el paciente reciba su Tratamiento Acortado Supervisado cerca a su casa o a su sitio de trabajo, con lo cual se disminuye el riesgo de pérdida o abandono. 26

En la actualidad se dispone en Colombia de los siguientes medicamentos para el tratamiento conocidos internacionalmente por sus siglas: Isoniazida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), y Etambutol (E).

Para los casos nuevos, incluidas personas con VIH, sin resistencia a medicamentos anti-TB, el esquema estandarizado es:

Tabla 2. Esquema para casos nuevos, incluidas personas con VIH, sin resistencia a medicamentos antiTB

Medicamento (abreviatura)	Mecanismo de acción	Potencia	Dosis diaria recomendada (mg / kg peso)	
			Promedio (rango)	Dosis máxima (mg)
Isoniacida (H)	Bactericida	Alta	5 (4-6)	300
Rifampicina (R)	Bactericida	Alta	10 (8-12)	600
Pirazinamida (Z)	Bactericida	Baja	25 (20-30)	-

Etambutol (E)	Bacteriostático	Baja	15 (15-20)	-
---------------	-----------------	------	-------------	---

Modificado por los autores, tomado de: Ministerio de la Protección Social República de Colombia. (s.f.). Guía de Atención Integral de la Tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar. Recuperado 15 octubre, 2018, de <http://www.vesaliuspharma.com/index.php/descargas/item/guia-de-tratamiento-contra-la-tuberculosis-colombia>

Tratamiento de casos nuevos:

Caso nuevo: paciente que nunca recibió tratamiento antituberculoso o sólo lo recibió por menos de cuatro semanas.

Los casos nuevos BAAR (+), BAAR (-) con cultivo sembrado y extrapulmonares, serán tratados de acuerdo con el esquema Categoría I que se define a continuación:

A todo paciente desnutrido, diabético o VIH positivo se le debe suministrar piridoxina (Vitamina B6) durante la fase intensiva (primera fase).

Tabla 3. Esquema de tratamiento CATEGORÍA I: con uso de medicamentos en tabletas de dosis fija combinada en primera fase.

Peso en Kilogramos (Kg)	Primera Fase 2 meses/48 dosis Diaria	Segunda Fase 4 meses (Tres veces por Semana)	
	Número de tableta combinada RHZE 150 mg + 75 mg + 400 mg + 275 mg	Isoniazida (H) Tableta H- 100 mg	Asociación Rifampicina + Isoniazida (R300 – 150 mg)
30 – 37 kg	2		2
38 – 54 kg	3	2	2
55 - 70 kg	4	3	2
71 o mas	5	5	2

Modificado por los autores, tomado de Ministerio de la Protección Social República de Colombia. (s.f.). Guía de Atención Integral de la Tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar. Recuperado 15 octubre, 2018, de <http://www.vesaliuspharma.com/index.php/descargas/item/guia-de-tratamiento-contra-la-tuberculosis-colombia>

Tratamiento en niños:

Para el tratamiento de niños con TB se debe tener en cuenta: (a) el sitio de la enfermedad; (b) severidad de la enfermedad; y (c) en caso de tener un contacto con TB conocer los medicamentos que recibió y la condición de egreso (curado o fracaso).²⁶

La tuberculosis del niño, a diferencia del adulto, tiene una escasa población bacilar que la hace muy poco propicia para seleccionar mutantes naturales resistentes, lo que significa que con solo 3 fármacos bactericidas: Isoniazida, Rifampicina y Pirazinamida, se puede controlar la enfermedad, evitando así el uso de un cuarto medicamento como el Etambutol, con riesgo potencial de neuritis óptica y de difícil control en menores. De acuerdo con lo anterior el esquema a usar en niños es el siguiente:

Tabla 4. Esquema de tratamiento CATEGORÍA I Pediátrico: con uso de medicamentos en tabletas de dosis fija combinada en primera fase.

Peso en Kilogramos (Kg)	Primera Fase 2 meses/48 dosis Diaria	Segunda Fase 4 meses (Tres veces por Semana)	
	Numero de tableta combinada RHZ 150 mg + 75 mg + 400 mg	Isoniazida (H) tabletas 100 mg	Rifampicina (R) Jarabe al 2% 20 mg/cc
Menores de 10 kg	½ tableta	10 mg / kg / dosis Si se prepara Isoniazida en formula extemporánea administrar: 1cc / kg de peso / dosis	0.5 cc por cada kg de peso / dosis
11 a 19 kg	1 tableta		
20 a 29 kg	2 tabletas		

Modificado por los autores, tomado de Ministerio de la Protección Social República de Colombia. (s.f.). Guía de Atención Integral de la Tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar. Recuperado 15 octubre, 2018, de <http://www.vesaliuspharma.com/index.php/descargas/item/guia-de-tratamiento-contra-la-tuberculosis-colombia>

Tratamiento anti-TB estandarizado para personas con VIH:

Es de recalcar que para el tratamiento estándar para los pacientes con o sin VIH que tengas infección por tuberculosis es exactamente igual como ya se mencionó anteriormente, sin embargo, con las nuevas recomendaciones se recomienda que el tratamiento en estos pacientes en particular sea con un intervalo de administración diario y no trisemanal.

Tabla 5. Medicamentos anti-TB de primera línea para tratamiento en personas con VIH

Peso en Kilogramos (Kg)	Primera Fase 2 meses/48 dosis Diaria	Segunda Fase 4 meses (Tres veces por Semana)
	Número de tableta combinada RHZ 60 mg + 30 mg + 150 mg	Número tableta combinada RH 60 mg + 60 mg
< 7 kg	1	1
8 – 9 kg	1.5	1.5
10 – 14 kg	2	2
15 – 19 kg	3	3
20 – 24 kg	4	4
25 – 29 kg	5	5

Modificado por los autores tomado de Ministerio de la Protección Social República de Colombia. (s.f.). Guía de Atención Integral de la Tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar. Recuperado 15 octubre, 2018, de <http://www.vesaliuspharma.com/index.php/descargas/item/guia-de-tratamiento-contra-la-tuberculosis-colombia>

Tratamiento de recaídas y pérdida del seguimiento:

Recaída: Paciente previamente tratado para tuberculosis quien ha sido declarado curado o con tratamiento completado y es diagnosticado nuevamente con tuberculosis bacteriológicamente positivo (baciloscopia o cultivo).

Reingreso por pérdida del seguimiento: Paciente que regresa al tratamiento después de haberlo interrumpido durante un mes o más.

En los pacientes que reingresan posterior pérdida del seguimiento de un tratamiento CATEGORÍA I, se debe hacer lo siguiente:

En caso de tener BK de esputo negativa y haber recibido 4 o más meses de tratamiento regular se deja en observación sin medicamento alguno; si ha recibido menos de 4 meses y no tiene signos clínicos de enfermedad activa o tiene BK negativo; se le debe reiniciar el esquema de tratamiento categoría I.26

Tratamiento de fracasos, casos crónicos y drogorresistente:

Fracaso: todo paciente con baciloscopia de esputo positiva al final del cuarto mes de tratamiento categoría I, caso en el cual se solicita cultivo y pruebas de susceptibilidad en caso de que no se haya realizado al finalizar el segundo mes de tratamiento. O es el paciente que venía siendo tratado con el esquema categoría II y se le demuestra durante el tratamiento polirresistencia o multirresistencia, en cuyo caso se egresar de la cohorte de categoría II como fracasos a esquema categoría II

CASO CRÓNICO: Paciente que sigue presentando o vuelve a presentar baciloscopia positiva tras haber terminado un régimen de retratamiento supervisado.

- Paciente que venía siendo tratado con el esquema categoría II y presenta BK positiva al finalizar el cuarto mes de retratamiento (fracaso a esquema categoría II).

Cualquier paciente diagnosticado con tuberculosis crónica o tuberculosis drogorresistente que necesite medicamentos de segunda línea entra en la categoría IV de tratamiento de la OMS y necesitará tratamiento y seguimiento por personal calificado para el manejo de dichos pacientes.

La fármaco-resistencia antituberculosa se clasifica según las siguientes tres definiciones:

- **Monoresistencia confirmada:** la tuberculosis de aquellos enfermos en los que se confirma que las cepas infectantes de *M. tuberculosis* son resistentes *in Vitro* a un medicamento antituberculoso de primera línea.
- **Polirresistencia confirmada:** La tuberculosis de aquellos enfermos en los que se confirma que las cepas infectantes de *M. tuberculosis* so resistentes *in Vitro* a más de un medicamento antituberculoso de primera línea distinto de la Isoniazida y de la Rifampicina.
- **TB-MDR confirmada:** La tuberculosis de aquellos enfermos en los que se confirma que las cepas infectantes de *M. tuberculosis* son resistentes *in Vitro*, como mínimo, a la Isoniazida y a la Rifampicina.

Aunque las causas de la Multidrogorresistencia (MDR) son microbiológicas, clínicas y programáticas, este es un fenómeno producido por el hombre. Un régimen inadecuado o mal administrado del tratamiento hace que una cepa drogo-resistente llegue a ser dominante en un paciente infectado con TB. Algunas causas de este mal tratamiento son:

Tabla 6. Potenciales de mal tratamiento.

SERVICIO DE SALUD: Inadecuado régimen de tratamiento	MEDICAMENTOS: Inadecuado abastecimiento y/o calidad	PACIENTES: Ingesta inadecuada del tratamiento
Implementación inapropiada de las guías	Mala calidad	Inadecuada adherencia al esquema (Pobre DOTS/TAS)
Incumplimiento de las guías	No disponibilidad de ciertas drogas (ausencia de stock o interrupción en la entrega y distribución)	Falta de información
Pobre capacitación en programas de tuberculosis o	Malas condiciones de almacenamiento	Falta de dinero (cuando el tratamiento esté sujeto a cobro)
Ausencia de monitoreo del tratamiento	Dosificación o combinaciones erróneas	Falta de transporte
Programas de control de TB mal organizados o sin financiamiento	***	Efectos adversos
***	***	Barreras sociales
***	***	Mala absorción
***	***	Desórdenes relacionados con el consumo de sustancias psicoactivas

Modificado por los autores tomado de Ministerio de la Protección Social República de Colombia. (s.f.). Guía de Atención Integral de la Tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar. Recuperado 15 octubre, 2018, de <http://www.vesaliuspharma.com/index.php/descargas/item/guia-de-tratamiento-contra-la-tuberculosis-colombia>

Reacciones Adversas a Medicamentos

Según la definición de la Organización Mundial de la Salud, “efecto adverso a medicamentos” es “cualquier respuesta a un medicamento que sea perjudicial e

involuntaria, y que se presente a las dosis utilizadas normalmente en el ser humano como profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades o para la modificación de una función fisiológica, sin embargo, el término Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) implica una posible relación causal^{19, 20}.

Existen diferentes clasificaciones para las RAMs, una de las más importantes y utilizadas es la Clasificación ABCDEF de Aronson y Edwards, la cual organiza en seis categorías las reacciones adversas a medicamentos según su factor desencadenante (tabla 9).

Tabla 7. Clasificación ABCDEF de Aronson y Edwards para reacciones adversas a medicamentos.

Clasificación ABCDEF de Aronson y Edwards (2000)		
Tipo de reacción	Nombre abreviado	Características
A: Relacionada con la dosis	<i>Augmented</i> (aumentada)	Común Relacionada con el efecto farmacológico del medicamento Predecible Baja mortalidad
B: No relacionada con la dosis	<i>Bizarre</i> (extraño)	Rara No relacionada con el efecto farmacológico del medicamento No predecible Alta mortalidad
C: Relacionada con el tiempo y la dosis	<i>Continuous</i> (crónico)	Rara Relacionada con la dosis acumulada
D: Relacionada con el tiempo	<i>Delayed</i> (demorada)	Rara Generalmente relacionada con la dosis Tiene lugar aparentemente algún tiempo después del uso del medicamento
E: Suspensión del medicamento	<i>Ending of use</i> (final del tratamiento)	Rara Ocurre al poco tiempo de la suspensión del medicamento

F: Fracaso inesperado del tratamiento	<i>Failure</i> (fallo)	Común Relacionado con la dosis Con frecuencia causado por interacciones farmacológicas
---------------------------------------	------------------------	--

Fuente: Herrera, R., & Alesso, L. (2012). Farmacovigilancia, hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos. Córdoba: Raquel Herrera Comoglio Ediciones, 34-35.

Teniendo en cuenta los objetivos de este proyecto hemos realizado una serie de tablas (tabla de la 10 a la13) en donde se plasma en frecuencia de presentación las reacciones adversas de aquellos fármacos utilizados en el tratamiento de la infección latente o de la enfermedad, basados en la literatura previamente descrita.

Tabla 8. Frecuencia de Rams de Isoniazida

FRECUENCIA DE RAMS DE ISONIAZIDA			
FRECUENTE ≥ 5 POR 100	COMÚN $\geq 1 -5$ POR 100	INFRECUENTE $>$ $= 1$ POR 1000	RARA < 1 POR 1000
ELEVACION DE ENZIMAS HEPATICAS		HEPATITIS, NEUROPATIA PERIFERICA, FIEBRE POR DROGA	CONVULSIONES, AMNESIA, PELAGRA, ANEMIA, PSICOSIS, LUPUS ERITEMATOS, ANEMIA HEMOLITICA, AGRANULOCITOSIS , APLASIA ERITROCITARIA PURA, ALOPECIA, ASMA, DERMATITIS

Modificado por los autores, tomado de H. L. Rieder. Union, International Tuberculosis, Against Disease, Lung. Interventions for Tuberculosis Control and Elimination Interventions for Tuberculosis Control and Elimination. Página 16 (2002).

Tabla 9. Frecuencia de Rams de Rifampicina

FRECUENCIA DE RAMS DE RIFAMPICINA			
FRECUENTE >= 5 POR 100	COMÚN ≥ 1 -5 POR 100	INFRECUENTE >= 1 POR 1000	RARA < 1 POR 1000
ELEVACION BENIGNA DE LAS BILIRRUBINAS DURANTE EL TRATAMIENTO, COLORACION NARANJA DE ORINA Y LAGRIMAS, FIEBRE POR EL MEDICAMENTO, ELEVACION DE TRANSAMINASAS.		HEPATITIS, PRURITO, SINDROME GRIPAL, FIEBRE POR MEDICAMENTO	NEFRITIS INTERSTICIAL, GLOMERULONEFRITIS, FALLA RENAL, NECROSIS TOXICA EPIDERMICA, OLIGOMENORREA, AMENORREA, SHOCK ANAFILACTICO, NEUTROPENIA, LEUCOPENIA, ANEMIA HEMOLITICA, COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA, COLITIS EOSINOFILICA, LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO, MIOPATIA

Modificado por los autores, tomado de H. L. Rieder. Union, International Tuberculosis, Against Disease, Lung. Interventions for Tuberculosis Control and Elimination Interventions for Tuberculosis Control and Elimination. Página 32 (2002).

Tabla 10. Frecuencia de Rams de Pirazinamida

FRECUENCIA DE RAMS PIRAZINAMIDA			
FRECUENTE >= 5 POR 100	FRECUENTE >= 5 POR 100	INFRECUENTE >= 1 POR 1000	RARA < 1 POR 1000
ARTRALGIAS	NAUSEAS	HEPATITIS, RASH, NAUSEAS	ANEMIA SIDEROBLASTICA, LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO, CONVULSIONES, FOTODERMATITIS

Modificado por los autores, tomado de H. L. Rieder. Union, International Tuberculosis, Against Disease, Lung. Interventions for Tuberculosis Control and Elimination Interventions for Tuberculosis Control and Elimination. Página 37 (2002).

Tabla 11. Frecuencia de Rams de Etambutol

FRECUENCIA DE RAMS ETAMBUTOL			
FRECUENTE >= 5 POR 100	FRECUENTE >= 5 POR 100	INFRECUENTE > = 1 POR 1000	RARA < 1 POR 1000
		<p>NEURITIS RETROBULBAR, TOXICIDAD OCULAR PERIAXIAL</p>	<p>ANEMIA APLASICA, NEUMONIA EOSINOFILICA, TROMBOCITOPENIA, HIPERURICEMIA</p>

Modificado por los autores, tomado de H. L. Rieder. Union, International Tuberculosis, Against Disease, Lung. Interventions for Tuberculosis Control and Elimination Interventions for Tuberculosis Control and Elimination. Página 40 (2002).

El tratamiento de la tuberculosis comprende diferentes medicamentos que varían en sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas (tabla 2), con RAMs bien documentadas descritas en las tablas anteriores.

Tabla 12. Características farmacodinámicas y presentación de los medicamentos antituberculosos

Características farmacodinámicas y presentación de los medicamentos antituberculosos		
Fármaco	Mecanismo de acción	Presentación
Isoniazida	<p>Penetra al bacilo en difusión pasiva y es activado por una catalasa llamada KaTG, convirtiéndolo en un radical que interactúa con NAD y NADPH, produciendo más isómeros que inhiben la actividad de la reductasa inhA y de la síntesis de</p>	<p>Tabletas asociadas a RHZE RHZ y RH. Tabletas de 100 y 300 mg. Suspensión oral de 10 mg/ml.</p>

	ácido micólico, elemento esencial de la pared bacteriana, lo que lleva a la muerte del bacilo.	
Rifamicinas: Rifampicina, Rifapentina, Rifabutina	Penetra la bacteria de modo que son dependiente, se une a la subunidad β de la polimerasa RNA que depende del DNA formando un complejo fármaco-enzima, esta unión suprime la formación de cadenas en la síntesis de RNA.	Rifabutina: Cápsulas por 150 mg. Rifapentina: Cápsulas por 150 mg. Rifampicina: Tabletas asociadas a RHZE: 150 + 75 + 400 + 275 mg; RHZ: 150 + 75 + 400 mg; RH: 300 + 150 mg. Solución oral al 2% en frasco por 120 ml.
Pirazinamida	Pese a que aún no se conoce el mecanismo de acción, existen tres propuestas: a) inhibición de la sintetasa tipo I de ácidos grasos que lleva a una interferencia de la síntesis de ácidos micólicos, b) disminución del pH intracelular y c), inhibición del transporte de la membrana a causa de POAH.	Tabletas asociadas a RHZE y RHZ. Tabletas por 500 mg.
Etambutol	Inhibición de la arabinosil transferasa III, lo que impide la transferencia de arabinosa en la biosíntesis de arabinolactano, que a su vez interrumpe el ensamble de la pared celular de la micobacteria.	Tabletas asociadas con RHZE. Tabletas por 400 mg.

Estreptomicina	Interfieren en la síntesis de	Solución inyectable por 1 gr.
	proteínas al causar una lectura errónea del mRNA, tras su unión a la subunidad 30s del ribosoma.	

Fuente: modificado por los autores, tomado de : Isaza M C. Fundamentos de farmacología en terapéutica. [Bogotá]: Editorial Médica CELSUS; 2014.

Tabla 13. Reacciones Adversas a Medicamentos más frecuentes con los agentes utilizados para el tratamiento antituberculoso.

Nombre del articulo	No. Muestra	Hombres	Mujeres	No. De pacientes que presentaron RAMs	No. de RAMs	Hepatitis	Estreñimiento	Elevación de Transaminasas	Hiperglicemia	Cefalea	Neuropatía periférica	Disuria	Erupción cutánea	Diarrea	Elevación de ácido úrico	Anomalías de la visión	Pt prolongada	Ictericia	Nauseas	vomito	Prurito	Gastritis
Evaluación de las reacciones adversas de los antituberculosos en pacientes hospitalizados	83	Na	Na	44	81	21	14	9	7	7	5	4	4	3	3	2	2	Na	Na	na	Na	Na
Reacciones adversas a fármacos antituberculosos de primera y segunda línea en el Hospital de apoyo de Camaná de julio 17 a julio del 2012	126	36	32	68	193	Na	Na	Na	Na	26	Na	Na	42	3	Na	Na	Na	2	36	34	20	19
Reacciones a fármacos en tuberculosis multiresistente	121	39	82	54	67	12	Na	Na	Na	Na	Na	Na	10	Na	Na	1	Na	Na	Na	na	na	na
Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso	1296	762	534	466	Na	Na	Na	42	Na	Na	Na	Na	84	Na	9	Na	Na	Na	Na	na	na	na
Detección de reacciones adversas y posibles interacciones medicamentosas en pacientes con tuberculosis.	37	12	25	19	27	1	Na	1	Na	1	Na	Na	1	3	Na	1	Na	Na	8	4	na	2
Total	1663	849	673	651	368	34	14	52	7	34	5	4	141	9	12	4	2	2	44	38	20	21
Porcentaje %		51,05	40,47	39,15	22,13	2,04	0,84	3,13	0,42	2,04	0,30	0,24	8,48	0,54	0,72	0,24	0,12	0,12	2,65	2,29	1,20	1,26
Nombre del articulo	Prurito	Gastritis	Mareos	Anorexia	Dolor abdominal	Depresión	Irritabilidad	Excitación psicomotriz	Parestesias	Trastorno Vestibular	Digestivas	Biliopatía	Tendinitis	Hipotiroidismo	Convulsiones	Trastorno psiquiátrico	Otalgia	Tromboembolismo Pulmonar	Amenorrea			
Evaluación de las reacciones adversas de los antituberculosos en pacientes hospitalizados	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na			
reacciones adversas a fármacos antituberculosos de primera y	20	19	3	2	1	1	1	1	1	1	na	na	Na	na	na	Na	na	na	na			

segunda línea en el Hospital de apoyo de Camaná de julio 17 a julio del 2012																			
Reacciones a fármacos en tuberculosis multiresistente	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	23	11	4	2	1	3	na	na	na
Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	49	na	Na	na	na	na	na	na	na
Detección de reacciones adversas y posibles interacciones medicamentosas en pacientes con tuberculosis	na	2	1	na	na	na	na	na	na	na	1	na	Na	na	na	na	1	1	1
Total	20	21	4	2	1	1	1	1	1	1	73	11	4	2	1	3	1	1	1
Porcentaje %	1,20	1,26	0,24	0,12	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	4,39	0,66	0,24	0,12	0,06	0,18	0,06	0,06	0,06

En las anteriores tablas se realiza un paralelo de diferentes estudios comparando las prevalencias de reacciones adversas a tratamientos antituberculosos obtenidos en cada uno de ellos, donde se evidencia en la agrupación los eventos presentados la reacciones adversas más prevalente con este tipo de tratamiento en un ranking son; erupciones cutáneas con un 8,5%; las que se agrupan dentro de las RAM's digestivas con 4,4% sin tener en cuenta que en algunos estudios discriminan por aparte cada reacción adversa digestiva lo cual aumentaría la prevalencia de estas y elevación de transaminasas con un 3,1%.

Por otro lado es de gran importancia no solamente enfocarse en la posibilidad de desarrollar eventos adversos de tipo RAMs, sino también se deben considerar aquellos problemas relacionados con la medicación, los cuales efectivamente pueden afectar de forma infructuosa al paciente, el cual está bajo tratamiento farmacológico, aun así este no tenga una relación causal directa con el mismo, como lo define el tercer consenso de granada de fármaco vigilancia; el cual se enfoca esencialmente en este tipo de problemas, además como se menciona al inicio del proyecto enlista este arquetipo de evento en distintas clases como causas principales de resultados negativos asociados a la medicación; el cual se define como *“resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos”*²³, los cuales se pueden clasificar según la necesidad, efectividad y la seguridad del medicamento.

Tabla 14. Clasificación de PRM según el tercer consenso de granada.

Necesidad

PRM 1: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de no recibir una medicación que necesita.

PRM 2: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de recibir un medicamento que no necesita

Efectividad

PRM 3: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad no cuantitativa de la medicación.

PRM 4: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad cuantitativa de la medicación.

Seguridad

PRM 5: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.

PRM 6: El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Fuente: Grupo de Investigación en atención farmacéutica (Cts-131). Universidad de Granada (España) Grupo de investigación en farmacología (Cts-164). Universidad de Granada (España) Fundación Pharmaceutical Care España Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (Sefac). (2007, Mayo 17). Tercer Consenso de granada sobre problemas relacionados con medicamentos.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio, población objeto y muestreo

Se realizó un estudio descriptivo de tipo retrospectivo de registros médicos, con la posibilidad de caracterizar la distribución de los eventos adversos con el uso de tratamiento antituberculoso en este caso la prevalencia de eventos adversos ya sean RAMs o problemas relacionados con la formulación.

El estudio tuvo como población objeto los pacientes con diagnóstico de tuberculosis ya sea la enfermedad como tal o la infección latente, confirmado y que se encontraron o recibieron el tratamiento antituberculoso en el Unidad Santa Clara, subred centro oriente de Bogotá D.C. durante el periodo de enero a diciembre de 2017; para ello se tuvo en cuenta las definiciones de RAMs y problemas relacionados con la medicación, mencionados en este manuscrito anteriormente.

Se revisó el historial médico de los pacientes para la detección de posibles RAMs o PRM, descartando las manifestaciones clínicas que los pacientes pudieron presentar por enfermedades concomitantes como la cirrosis hepática o la hepatitis crónica, las cuales por sí mismas podrían generar eventos similares a los medicamentos antituberculosos como el aumento de las transaminasas, entre otros. Además se revisaron conjuntamente los reportes de farmacovigilancia que sobre los fármacos que se utilizaron durante el tratamiento; es de importancia resaltar que se tomaron en cuenta todos aquellos pacientes que estuvieron bajo tratamiento antituberculoso sin importar que los esquemas terapéuticos hayan o no sido terminados en su totalidad, también se tuvo en cuenta criterios socio-demográficos, clínicos y las comorbilidades como criterios de inclusión para el estudio (tabla 15).

Tabla 15. Criterios de inclusión y exclusión utilizados para seleccionar la muestra de estudio.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Mayores de 18 años de edad	Pacientes en embarazo
Pacientes en tratamiento antituberculoso en el periodo entre enero y diciembre del 2017 y con diagnóstico de Tuberculosis	Cirrosis hepática diagnosticada previamente
Tener registro de historia clínica en el Hospital Santa Clara	

Como mencionó anteriormente, la realización de este estudio es de tipo descriptivo retrospectivo, por lo tanto, para poder realizarlo, dentro de los conceptos epidemiológicos, este tipo de estudios no requiere de por sí el cálculo preciso de una muestra de la población, en base a esto podemos obtenerla a conveniencia: permite seleccionar aquellos casos accesibles que acepten ser incluidos. Esto, fundamentado en la conveniente accesibilidad y proximidad de los sujetos para el o los investigadores (OTZEN, T. & MANTEROLA C. Técnicas de muestreo sobre una población a estudio. Int. J. Morphol., 35(1):227-232, 2017).

Plan de recolección de datos

1. Fase de campo
 - Visita al Unidad Santa Clara, para autorización por parte de comité de ética, investigación y científico para el desarrollo del trabajo
 - Visitas al Unidad Santa Clara, subred centro oriente para recolección de la información de las variables de interés de las historias clínicas y la prescripción de pacientes ambulatorios y hospitalizados con diagnóstico y tratamiento para tuberculosis.
 - Reuniones con el grupo de investigación, incluyendo tutor para revisar y analizar la información recolectada.
2. Se utilizaron dos tablas diseñadas en formato de Excel en la primera se tabularon las reacciones adversas en las categorías según el esquema y dentro de ellas el código de paciente, posteriormente se desarrolló un conteo de efectos adversos y se tabularon en una segunda tabla cuantificando estos y por medio de la sumatorias se obtendrán totales para el posterior análisis.

Plan de análisis

1. Organizar los eventos adversos ya sean RAMs o PRM del tratamiento antituberculoso en función de la frecuencia según reportes del Unidad Santa Clara, subred centro oriente durante el periodo de Enero – Diciembre de 2017.

Se realizó una tabulación de todas las reacciones adversas y se hizo una sumatoria de estas por clasificación individual para identificar y ordenar desde la de mayor frecuencia a la de menor frecuencia.

2. Establecer el medicamento que más se relaciona de manera causal con la generación de reacciones adversas en el Hospital Santa Clara, durante el periodo de Enero – Junio de 2017.

Para a determinación de este tipo de causalidad específica para las RAMs, se usó una herramienta ya validada y utilizada en el campo de la farmacovigilancia en Colombia y en sí en todo el mundo, consistente en el empleo del *algoritmo de naranjo*, previamente es fundamental aclarar sin importar el algoritmo de causalidad ya sea el de *naranjo* o el descrito por la *Food and Drug Administration (FDA)*, se deben aplicar los criterios de causalidad de Austin

Bradford-Hill los cuales se aplican en epidemiología: *Fuerza- Consistencia – Especificidad – Temporalidad - Gradiente – Biológico – Plausibilidad – Coherencia – Evidencia experimental – Analogía*. Se realizará de dicha manera dentro del proyecto con la finalidad de poder clasificar la causalidad dentro de las siguientes categorías:¹¹

- Definitiva
- Probable
- Posible
- Imposible
- Condicional/ no clasificada
- No evaluable

Tabla 16. Algoritmo de Naranjo para determinar causalidad de reacciones adversas a medicamentos y su interpretación

Pregunta	Si	No se		Puntaje	sabe
		No	No		
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	1	0	0	0	
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	2	-	1	0	
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	1	0	0	0	
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	2	-	1	0	
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-	2	1	0	
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	1	0	0	0	
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	1	0	0	0	
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	1	0	0	0	
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	1	0	0	0	
				Total	
Interpretación					Puntaje
Segura					>9

Probable			5 – 8
Posible			1 – 4
Improbable			0

Fuente: Organización Mundial de la salud. Comités de farmacoterapia Guía práctica. Ginebra, Suiza.: centro para la gestión de los productos farmacéuticos; 2004 p. 77.

Posterior a la recolección de datos obtenidos y a la organización de las RAMs que se evidencien en cada historia clínica, se identificó la cantidad de reacciones adversas, problemas relacionados con la medicación y cuál de los medicamentos formulados fue el que generó el mayor número de estas, la herramienta primordial en la que organizaremos los datos será hojas de cálculo de EXCEL como ya se explicó anteriormente, debido a la facilidad de organización de la información, con los datos que se reunieron con estas dos variables medicamento vs mayor número de RAMs o PRM, se tabularon en gráficas de barras o pasteles porcentuales las cuales permitirán una esquematización de datos de manera dinámica y entendible no solo para nosotros como desarrolladores de este proyecto sino para los lectores del estudio.

3. Calcular la prevalencia de eventos adversos a antituberculosos e indicar si existe relación entre la infección por VIH y un mayor riesgo de desarrollo de RAMs por medicamentos antituberculosos en pacientes tratados por tuberculosis en la Unidad Santa Clara, Subred centro oriente durante el periodo de enero a diciembre 2.017.

Figura 1. Tabla de organización de datos de Excel (la tabla de organización de datos se anexará al final del trabajo, ANEXO).

FORMATO DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS							
DATOS GENERALES							
Nombre							
Edad							
Sexo		Masculino			Femenino		
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS							
Diagnóstico		Categoría		Paciente polimedicado		Paciente seropositivo	
TB pulmonar		I		Si		Si	

TB extrapulmonar		IV		No		No	
CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO							
Grupo	Ejemplar			Dosis		Estado del tratamiento	
Orales de primera línea	Isoniazida			Fisiológica		Culminado	
	Rifamicinas	Rifampicina		Supra-fisiológica		No culminado	
		Rifapentina					
		Rifabutina					
	Pirazinamida						
	Etambutol						
Inyectables	Amikacina						
	Kanamicina						
	Capreomicina						
	Estreptomina						
Fluoroquinolonas	Levofloxacin						
	Ofloxacin						
	Moxifloxacin						
Orales de segunda línea	Etionamida						
	Protionamida						
	Cicloserina						
	Acido para-amino-salicilico						
Otros fármacos con menor experiencia clínica	Linezolid						
	Bedaquilina						
	Delamanid						
	Clofazimina						
	Amoxicilina + Clavulanato						
	Meropenem						
	Imipenem						

CARACTERÍSTICAS DEL EVENTO ADVE				RSO	
Tipo de RAM		Sistema afectado		ado	Manifestación(es)
A (augmented)		Neurológico			
B (bizarre)		Hematológico			
C (continuous)		Inmunológico			
D (delayed)		Endocrino			
E (ending of use)		Cardiovascular			
F (failure)		Musculoesquelético			
		Gastrointestinal			
		Genitourinario			
		Otro(s)			

Tabla 17. Matriz de variables trabajo de investigación reacciones adversas de antituberculosos.

Matriz de variables			
Variable	Descripción	Tipo	Unidades / Categoría
Edad	Tiempo en que la persona adquirió la tuberculosis	Cuantitativa, discreta	Años
Peso	Peso en kilogramos obtenido en el marco del tratamiento antituberculoso	Cuantitativa, discreta	Kilogramos
Sexo	Condición biológica determinada por características fenotípicas y genotípicas que distingue entre hombres y mujeres	Cualitativa, dicotómica	Mujeres / Hombres
Tipo de tuberculosis	Diagnóstico de tuberculosis según el sistema u órgano afectado	Cualitativa, dicotómica	Pulmonar / Extrapulmonar
Comorbilidades	Enfermedades o factores de riesgo establecidos diferentes a la tuberculosis	Cualitativa, politómica, nominal	Número de comorbilidades (#)
Medicamentos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis	Fármacos que más generan RAMs	Cuantitativa, discreta	Número de medicamentos formulados para tuberculosis (#)

Esquemas utilizados en pacientes con tuberculosis	Esquemas que generan abandono por reacciones Adversas	Cualitativa, politómica, nominal	Esquema formulado
Reacciones adversas a medicamentos antituberculosos	Efectos secundarios presentados en el paciente asociados al consumo de medicamentos antituberculosos	Cualitativo, politómica	Número de reacciones adversas reportadas (#)
Tratamiento culminado	Esquema de tratamiento antituberculoso, terminado según dosis establecidas por el médico tratante	Cualitativa, nominal	Si / No
Paciente inmunodeficiente	Deficiencia de uno o más componentes del sistema inmune adaptativo o innato generado por enfermedades o fármacos	Cualitativa, dicotómica	Inmunodeficiente / no inmunodeficiente

RESULTADOS, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN

Como resultados de esta investigación se obtuvo que de los 76 pacientes pertenecientes a las cohortes del programa de tuberculosis del año 2017 las cuales fueron objeto de este proyecto y que adicionalmente presentaron Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs), el 76.3% (58 casos) fueron de sexo masculino y tan sólo 18 pacientes de sexo femenino (Figura 2). El tipo de tuberculosis según la localización que más se presentó fue la TB pulmonar con 52 casos que equivalen al 68,4% de la población analizada (Figura 3). La polimedicación tuvo una prevalencia del 44,74%, presentándose en 34 pacientes.

Al interpretar la frecuencia de las RAMs por sistemas y de manera individual se encontró que los grupos de reacciones adversas más frecuentes fueron las alteraciones del sistema hepatobiliar, alteraciones del sistema nervioso central y periférico y alteraciones del sistema gastrointestinal. La RAM que mayor prevalencia presentó fue la transaminitis que afectó a 16 pacientes, seguida de la cefalea, la cual presentó 12 reportes y con igual número se encontró la diarrea (Figura 4). Otras RAMs que también fueron frecuentes durante el tratamiento antituberculoso de los pacientes del estudio fueron vomito (7 casos), rash (5 casos) y epigastralgia (4 casos).

Los Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) se presentaron en 29 de los 76 pacientes estudiados, equivalente al 38,2% (Figura 5), al analizar cada uno de estos problemas se identificó que el 28,9% corresponden a PRM tipo evento y 15,8% a PRM tipo incidente (Figura 6).

En este estudio se identificaron en total 106 RAMs a las cuales se les aplicó el algoritmo de Naranjo, utilizado para conocer la probabilidad de asociación entre la reacción adversa y el medicamento o tratamiento en curso. Los resultados obtenidos indican que del total de RAMs 64 de ellas se clasifican como “posiblemente asociadas” al tratamiento, 40 como de relación “dudosas y 2 como de asociación probable (Figura 7).

Está bien documentado en la literatura que es frecuente la coinfección de tuberculosis con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), en esta investigación se halló que la prevalencia concomitante de estas dos patologías infecciosas en la población objeto fue del 52,6% (Figura 8). Al estudiar la asociación de VIH y RAMs se encontró que si existe relación estadísticamente significativa (Figura 9).

Figura 2. Frecuencia de sexo

FRECUENCIA DE SEXO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	F	18	23,7	23,7	23,7
	M	58	76,3	76,3	100,0
	Total	76	100,0	100,0	



Figura 3. Frecuencia de TB según la localización

FRECUENCIA DE TUBERCULOSIS PULMONAR VS EXTRAPULMONAR

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	EXTRAPULMONAR	24	31,6	31,6	31,6
	PULMONAR	52	68,4	68,4	100,0
	Total	76	100,0	100,0	

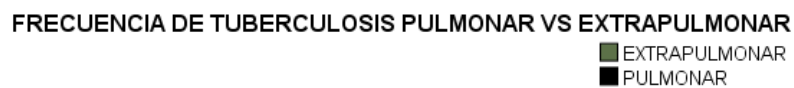


Figura 4. Reacciones Adversas a Medicamentos según frecuencia

RAM	Transaminitis	Cefalea	Diarrea	Emesis	Rash	Náuseas
Frecuencia	16	13	12	7	5	5
%	15,09	12,26	11,32	6,60	4,72	4,72
RAM	Epigastralgia	Artralgias	Coluria	Hematológ.	Hepatotoxi.	Mareo
Frecuencia	4	3	3	3	3	3
%	3,77	2,83	2,83	2,83	2,83	2,83
RAM	Sensi. abdo.	Adinamia	Alt. visuales	Astenia	Hipertermia	Prurito
Frecuencia	3	2	2	2	2	2
%	2,83	1,89	1,89	1,89	1,89	1,89
RAM	Calambres	Disnea	Distensión	Encef. Hepá.	Eructos	Flatulencias
Frecuencia	1	1	1	1	1	1
%	0,94	0,94	0,94	0,94	0,94	0,94
RAM	Hepatomeg.	Hipoacusia	Hiporexia	Insomnio	Mialgias	Periodontitis
Frecuencia	1	1	1	1	1	1
%	0,94	0,94	0,94	0,94	0,94	0,94
RAM	Polineuritis	Reflujo	Sincope	Vértigo	Cardiovas.	Endocrinas
Frecuencia	1	1	1	1	0	0
%	0,94	0,94	0,94	0,94	0,00	0,00
RAM	Inmunológ.	Tinnitus				
Frecuencia	0	0				
%	0,00	0,00				

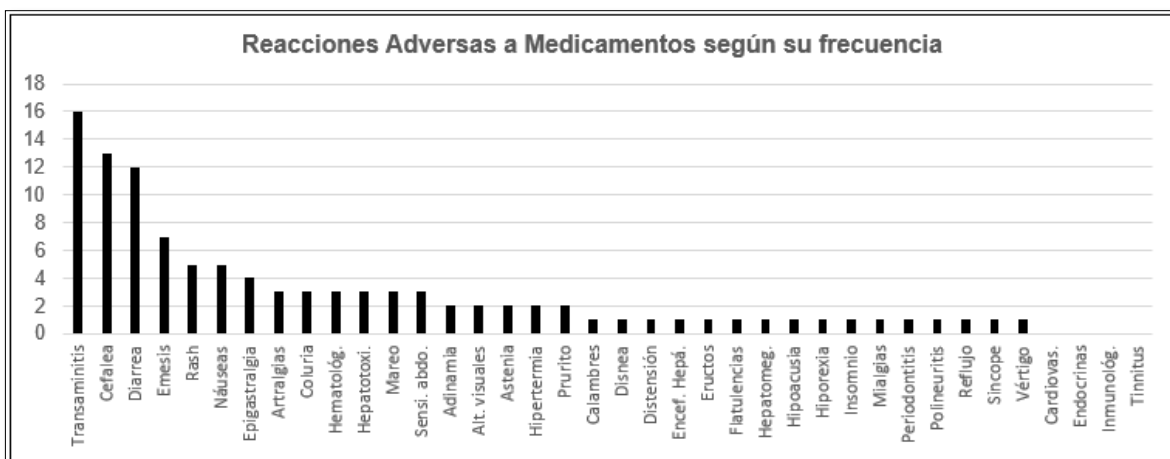


Figura 5. Frecuencia de Problemas Relacionados con Medicamentos

FRECUENCIA DE PACIENTES QUE PRESENTARON PRM

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	47	61,8	61,8	61,8
	SI	29	38,2	38,2	100,0
Total		76	100,0	100,0	

FRECUENCIA DE PACIENTES QUE PRESENTARON PRM

■ NO
■ SI

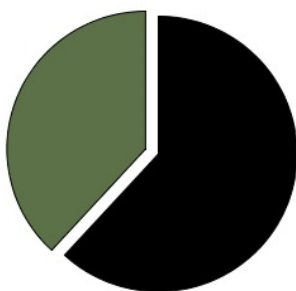
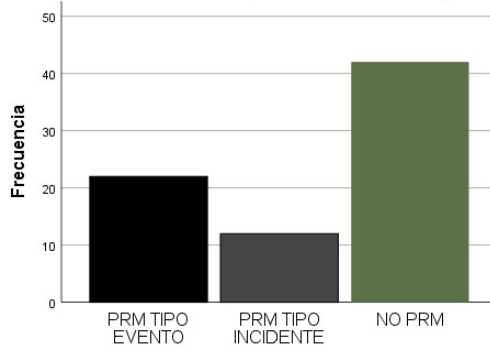


Figura 6. Frecuencia de Problemas Relacionados con Medicamentos según su tipo

FRECUENCIA DE PRM (EVENTO O INCIDENTE)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	EVENTO	22	28,9	28,9	28,9
	INCIDENTE	12	15,8	15,8	44,7
NO		42	55,3	55,3	100,0
Total		76	100,0	100,0	

FRECUENCIA DE PRM (EVENTO O INCIDENTE)



PRM: EVENTO VS INCIDENTE

Figura 7. Probabilidad de RAM según el algoritmo de Naranjo

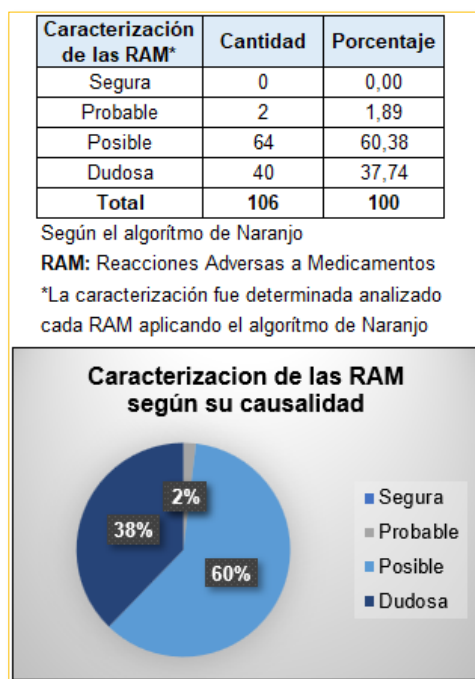


Figura 8. Frecuencia de concomitancia TB/VIH

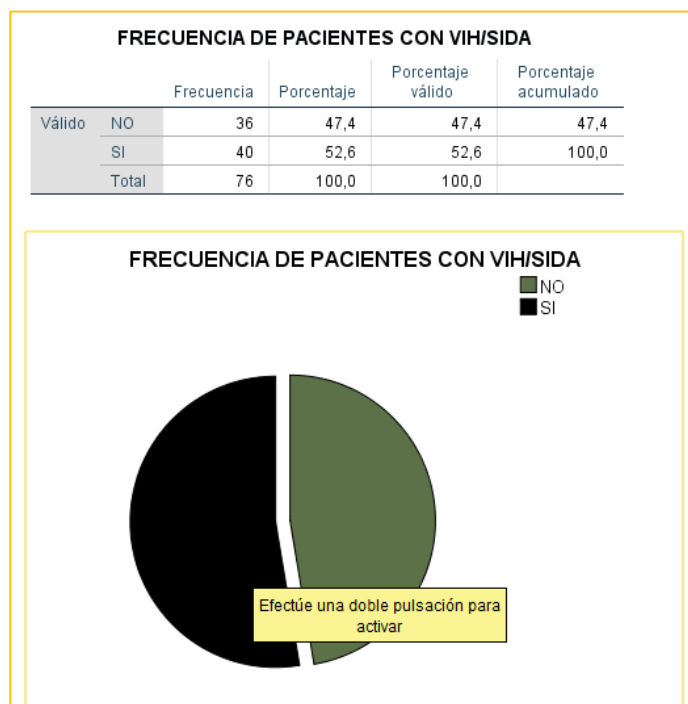
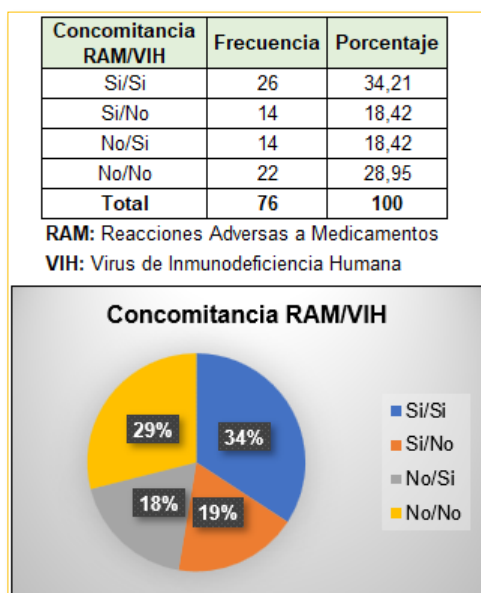


Figura 9. Frecuencia de concomitancia RAMs/VIH y asociación estadística



DISCUSIÓN

La bibliografía existente en la actualidad acerca del perfil farmacológico de los medicamentos antituberculosos, ya sean usados como tetraconjugados en una sola presentación farmacéutica o por separado según la fase del tratamiento o las condiciones clínicas del paciente, en caso de presentarse resistencia al tratamiento se describe de manera teórica de forma amplia en distintos textos de farmacología, sin embargo al revisar la literatura sobre estudios realizados en los cuales se evalúen los eventos adversos ya sean RAMS o PRM es escasa por lo que comparar los resultados obtenidos en este trabajo con otros ya desarrollados tiene un grado de dificultad considerable. Sin embargo, anteriormente se mencionaron algunos estudios que tuvieron dentro de sus objetivos identificar el perfil de reacciones adversas a los medicamentos antituberculosos que pueden ser comparables con los presentados en este documento.

Se puso en paralelo las variables más relevantes de este estudio con 4 estudios realizados en Perú, Argentina, Chile, Irán y Canadá en donde se encontró; que en los estudios realizados por Farfán. C 2013 y Garcia.2008, que la reacción adversa más prevalente fue las erupciones cutáneas y rash, como alteraciones en piel y anexos cutáneos; por otro lado, Palmero; 2010 y Ruiz.I, 2010 en sus estudios encontraron que las RAMS más prevalentes fueron las gastrointestinales. Mientras que en nuestro estudio al igual que en el de Gholami.K. et. al; 2006 se evidenció que RAMs más prevalentes estaban relacionadas por las alteraciones del sistema hepatobiliar, en un 21.05% y 25.9% dados por transaminitis y hepatitis respectivamente en cada estudio. Por otro lado, y comparando la metodología de evaluación de RAMs solo dos estudios los de Ruiz.I 2010 y Gholami.K. et. al; 2006 utilizaron el algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de dichos eventos que presentaron los pacientes de cada estudio, misma metodología que se utilizó en este estudio. lo que permite generar una comparación entre la causalidad más frecuente según el algoritmo la cual está dada por RAMs caracterizadas como posibles con un porcentaje 88.9%, 43.2% y 60% respectivamente.

Según los resultados de cada estudio y los presentados en este documento se pudo evidenciar que los estudios anteriormente mencionados solo realizaban la evaluación de eventos adversos tipo RAMs, en contraste este estudio evaluó también la frecuencia de eventos adversos tipo PRM y los relacionamos como una posible causa de pérdida en el seguimiento durante el tratamiento, en nuestros pacientes además como una problemática en cuanto a salud pública y seguridad del mismo.

Teniendo en cuenta el número de pacientes que presentaron eventos adversos tipo RAMs en cada estudio, y los presentados en este documento, se puede recalcar una disminución de número de pacientes que presenta dicho evento, sin embargo cuando se compara el número de RAMs presentadas en estos pacientes tiene aumentar la frecuencia de dicha variable. Al igual que con la presencia de PRM llama la atención sobre los esquemas de farmacovigilancia que se usan en los

distintos programas de tuberculosis y ponen en cuestionamiento como se está velando por la seguridad del paciente.

En la revisión sistemática que se realizó para el desarrollo de este estudio se pudo evidenciar la carencia de bibliografía relacionada entre coinfección de VIH con TB y el posible desarrollo de algún evento adverso, como se demuestra en los resultados del estudio, en donde tras la utilización de pruebas estadísticas de variables cualitativas (χ^2) hay una asociación estadísticamente significativa en relación con los pacientes seropositivos con el desarrollo de RAMS, vale la pena realizar la aclaración que la muestra de este estudio fue elegida a conveniencia debido a las características del mismo, la cohorte seleccionada, según la disponibilidad de pacientes y que estos cumplieran con los criterios de inclusión, adicionalmente se encontró que en el contexto de Colombia y teniendo en cuenta que uno de los objetivos esenciales es para el mejoramiento de la salud pública es la disminución de incidencia de tuberculosis no existen suficientes estudios con muestras significativas que permitan la extrapolación de los resultados a la población general que haga énfasis en farmacovigilancia del tratamiento antituberculoso, lo que abre la posibilidad de que a partir de los datos obtenidos en este trabajo se puedan plantar estudios prospectivos en población local en donde se revise tanto RAMS como PRM.

Dentro de las dificultades y limitaciones en el desarrollo del estudio se encontraba no solo la falta de literatura local sino también la falta de seguimiento estricto a partir de las herramientas proporcionadas por los programas de tuberculosis en donde no se hace un correcto registro de RAMs y PRM dentro de las tarjeta farmacológicas que se han implementado, de tal manera que no se enfatiza en la seguridad del paciente y se genera de cierta manera una pérdida en el seguimiento del mismo, ya sea porque el paciente fue georeferenciado, o porque no se hace de manera activa la búsqueda de las mismas, por eso se hace un llamado de atención con el fin del fortalecimiento de los distintos programas que se han implementado para el manejo control y vigilancia de la tuberculosis de tal forma que se puedan no solo garantizar el cumplimiento del objetivo para el 2030 sino también que mediante estas herramientas se puedan generar nuevo conocimiento que brinde la comunidad relacionada con las salud que están en contacto con estos pacientes, prácticas que mejoren la atención en salud pública.

CONCLUSIONES

Según los resultados encontrados el mayor número de eventos adversos (ya sean RAMS y/o PRM), están relacionadas con la alteraciones del sistema hepatobiliar, seguidas de las alteraciones del sistema nervioso central y periférico y subsecuentemente las alteraciones del sistema gastrointestinal. De la misma manera en cuanto la frecuencia de las RAMS la transaminitis se presentó en un 21.05 por cada 100 pacientes es decir fue la más prevalente dentro de la población que se incluyó en el estudio, seguida de la cefalea y diarrea.

Por otro lado las PRM de tipo incidente que mayoritariamente se encontraron, están relacionadas con la seguridad del paciente teniendo en cuenta que estas se presentaban como la falta de un medicamento coadyuvante que garantizaba la prevención de RAMS del tipo alteración en el sistema nervioso central como lo era la piridoxina; la cual durante la revisión de registros médicos se encontraban pacientes sin la formulación de la misma para prevenir reacciones adversas esencialmente producidas por isoniazida; o en cuanto a la toma previa y de seguimiento de transaminasas para garantizar un enfoque de seguridad en el tratamiento que como ya se ha descrito anteriormente es considerado de margen terapéutico estrecho y más aún cuando se trata de afección hepática.

Adicionalmente se pudo observar en el paralelo de reacciones adversas presentadas en paciente con prueba de VIH positivo versus pacientes con VIH negativo una relación causal que es significativa; lo que se puede traducir que durante el tratamiento en pacientes coinfectados con tuberculosis y VIH es posible que presenten un riesgo mayor para el desarrollo de eventos adversos tipo reacción adversa.

Dentro del estudio se evidencio un pobre seguimiento a la afección hepática que pudieron generar los antituberculosos esto reflejado en las PRM anteriormente descritas, por lo cual consideramos oportuno la realización de un estudio prospectivo para la evaluación de la seguridad del paciente en relación a la hepatotoxicidad, tomando como referencia marcadores hepáticos previos, de seguimiento y posteriores al tratamiento con dichos fármacos.

Por último consideramos que optimizar y mejorar la vigilancia del programa de tuberculosis tanto intrainstitucional como distrital garantizaría mejoras evidentes en cuanto a seguridad del paciente y ha manera macroscópica genera impactos en salud pública.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Teniendo en cuenta la normativa vigente para la realización de investigación médica, según la resolución número 8430 de 1993, que establece las normas para la investigación en salud, se considera que esta estudio es de tipo: investigación sin riesgo; según el artículo 54 del título III el cual corresponde a las investigaciones de medicamentos en farmacología clínica y comprende la secuencia de estudios que se llevan a cabo desde que se administra por primera vez al ser humano hasta que se obtienen datos sobre su eficacia y seguridad terapéutica en grandes grupos de población.²⁰

Esta investigación se realizará también de acuerdo con el artículo 10 de la resolución anteriormente mencionada, que propone no realizar ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas²⁰. Por las razones anteriormente mencionadas es oportuno aclarar que el tipo de estudio que se desarrollara no requiere de la utilización de consentimiento informado para cada uno de los pacientes que sean integrados al estudio, sin embargo, se aclara que todos los datos extraídos a partir de los registros médicos serán manejados con suma confidencialidad y no se publicaran nombres o documentos personales que puedan perjudicar física y moralmente a los pacientes del estudio.

REFERENCIAS

1. Franco, A. (2005). La seguridad clínica de los pacientes: entendiendo el problema. *Colombia Médica*, 36(2)
2. Sabogal Carmona J, Díaz Rodríguez E, Espinosa Espinosa I. Fundamentos de farmacovigilancia Bases para la implementación y el fortalecimiento de programas institucionales de farmacovigilancia. Bogotá D.C: Oriana Obagi Orozco; 2013 p. 8,27-29.
3. Leticia, J., Betancourt, R., Vigil, J. L. G., Barnés, C. G., Santillán, D. H., & Gutiérrez, L. J. (2004). Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos. *Rev Med IMSS*, 42(5), 419-423
4. Valsecia, M. (2000). Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. *Farmacología Médica*, 5, 135-148.
5. Leticia, J., Betancourt, R., Vigil, J. L. G., Barnés, C. G., & Santillán, H. (2004). Farmacovigilancia I. el inicio. *Rev Med IMSS*, 42(4), 327-329.
6. Organización Panamericana de la Salud. "Buenas Prácticas de Farmacovigilancia". Washington, D. C.: OPS, © 2011. (Red PARF Documento Técnico No. 5). 4.pág
7. OMS. (2015). Organización mundial de la salud. [online] disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf [Acceso el 15 Sep. 2017].
8. Organización Mundial de la Salud, Tuberculosis Nota descriPtiva 10, Octubre de 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>, fecha de consulta: [Aceso el 15 Sep. 2017].
9. Ministerio de Salud y Protección Social (2017). Colombia, hacia la recta final contra la tuberculosis. [online] disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Colombia-hacia-la-recta-final-contrala-tuberculosis-.aspx> [Acceso el 15 Sep. 2017].
10. Niñas y niños sin tuberculosis. (2013). [online] Bogotá: Ministerio de salud, pp.1-7. disponible en: <http://www.ins.gov.co/Noticias/D%C3%ADa%20mundial%20Tuberculosis.pdf> f [Acceso el 13 Sep. 2017].
11. Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso. (2008). [ebook] España: José Francisco García Rodríguez, p.1. disponible en: <http://www.galiciaclinica.info/PDF/1/11.pdf> [Acceso el 15 Sep. 2017].
12. Instituto nacional de salud. (2016). Protocolo de tuberculosis. [online] disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/SubdireccionVigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Tuberculosis.pdf> [Acceso 14 Sep. 2017].

13. FUNDAMENTOS BASICOS DE MEDICINA microbiología de las infecciones humanas. (2008). 9th ed. Medellín, Colombia: Francisco Javier Diaz C, Santiago Estreada M, Liliana Franco R, Juan Mario Jaramillo A, Amanda Elena Maestre B, Sigifredo Ospina O, Carlos Robledo R, Jaime Robledo R., p.179 y p.181.
14. Ministerio de salud. (2009). *Enfermedades infecciosas/ Tuberculosis*. [en línea] disponible en:
http://www.msal.gov.ar/equiposcomunitarios/images/stories/Equipos/problemas-priorizados-salud/guia_tuberculosis.pdf [Acceso el 15 Sep. 2017].
15. Xpert MTB/RIF como herramienta diagnóstica en una cohorte de niños menores de 15 años con sospecha clínica de tuberculosis pulmonar en un hospital de alta complejidad de Medellín, Atehortúa Muñoz S, Rendón Muñoz J, Cárdenas Moreno S, Arango Ferreira C, Cornejo Ochoa J. [Internet]. Scielo.org.co. 2015. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v21n1/0123-9392-inf-21-01-00025.pdf> [Accedido el 25 de septiembre de 2018].
15. Ministerio de la protección social. (2015). *Guía de Atención de la Tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar*. [en línea] Disponible en: <http://medicina.udea.edu.co/Dependencias/Ginecologia/CLAP/pdf/TB/guia.pdf> [Accedido el 16 de septiembre de 2017].
16. Harrison, principios de medicina interna. (2012). 18th ed. Longo, Dan L., pp.1344-1345 y 1346-1349.
17. M Ramírez; A Menéndez; A Noguera, L. (2015). Tuberculosis extrapulmonar, una revisión. *Rev Esp Sanid Penit*, [online] 17, pp.3-5. Available at: http://scielo.isciii.es/pdf/sanipe/v17n1/02_revision.pdf [Accedio 17 Sep. 2017].
18. Organización mundial de la salud (2006). Boletín de farmacovigilancia. Colombia: Judith Mestrea., p.1.
19. Herrera, R., & Alesso, L. (2012). Farmacovigilancia, hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos. Córdoba: Raquel Herrera Comoglio Ediciones, 34-35.
20. Tribiño G, Maldonado C, Segura O, Díaz J. Costos directos y aspectos clínicos de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna de una institución de tercer nivel de Bogotá. *Biomédica*. 2006;26(1):31,34-35.
21. Ministerio de salud y protección social. RESOLUCIÓN NÚMERO 8430 DE 1993. Bogotá: Ministerio de Salud; 1993 p. 1-11.
22. DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS Y POSIBLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS. Myrna Paz Rodríguez Rojas, Ines Ruiz A. Santiago. Dra. Andrea Lagos Dr. Cristián García. E U Gishlaine Carnot.
23. GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA (CTS-131). UNIVERSIDAD DE GRANADA (ESPAÑA) GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN FARMACOLOGÍA (CTS-164). UNIVERSIDAD DE GRANADA (ESPAÑA) FUNDACIÓN PHARMACEUTICAL CARE ESPAÑA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA COMUNITARIA (SEFaC). (2007, mayo 17).

- Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). INDD, 3, 13.
24. Ait-khaled N, Alarcon E, Armengol R, Blssell K, Boillot F, Caminero J A, Chiang C-Y, Clevenbergh P, Dlodlo R, Enarson D A, Enarson P, Fujiwara P I, Harries A D, Heldal E, Hinderaker S G, Lienhardt C, MONEDERO I, Rieder H L, Rusen I D, Trebucq A, Van Deun A, Wilson N. Manejo de la tuberculosis. Una Guía Esencial de Buenas Prácticas. Paris, Francia: Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, 2010.
 25. Ministerio de la protección social (2007), Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública [En Línea] Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/GUIAS%20DE%20ATENCIÓN%20-TOMO%20DOS.pdf>
 26. Caminero Luna JA. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Rev Clin Esp. 2015. Htt
 27. Ministerio de la Protección Social República de Colombia. (s.f.). Guía de Atención Integral de la Tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar. Recuperado 15 octubre, 2018, de <http://www.vesaliuspharma.com/index.php/descargas/item/guia-de-tratamiento-contra-la-tuberculosis-colombia>
 28. Farfán. C. *reacciones adversas a fármacos antituberculosis de primera y segunda línea en el hospital de apoyo camaná julio 2007 a julio 2012*. {masters thesis}. Arequipa Peru: Universidad Católica de Santa María; 2013. 70 p.
 29. Palmero D, Cruz V. Reacciones adversas a fármacos en tuberculosis multirresistente. MEDICINA. 2010; 70(5): 427-433 https://www.medicinabuenosaires.com/demo/revistas/vol70-10/5/v70_n5_427_433.pdf

Anexo 1. Tabla de discusión

VARIABLES Vs. ESTUDIO	<i>Eventos adversos asociados al uso del tratamiento farmacológico antituberculoso en adultos de un hospital de Bogotá D.C. (2019)</i>		<i>Reacciones adversas a fármacos antituberculosos de primera y segunda línea en el hospital de apoyo Camaná, julio 2007 - julio 2012</i>		<i>Reacciones a fármacos en tuberculosis multirresistente (Palermo, 2010)</i>		<i>Detección de reacciones adversas y posibles interacciones medicamentosas en pacientes con tuberculosis (Rodríguez, 2010)</i>		<i>Evaluación de las reacciones adversas de los antituberculosos en pacientes hospitalizados (Gholami, 2006)</i>		<i>Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso (García, 2008)</i>	
AÑOS DE ESTUDIO	1 AÑO		5 AÑOS		5 AÑOS		5 MESES + 15 DIAS		1 AÑO		NO SE ESPECIFICA EN EL ESTUDIO	
PACIENTES DENTRO DEL ESTUDIO	76 PACIENTE		126 PACIENTES		121 PACIENTES		37 PACIENTES		83 PACIENTES		1296 PACIENTES	
SEXO SEGÚN LA FRECUENCIA	MUJERES	18	MUJERES	32	MUJERES	82	MUJERES	12	MUJERES	23	MUJERES	762
	HOMBRES	58	HOMBRES	36	HOMBRES	39	HOMBRES	25	HOMBRES	21	HOMBRES	534
TIPO DE TBC (PULMONAR Vs. EXTRAPULMONAR)	PULMONAR	24	NO EVALUADO DENTRO DEL ESTUDIO		NO EVALUADO DENTRO DEL ESTUDIO		PULMONAR	29	NO EVALUADO DENTRO DEL ESTUDIO		PULMONAR	1296
	EXTRAPULMONAR	52					EXTRAPULMONAR	8			EXTRAPULMONAR	0
PACIENTES QUE PRESENTARON RAMS	14		68		54		19		44		466	
CANTIDAD DE RAMS REGISTRADAS	106		193		67		27		81		NO REGISTRADAS	
RAM MAS PREVALENTE	TRANSAMINITIS 16 (21,05%)		ERUPCION MACULOPAPULAR 42 (21,76%)		DIGESTIVAS 23 (19,01%)		DIGESTIVAS 18 (66,66%)		HEPATITIS 21 (25,9%)		RASH/PRURITO 84 (18,02%)	
FRCUENCIA DE PACIENTES QUE PRESENTABAN PRM	30		NO EVALUADO DENTRO DEL ESTUDIO		NO EVALUADO DENTRO DEL ESTUDIO		NO EVALUADO DENTRO DEL ESTUDIO		NO EVALUADO DENTRO DEL ESTUDIO		NO EVALUADO DENTRO DEL ESTUDIO	
TIPO DE PRM (EVENTO Vs. INCIDENTE)	EVENTO	21	NO EVALUADO DENTRO DEL ESTUDIO		NO EVALUADO DENTRO DEL ESTUDIO		NO EVALUADO DENTRO DEL ESTUDIO		NO EVALUADO DENTRO DEL ESTUDIO		NO EVALUADO DENTRO DEL ESTUDIO	
	INCIDENTE	9										
CARACTERISITICAS DE LAS RAMs PRESENTADAS SEGÚN CAUSALIDAD (ALGORITMO DE NARANJO)	SEGURA	0 (0%)	NO EVALUADO DENTRO DEL ESTUDIO		NO EVALUADO DENTRO DEL ESTUDIO		SEGURA	1 (3,70%)	SEGURA	7 (8.6 %)	NO EVALUADO DENTRO DEL ESTUDIO	
	PROBABLE	2 (2%)					PROBABLE	2 (7,41%)	PROBABLE	39 (48.2 %)		
	POSIBLE	60 (60 %)					POSIBLE	24 (88,89%)	POSIBLE	35 (43.2%)		
	DUDOSA	40 (38%)					DUDOSA	0 (0%)	DUDOSA	0 (0%)		
FRECUENCIA DE COINFECCION ENTRE TBC Y VIH	NO	36 (47,4%)	3 (18.75%)		53 (43,80%)		3 (9,7%)		NO EVALUADO DENTRO DEL ESTUDIO		NO EVALUADO DENTRO DEL ESTUDIO	
	SI	40 (52,6%)										
FRECUENCIA DE PACIENTES CON VIH QUE PRESENTARON RAMS	26 (34,2%)		NO EVALUADO DENTRO DEL ESTUDIO		19 (35,84%)		NO EVALUADO DENTRO DEL ESTUDIO		NO EVALUADO DENTRO DEL ESTUDIO		NO EVALUADO DENTRO DEL ESTUDIO	

