



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

**PROGRAMA DE MAESTRÍA EN FARMACIA
MENCIÓN EN FARMACIA CLÍNICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN QUE SE PRESENTA COMO
REQUISITO PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAGISTER EN
FARMACIA MENCIÓN EN FARMACIA CLÍNICA**

**“PREVALENCIA DE REACCIONES ADVERSAS A PIRAZINAMIDA
EN AFECTADOS CON TUBERCULOSIS EN LA ZONA 8 DENTRO
DEL AÑO 2019”**

AUTOR

Q.F. ANDREA ALEXANDRA MORALES GONZÁLEZ

DIRECTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN

PhD. PATRICIA MANZANO SANTANA

CO-TUTOR

Dra. SILVIA ORELLANA MANZANO, MSc.

GUAYAQUIL, AGOSTO, 2021

DEDICATORIA

Dedico este esfuerzo a Dios por ser mi guía, a mis padres Luis y Vilma quienes me han dado su apoyo incondicional inculcándome valores, constancia y responsabilidad durante el transcurso de mi vida personal y profesional, a mis hermanas Chrisstell, Vilma y Ruth, a mi tío Dr. Franklin González Fiallos (†) por siempre creer en mí y a quienes hicieron posible la culminación de mi carrera.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a aquellas personas que formaron parte en la culminación de este proyecto de titulación, la cual me es grato presentar mis más sinceros reconocimientos:

Al Ministerio de Salud Pública y a quienes conforman parte de la Dirección Zonal de Vigilancia de Salud Pública y a la Estrategia Zonal de Prevención y Control de Tuberculosis – Coordinación Zonal 8 por las facilidades brindadas en la realización de este trabajo.

A mi tutora PhD Patricia Manzano Santana, por su continua asesoría y ayuda para superar los obstáculos que se han presentado durante el desarrollo de este trabajo de titulación.

A mi co-tutora Dra. Silvia Orellana Manzano (†), por su colaboración y acertada dirección.

RESUMEN

La tuberculosis representa una enfermedad infecciosa con un alto índice de mortalidad a nivel mundial, cuyo tratamiento emplea medicamentos de primera y segunda línea, dentro de los cuales se destaca la Isoniacida, Rifampicina, Etambutol, Kanamicina y Pirazinamida. Sin embargo, en el sistema de salud ecuatoriano no se encuentran descritos estudios acerca de los efectos adversos de este último fármaco en pacientes con tuberculosis; por lo que, la presente investigación tiene como objetivo analizar la prevalencia de reacciones adversas de pirazinamida, mediante análisis retrospectivo en afectados con tuberculosis en una zona endémica, para la verificación de la correcta administración de medicamentos antifímicos. El marco metodológico implicó un enfoque cuantitativo, modalidad analítica-observacional, tipo descriptiva y transversal. La técnica de recolección de datos consistió en el análisis de 65 historias clínicas y la revisión documental ejecutada en la plataforma VigiAccess. Los resultados obtenidos identificaron 49 reacciones adversas; de los cuales, el 10.2% son leves, 42.9% moderadas y el 46.9% graves. Las manifestaciones clínicas con un mayor nivel de prevalencia fueron: elevación de enzimas hepáticas (19.7%), hiperbilirrubinemia (8.1%), vómitos (5.2%), disminución del apetito (5.2%) y transaminasas elevadas (4.6%). Con respecto a la clasificación de las reacciones adversas por categorías, se destaca las que están en esfera de investigación (76.9%), especialmente la elevación de enzimas hepáticas; trastornos gastrointestinales (61.5%) y hepatobiliares (55.4%). Se concluye que, los casos se encuentran dominados por el sexo masculino y el rango etario de 18 - 30 años, situación que se asemeja a lo identificado en el portal VigiAccess.

Palabras Clave: Reacciones adversas por medicamentos, pirazinamida, tuberculosis, VigiAccess

ABSTRACT

Tuberculosis represents an infectious disease with a high mortality rate worldwide, whose treatment uses first and second line drugs, among which are Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Kanamycin and Pyrazinamide. However, in the Ecuadorian health system no studies have been described on the adverse effects of this last drug in patients with tuberculosis; Therefore, the present research aims to analyze the prevalence of adverse reactions to pyrazinamide, through retrospective analysis in patients with tuberculosis in an endemic area, to verify the correct administration of antifungal drugs. The methodological framework implied a quantitative approach, analytical-observational modality, descriptive and transversal type. The data collection technique consisted of the analysis of 65 medical records and the documentary review executed on the VigiAccess platform. The results obtained identified 49 adverse reactions; of which 10.2% are mild, 42.9% moderate and 46.9% severe. The clinical manifestations with a higher prevalence level were: elevated liver enzymes (19.7%), hyperbilirubinemia (8.1%), vomiting (5.2%), decreased appetite (5.2%), and elevated transaminases (4.6%). With regard to the classification of adverse reactions by categories, those that are under investigation (76.9%) stand out, especially the elevation of liver enzymes; gastrointestinal disorders (61.5%) and hepatobiliary (55.4%). It is concluded that the cases are dominated by the male sex and the age range of 18 - 30 years, a situation that is similar to that identified in the VigiAccess portal.

Key Words: Adverse drug reactions, Pyrazinamide, tuberculosis, tuberculosis, VigiAccess

REPOSITORIO DE LA SENESCYT

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA		
FICHA DE REGISTRO DE TRABAJO DE TITULACIÓN		
TÍTULO:	Prevalencia de reacciones adversas a pirazinamida en afectados con tuberculosis en la Zona 8 dentro del año 2019	
AUTOR(ES) (apellidos/nombres):	Q.F. Andrea Alexandra Morales González	
DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN: (apellidos/nombres):	PHD. Patricia Manzano Santana	
INSTITUCIÓN:	Universidad de Guayaquil	
UNIDAD/FACULTAD:	Facultad de Ciencias Químicas	
PROGRAMA DE MAESTRÍA:	Maestría en Farmacia - Mención en Farmacia Clínica	
GRADO OBTENIDO:	Magíster	
FECHA DE PUBLICACIÓN:	Agosto 2021	No. DE PÁGINAS: 89
ÁREAS TEMÁTICAS:	Modelo de gestión en el sistema de farmacovigilancia	
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Reacciones adversas por medicamentos, pirazinamida, tuberculosis, prevalencia, clasificación.	
RESUMEN/ABSTRACT (150-250 palabras):		
<p>La tuberculosis representa una enfermedad infecciosa con un amplio índice de mortalidad a nivel mundial, cuyo tratamiento emplea medicamentos de primera y segunda línea, dentro de los cuales se destaca la Isoniacida, Rifampicina, Etambutol, Kanamicina y Pirazinamida. Sin embargo, en el sistema de salud ecuatoriano no se encuentran descritos estudios acerca de los efectos adversos de este último fármaco en pacientes con tuberculosis; por lo que, la presente investigación tiene como objetivo analizar la prevalencia de reacciones adversas de pirazinamida, mediante análisis retrospectivo en afectados con tuberculosis en una zona endémica, para la verificación de la correcta administración de medicamentos antifímicos. El marco metodológico implicó un enfoque cuantitativo, modalidad analítica-observacional, tipo descriptiva y transversal. La técnica de recolección de datos consistió en el análisis de 65 historias clínicas y la revisión documental ejecutada en la plataforma VigiAccess. Los resultados obtenidos identificaron 49 reacciones adversas; de los cuales, el 10.2% son leves, 42.9% moderadas y el 46.9% graves. Las manifestaciones clínicas con un mayor nivel de prevalencia fueron: elevación de enzimas hepáticas (19.7%), hiperbilirrubinemia (8.1%), vómitos (5.2%), disminución del apetito (5.2%) y transaminasas elevadas (4.6%). Con respecto a la clasificación de las reacciones adversas por categorías, se destaca las que están en esfera de investigación (76.9%), especialmente la elevación de enzimas hepáticas; trastornos gastrointestinales (61.5%) y hepatobiliares (55.4%). Se concluye que, los casos se encuentran dominados por el sexo masculino y el rango etario de 18 - 30 años, situación que se asemeja a lo identificado en el portal VigiAccess.</p>		
ADJUNTO PDF:	SI: x	NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: 0994698960	E-mail: andreira_aamg_92@hotmail.com
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN:	Nombre: Universidad de Guayaquil	
	Teléfono: 042284505	
	E-mail: secretariafcq@ug.edu.ec	

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y DE AUTORIZACIÓN DE LICENCIA
GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO EXCLUSIVA PARA EL USO NO
COMERCIAL DE LA OBRA CON FINES NO ACADÉMICOS**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
MAESTRÍA EN FARMACIA
MENCIÓN EN FARMACIA CLÍNICA**

LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO COMERCIAL DE LA OBRA CON FINES NO
ACADÉMICOS

Yo Q.F. Andrea Alexandra Morales González, con C. I. No 0930382429, certifico que los contenidos desarrollados en este trabajo de titulación, cuyo título es "Prevalencia de reacciones adversas a pirazinamida en afectados con tuberculosis en la Zona 8 dentro del año 2019", son de mi absoluta propiedad y responsabilidad, en conformidad al Artículo 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN*, autorizo la utilización de una licencia gratuita intransferible, para el uso no comercial de la presente obra a favor de la Universidad de Guayaquil.



firmado electrónicamente por:
ANDREA ALEXANDRA
MORALES GONZALEZ

Q.F. Andrea Alexandra Morales González

C.I. No. 0930382429

Guayaquil, agosto de 2021

RESULTADO PRUEBA SISTEMA ANTIPLAGIO

Yo, **PATRICIA ISABEL MANZANO SANTANA**, con cédula de identidad 0906816889, en calidad de tutora de la Q.F. **MORALES GONZÁLEZ ANDREA ALEXANDRA** con el tema **“PREVALENCIA DE REACCIONES ADVERSAS A PIRAZINAMIDA EN AFECTADOS CON TUBERCULOSIS EN LA ZONA 8 DENTRO DEL AÑO 2019”**, certifico que el presente trabajo de titulación ha sido procesado por el programa Anti-plagio URKUND obteniéndose un porcentaje del 0%, el cual cumple con los requisitos establecidos. Adjunto la evidencia del cumplimiento.

**Document Information**

Analyzed document	Tesis_Andrea_Morales 5 junio Rev PIMS (URK).docx (D108714506)
Submitted	6/12/2021 7:45:00 PM
Submitted by	
Submitter email	maria.jimenezhe@ug.edu.ec
Similarity	0%
Analysis address	maria.jimenezhe.ug@analysis.urkund.com

**Patricia
Manzano
Santana**

Firmado digitalmente
por Patricia Manzano
Santana
Fecha: 2021.08.17
08:58:53 -05'00'

**FIRMA DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN
Dra. Patricia Manzano Santana.
CC. 0906816889**

Guayaquil, agosto de 2021

APROBACIÓN DE DIRECTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Guayaquil, 30 de junio de 2021

Walter Mariscal Santi, PhD
Decano de la Facultad de Ciencias Químicas
Universidad de Guayaquil

De mis consideraciones:

Envío a Ud. el Informe correspondiente a la tutoría realizada al Trabajo de Titulación denominada “Prevalencia de reacciones adversas a Pirazinamida en afectados con tuberculosis en la Zona 8 dentro del año 2019” de la estudiante Andrea Alexandra Morales González de la maestría en Farmacia con mención en Farmacia Clínica, indicando que ha cumplido con todos los parámetros establecidos en la normativa vigente:

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se adjunta el certificado de porcentaje de similitud (firmada), la versión aprobada del trabajo de titulación, el registro de tutorías y la rúbrica de evaluación del trabajo de titulación.

Dando por concluida esta tutoría de trabajo de titulación, CERTIFICO, para los fines pertinentes, que el/os estudiante está apto para continuar con el proceso.

Atentamente,

Patricia
Manzano
Santana

Firmado digitalmente
por Patricia Manzano
Santana
Fecha: 2021.07.07
15:52:24 -05'00'

DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN
Dra. Patricia Manzano Santana.
CC. 0906816889

CONTENIDO

DEDICATORIA.....	II
AGRADECIMIENTO.....	III
RESUMEN	IV
ABSTRACT	V
REPOSITORIO DE LA SENESCYT	VI
DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y DE AUTORIZACIÓN DE LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO EXCLUSIVA PARA EL USO NO COMERCIAL DE LA OBRA CON FINES NO ACADÉMICOS	VII
RESULTADO PRUEBA SISTEMA ANTIPLAGIO.....	VIII
APROBACIÓN DE DIRECTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN	IX
CONTENIDO.....	1
ÍNDICE DE TABLAS.....	4
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	5
ÍNDICE DE ANEXOS	6
CAPÍTULO I	7
1.0. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
1.2. OBJETIVO GENERAL	13
1.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
CAPÍTULO II	14
2.0. MARCO TEÓRICO	14
2.0.1 Generalidades de la Tuberculosis (TB).....	14
2.0.2 Reacciones adversas a los medicamentos (RAM)	28
2.0.3 Pirazinamida.....	29
2.1. MARCO CONCEPTUAL	33

2.2. MARCO LEGAL	35
2.3. MARCO INSTITUCIONAL	36
CAPÍTULO III	39
3.0. METODOLOGÍA	39
3.1. ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN.....	39
3.2. MODALIDAD DE LA INVESTIGACIÓN	39
3.3. TIPO DE INVESTIGACIÓN	40
3.4. POBLACIÓN Y MUESTRA	40
3.5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	41
3.6.1. Variable independiente.....	41
3.6.2. Variable dependiente	41
3.7. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS.....	41
3.7.1. Historia Clínica.....	41
3.7.2. Revisión documental.....	42
3.7.3. Validez y confiabilidad	42
3.8. PLAN PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	42
3.9. PLAN DE PROCESAMIENTO DE INFORMACIÓN.....	43
CAPÍTULO IV	44
4.0 ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	44
4.1 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	44
4.1.1. Datos demográficos	44
4.1.2. Clasificación de las RAM.....	45
4.1.3. Categorías de las Reacciones Adversas a Pirazinamida	48
4.1.4. Resultados de la plataforma VigiAccess	60
4.2. INTERPRETACIÓN DE DATOS.....	62
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	65
Conclusiones	65

Recomendaciones	67
ANEXOS	68
Anexo I.- Formato de evaluación de la aprobación del tema/problema propuesto del trabajo de titulación	68
Anexo II.- Evidencias de investigación realizada	69
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	<i>Número de caso de Tuberculosis en Ecuador 2012-2018</i>	10
Tabla 2	<i>Número de casos de tuberculosis por provincia 2018</i>	10
Tabla 3	<i>Número de casos de Tuberculosis por edad y sexo 2018</i>	11
Tabla 4	<i>Tratamiento para casos de TB sensible</i>	26
Tabla 5	<i>Tratamiento para casos de TB resistente</i>	27
Tabla 6	<i>Tipos de RAM</i>	28
Tabla 7	<i>Ficha médica de la Pirazinamida</i>	30
Tabla 8	<i>Establecimientos de Salud de la Zona 8</i>	37
Tabla 9	<i>Variable independiente</i>	41
Tabla 10	<i>Variable dependiente</i>	41
Tabla 11	<i>Sexo</i>	44
Tabla 12	<i>Edad</i>	45
Tabla 13	<i>Clasificación de las RAM a Pirazinamida</i>	46
Tabla 14	<i>Categorías de RAM a Pirazinamida</i>	49
Tabla 15	<i>RAM - Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	51
Tabla 16	<i>RAM - Trastorno hepatobiliar</i>	52
Tabla 17	<i>RAM - Trastornos generales y afecciones</i>	53
Tabla 18	<i>RAM - Trastorno gastrointestinal</i>	54
Tabla 19	<i>RAM - Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínico</i>	55
Tabla 20	<i>RAM - Investigación</i>	56
Tabla 21	<i>RAM - Trastorno del metabolismo y nutrición</i>	57
Tabla 22	<i>RAM - Trastornos renales y urinarios</i>	57
Tabla 23	<i>RAM - Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	58
Tabla 24	<i>RAM - Trastornos cardíacos</i>	59
Tabla 25	<i>Prevalencia de RAM por Pirazinamida</i>	60
Tabla 26	<i>Distribución geográfica de RAM por Pirazinamida</i>	60
Tabla 27	<i>Distribución etaria de RAM por Pirazinamida</i>	61

Tabla 28 <i>Distribución por sexo de RAM por Pirazinamida</i>	61
---	----

ÍNDICE DE GRÁFICOS

<i>Gráfico 1. Casos de TB en la Zona 8, 2014-2019</i>	13
<i>Gráfico 2. Carga epidemiológica de TB por regiones de la OMS - 2019</i>	15
<i>Gráfico 3. Casos nuevos de TB por cada 100,000 habitantes - 2019</i>	16
<i>Gráfico 4. Casos de TB por provincia en el Ecuador - 2018</i>	17
<i>Gráfico 5. Número de casos de TB por sexo y edad</i>	17
<i>Gráfico 6. Países con mayor número de casos de TB en las Américas - 2017</i>	18
<i>Gráfico 7. Sexo</i>	44
<i>Gráfico 8. Edad</i>	45
<i>Gráfico 9. Clasificación de las RAM a Pirazinamida</i>	46
<i>Gráfico 10. RAM Leves a Pirazinamida</i>	47
<i>Gráfico 11. RAM Moderadas a Pirazinamida</i>	47
<i>Gráfico 12. RAM Graves a Pirazinamida</i>	48
<i>Gráfico 13. Categorías de RAM a Pirazinamida</i>	50
<i>Gráfico 14. Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	51
<i>Gráfico 15. RAM - Trastorno hepatobiliar</i>	52
<i>Gráfico 16. RAM - Trastornos generales y afecciones</i>	53
<i>Gráfico 17. RAM - Trastorno gastrointestinal</i>	54
<i>Gráfico 18. RAM - Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínico</i>	55
<i>Gráfico 19. RAM - Investigación</i>	56
<i>Gráfico 20. RAM - Trastorno del metabolismo y nutrición</i>	57
<i>Gráfico 21. RAM - Trastornos renales y urinarios</i>	58
<i>Gráfico 22. RAM - Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	58
<i>Gráfico 23. RAM - Trastornos cardíacos</i>	59

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo A. Frecuencia de RAM por Pirazinamida	69
Anexo B. RAM de Pirazinamida VigiAccess.....	71

CAPÍTULO I

1.0. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) se define como una enfermedad de naturaleza infecciosa que afecta principalmente a los pulmones, sin descartar la inclusión de otros órganos en especial, aquellos que son ricos en el factor de oxígeno (1). La difusión de la tuberculosis se contempla un hecho de carácter doméstico y comúnmente la transmisión se genera en la noche, sobre todo cuando las habitaciones se encuentran ocupada por una persona enferma e individuos sanos, siendo un contacto próximo para el centro de infección; esta situación revela que las primo-infecciones se presentan en la infancia, específicamente el 80% de las mismas; mientras que, el 10% acontece posterior a la adolescencia (1). De acuerdo con lo establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la tuberculosis se encuentra entre las 10 primeras razones de defunción a nivel mundial, ocupando la octava posición (2).

La OMS, 2019 reportó un aproximado de 1.4 millones de personas fallecidas por tuberculosis de las cuales 208,000 padecían de VIH. Además, se identificó a nivel mundial que de los 10 millones de personas que contrajeron tuberculosis, 5.6 fueron hombres; 3.2 fueron mujeres; y, el 1.2 restante retribuyó en los niños. Por otro lado, se considera que entre los años 2000 a 2019, la vida de 60 millones de personas logró salvarse mediante el desarrollo de un diagnóstico y la entrega de tratamiento oportuno, y que la erradicación de la tuberculosis se determinaría como una meta establecida en los Objetivos de Desarrollo Sostenible para el 2030 (3).

Con respecto a la carga mundial de morbilidad, es imprescindible reconocer que su incidencia varía significativamente entre países debido que, por cada 100,000 personas pueden presentarse entre 5 a 500 casos nuevos o más por año; en este sentido, la media universal se ubica entre los 130 sucesos (4). La TB afecta a personas de ambos sexos en todos los grupos de edad, pero la carga más alta corresponde a los hombres (≥ 15 años), quienes representaron el 57% de los casos totales de tuberculosis durante el 2018. En comparación, se encuentran

las mujeres que constituyeron una participación del 32%, mientras que el 11% correspondió a los niños (<15 años). A nivel general, el 8.6% de personas a más de poseer tuberculosis, contenían de igual forma VIH (4).

Con respecto a la condición social, los factores que influyen en la tenencia de pacientes con TB refiere a la extrema vulnerabilidad social y un bajo estrato socioeconómico; dentro de este enfoque, los más pobres cuentan con un índice de enfermedad mayor al igual que un deceso prematuro, destacando sobre todo aquellas personas que viven en la calle (5). En términos generales, la TB se contempla una enfermedad que se relaciona estrechamente con la pobreza; los determinantes generales del contagio de la TB aluden a las carencias en las viviendas, problemas nutricionales, hacinamiento familiar, el déficit inmunitario y la tenencia de una mala alimentación (6).

En la mayor parte del mundo, el diagnóstico de la tuberculosis se basa en la microscopía de esputo utilizando un colorante específico para la pared celular micobacteriana como sonda para los bacilos (7). Además, como parte del diagnóstico se emplea una combinación de clínica, radiografía, características microbiológicas, histopatológicas con terapia multidrogas adecuada. Por otro lado, el DOTS (tratamiento directamente observado) que incluye combinaciones específicas de medicamentos antituberculosos, es otra estrategia desarrollada por la OMS para controlar la TB (8).

Por otro lado, las Reacciones Adversas de Medicamentos (RAM) es un problema importante de abordar en el tratamiento de la TB, lo cual permitirá brindar un tratamiento adecuado para combatir la amenaza global de esta terrible enfermedad (8,9). En este contexto, existen reportes de ensayos clínicos realizados, a citar:

En la India indica el tratamiento de la tuberculosis actual: se administra una combinación de cuatro medicamentos (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) durante 2 meses, después de lo cual se eliminan dos y los dos restantes (isoniacida, rifampicina), se continúa

durante 4 meses adicionales, lo que conduce a tasas de curación en más del 80% de los casos (4,10,8,9).

Es importante de mencionar, la aparición de cepas de MTB (resistentes a pirazinamida - PZA) representa un importante problema clínico y de salud pública. El papel esencial de la PZA en el tratamiento de la TB subraya la necesidad de una detección precisa y rápida de su resistencia (11). Bajo esta perspectiva, el presente estudio se desarrolla con la finalidad de analizar la prevalencia de reacciones adversas de pirazinamida mediante análisis retrospectivo en afectados con tuberculosis en una zona endémica para la verificación de la correcta administración de medicamentos antifímicos en la coordinación zonal 8 de salud.

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La TB es una enfermedad infecciosa bacteriana, primera en morbilidad causada por un solo agente, por encima del VIH/sida; generalmente, se transmite por inhalación de gotas que contienen la bacteria. La OMS estima que aproximadamente la cuarta parte de la población a nivel mundial se encuentra infectada por *Mycobacterium tuberculosis* (4,12).

La TB es una afección que puede afectar a cualquier individuo indistintamente del lugar; sin embargo, la mayor proporción de personas que contraen esta enfermedad son adultos, específicamente el 90%. Cabe mencionar que la TB mantiene una mayor predominancia en hombres que en mujeres. Que, además, está relacionada con la pobreza, el agobio económico, la estigmatización, vulnerabilidad y discriminación. Considerando el ámbito de las regiones, se determina que la incidencia de casos de TB por cada 100,000 personas en África es de 226, en América se reconocen 29; en el Mediterráneo oriental 114, en Europa 26; en el sudeste de Asia se identifican 217 casos y en el Pacífico Oeste 93 casos (13).

Dentro de Las Américas, Ecuador se caracteriza por ser uno de los países que posee una carga de TB mayor, dentro de un ranking de 10 naciones; durante el año 2003, su prevalencia contribuyó en el 75% de los casos totales reportados (14). Se estima que una persona con TB activa cuenta con la capacidad de transmitir la enfermedad en un rango que va desde los 10 hasta 15 individuos, sobre todo en aquellos adultos jóvenes o en sujetos que poseen factores de riesgo. Hasta el año 2017, la incidencia de TB notificada en el país por cada 100,000 habitantes fue de 34.53%, destacando la presencia de 5,815 casos totales; mientras que, en el 2018 se registraron un total de 6,094 casos de TB. En la tabla 1 se evidencian los casos de esta enfermedad en el país desde el año 2012 (15).

Tabla 1

Número de caso de Tuberculosis en Ecuador 2012-2018

Año	Número de casos de TB
2012	5771
2013	5474
2014	5352
2015	5215
2016	5374
2017	5815
2018	6094

Tomado de Boletín Anual. Tuberculosis 2018; por Ministerio de Salud Pública, 2018 (15)

Por otro lado, considerando los casos de TB por provincia se presentan en tabla 2, los cinco territorios que preservan un mayor nivel de prevalencia.

Tabla 2

Número de casos de tuberculosis por provincia 2018

Provincia	Casos Totales
Guayas (urbano)	2946
El Oro	444
Guayas rural	408
Los Ríos	367
Pichincha (urbano)	275

Tomado de Boletín Anual. Tuberculosis 2018; por Ministerio de Salud Pública, 2018 (15)

Referente al número de casos de TB por sexo, se destaca una preponderancia en los hombres en comparación con las mujeres. El rango de edad dominante

corresponde a las personas entre los 25 a 34 años (Ver tabla 3) (15). Hasta el año 2014, el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) determinó que la tasa de mortalidad de TB era de 2.59 por 100,000 habitantes (16).

Tabla 3

Número de casos de Tuberculosis por edad y sexo 2018

Grupo etario	Sexo	
	Masculino	Femenino
más de 65	512	288
55 a 64	367	217
45 a 54	555	199
35 a 44	747	280
25 a 34	1150	373
15 a 24	903	349
5 a 14	53	67
0 a 4	13	21

Tomado de Boletín Anual. Tuberculosis 2018; por Ministerio de Salud Pública, 2018 (15).

Cabe mencionar que hasta antes del año 2007, el diagnóstico de la tuberculosis se fundamentaba en el desarrollo de cultivo y baciloscopia; sin embargo, con la finalidad de preservar diagnósticos con mayor sensibilidad y rapidez, han emergido nuevos métodos, dentro de los cuales se destaca el cultivo líquido, inmunocromatografía, LPA en cultivo o muestra directa, Microscopia Fluorescencia LED, LAM, entre otros (17). El diagnóstico rápido se basa en una combinación de imágenes y pruebas microbiológicas, moleculares y, rara vez, inmunológicas. Los métodos genotípicos permiten un diagnóstico temprano y una predicción altamente precisa de la resistencia a los medicamentos. Los métodos fenotípicos (basados en el cultivo) son el estándar de oro diagnóstico (17). Por otro lado, se incluyen la estrategia DOTS, una acción recomendada a nivel internacional con la finalidad de garantizar la cura hacia la TB. Este método se encuentra fundamentado en un conjunto de principios, los cuales aluden a la intervención sostenida y organizada, monitoreo de los resultados y el manejo efectivo de los medicamentos (18).

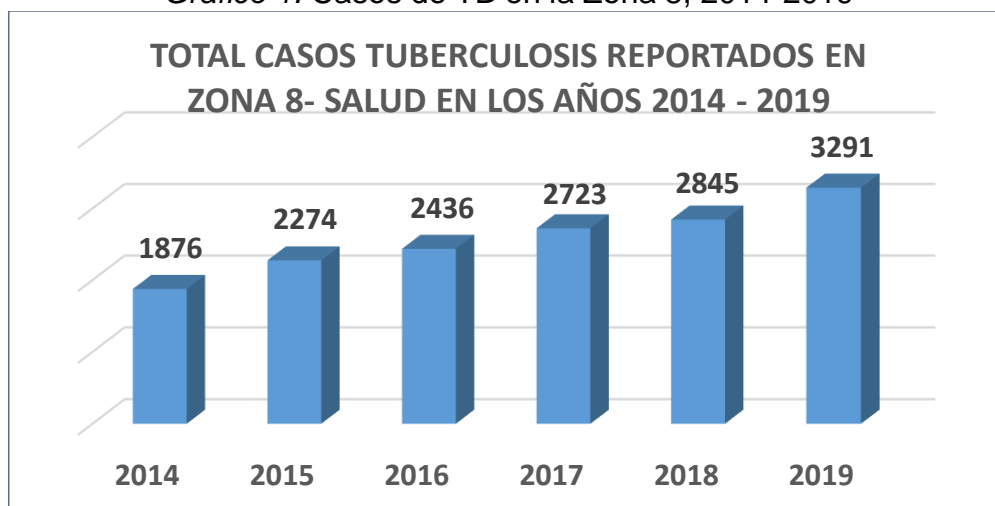
El tratamiento de la TB ha sido un desafío terapéutico, debido no solo al alto nivel de resistencia natural de *Mycobacterium tuberculosis* a los antibióticos, sino también a las mutaciones recién adquiridas que confiere mayor resistencia; la

TB farmacorresistente se contempla un problema crítico en el ámbito de la salud pública mundial. Hasta el año 2018, se identificaron más de 500 mil casos de resistencia a la rifampicina, medicamento empleado de forma principal en la TB (4,19,20). Referente al objeto de análisis, existen pocos estudios sobre las concentraciones de pirazinamida en suero luego de su uso terapéutico, esto podría deberse a que la droga se la administra solo en periodo inicial de la tuberculosis (21,22).

Sin embargo, en un estudio orientado a la identificación de las RAM de los fármacos antituberculosos empleados en pacientes hospitalizados, determinó que la pirazinamida fue la medicina que presentó un número mayor de RAM con el 35.29%. El rango de causalidad determinó que el 50% se estableció en la categoría posible, el 35.29% en probable, el 8.82% definida y el 5.88% condicional (23). Las RAM más comunes de la pirazinamida son los síntomas gastrointestinales, hepatotoxicidad y poliartralgia de nougouty (24). Adicional, se incluyen los efectos en el ámbito esquelético y neuromuscular, metabólico/endocrino, dermatológico y en el sistema nervioso (25).

Referente al ámbito de estudio, el Ministerio de Salud Pública – Coordinación Zonal 8, a través de informes y datos estadísticos ha detectado cómo ha sido el incremento de afectados con tuberculosis año tras años (Ver gráfico 1). Una de las problemáticas más frecuentes visualizadas en este contexto deriva de la frecuencia y naturaleza de las RAM en los afectados con tuberculosis, siendo un criterio de gran preocupación en el medio. Unas de las RAM graves detectadas es la hepatotoxicidad y la nefrotoxicidad; por tal motivo, el presente trabajo sustenta como objetivo identificar la prevalencia de las RAM en pirazinamida, tomando como unidad de análisis a los pacientes afectados con TB y que se encuentran en los diferentes distritos, hospitales, RPIS que pertenecen a la Coordinación Zonal 8 (Guayaquil, Durán, Samborondón) en el periodo de enero a diciembre 2019.

Gráfico 1. Casos de TB en la Zona 8, 2014-2019



Fuente: Estrategia de Prevención y Control de la Tuberculosis – Coordinación Zonal 8 – Ministerio de Salud Pública

1.2. OBJETIVO GENERAL

Analizar la prevalencia de reacciones adversas de pirazinamida, mediante análisis retrospectivo en afectados con tuberculosis en una zona endémica, para la verificación de la correcta administración de medicamentos antifímicos.

1.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar las RAM más frecuentes por medicación Pirazinamida encontradas en pacientes con tuberculosis en la Coordinación Zonal 8 (Guayaquil, Durán, Samborondón) durante el año 2019
- Clasificar las RAM reconocidas en la Coordinación Zonal 8 durante el año 2019, bajo el criterio de leves, moderadas y graves
- Identificar los grupos etarios que presentaron RAM a pirazinamida en la Coordinación Zonal 8, durante el año 2019
- Elaborar un análisis sistemático de revisiones bibliográficas de RAM sobre pirazinamida y comparar con los resultados encontrados en la base de datos VIGIACCESS

CAPÍTULO II

2.0. MARCO TEÓRICO

2.0.1 Generalidades de la Tuberculosis (TB)

2.0.1.1 Definición de la TB

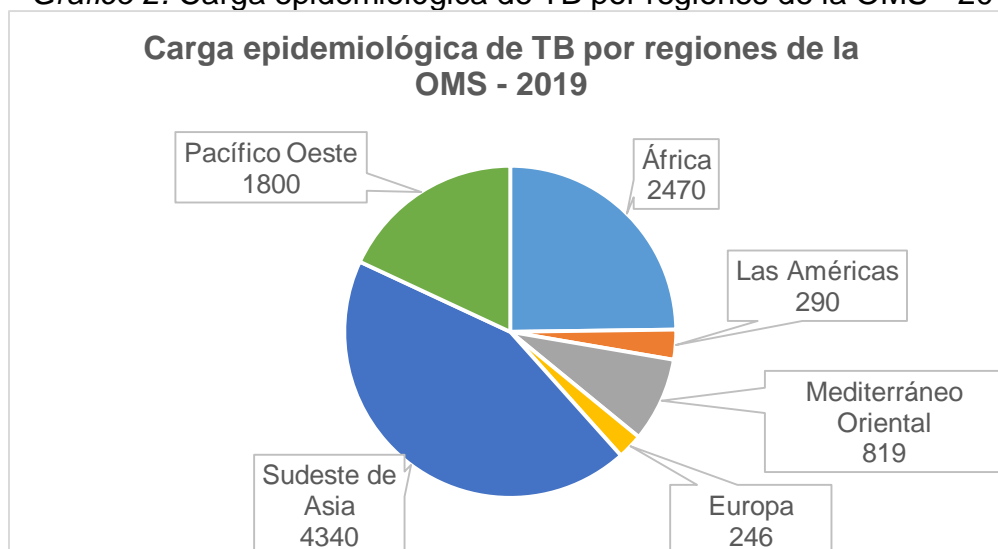
La TB constituye una de las enfermedades infecciosas que sustenta un amplio índice de mortalidad, debido a que es la responsable de millones de muertes al año en el contexto global (26), representa una de las 10 causas principales de muerte a nivel mundial; y, que del total de las personas infectadas por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, aproximadamente entre el 5 y 15% de las mismas desarrollan TB activa a lo largo de su vida, mientras que el porcentaje restante lo mantiene latente, lo que indica que no presentan síntomas y no transmiten la bacteria hacia otros; sin embargo, es necesario la entrega de un tratamiento adecuado contra *Mycobacterium tuberculosis*. Es importante reconocer que esta bacteria se encuentra presente en todos los rincones del mundo, con un predominio en los hogares con ingresos medios a bajos, destacando naciones como el Sudeste Asiático y África subsahariana (26).

La Organización Panamericana de la Salud determina que la TB es una enfermedad que afecta los pulmones generada por la bacteria *M. tuberculosis*. La transmisión de esta afección se propaga por el aire, cuando una persona con TB pulmonar escupe, tose o estornuda, dicha acción conlleva la expulsión de bacilos de TB a la atmosfera, generando que cualquier individuo al inhalar tal bacteria quede infectado (27). Por lo general, esta infección en sujetos sanos es asintomática, dado que la actuación del sistema inmunitario se genera mediante la construcción de una barrera que rodea la bacteria (28). No obstante, en personas con sistema inmunitario deficiente, el riesgo de enfermedad es mayor, en especial cuando se mantienen casos que refieren a la diabetes, VIH, consumo de tabaco y malnutrición. Dentro de esta perspectiva, cuando la enfermedad se activa, la persona se convierte en un factor de propagación de la enfermedad hacia el entorno, infectando hasta 15 personas en un año (27).

2.0.1.2 Epidemiología de la TB

Durante el año 2019, se registraron 1.4 millones de muertes por causa de la TB, en el mismo período, alrededor de 10 millones de personas la contrajeron, con una preponderancia mayor en hombres (56%) que en mujeres (32%); el 12% restante corresponde a niños (hasta los 15 años) (3). Entre los años 2000 al 2018, alrededor de 58 millones de vidas se salvaron gracias a los esfuerzos orientados a la erradicación de la TB; sin embargo, 1.5 millones perecieron y 484,000 enfermaron por presentar resistencia a los medicamentos (29). Para el año 2019, las vidas salvadas ascendieron a 60 millones, dado el desarrollo de diagnósticos y entrega de tratamientos; es importante reconocer que la incidencia de TB a nivel mundial está en disminución de forma anual en un 2% aproximadamente; y, que a lo largo del período 2015 al 2019 se evidenció una reducción del 9% (3).

Gráfico 2. Carga epidemiológica de TB por regiones de la OMS - 2019

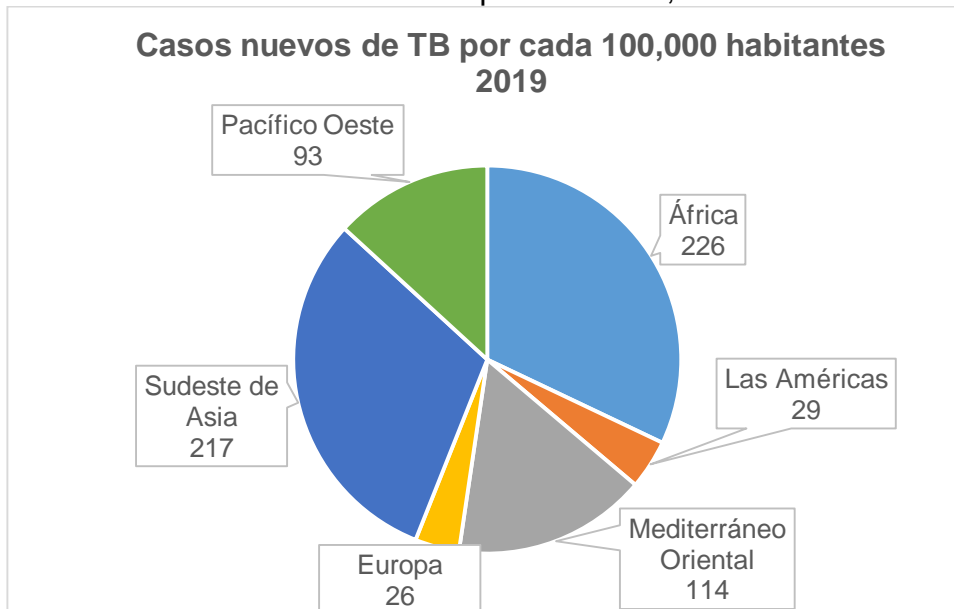


Fuente: Tomado de *Global Tuberculosis Report 2019. Latest status of the tuberculosis epidemic*; por World Health Organization, 2019 (29)

Considerando la carga epidemiológica de la TB por regiones de la OMS, se reconoce una preponderancia significativa en el Sudeste de Asia y África con un total de 4,340 y 2,470 casos respectivamente (Ver gráfico 2). Con respecto a los nuevos casos de TB por cada 100,000 habitantes, las regiones

preeminentes son África (226), Sudeste de Asia (217) y el Mediterráneo Oriental (114) (Ver gráfico 3). La media de casos nuevos a nivel global se sitúa en 130 (29).

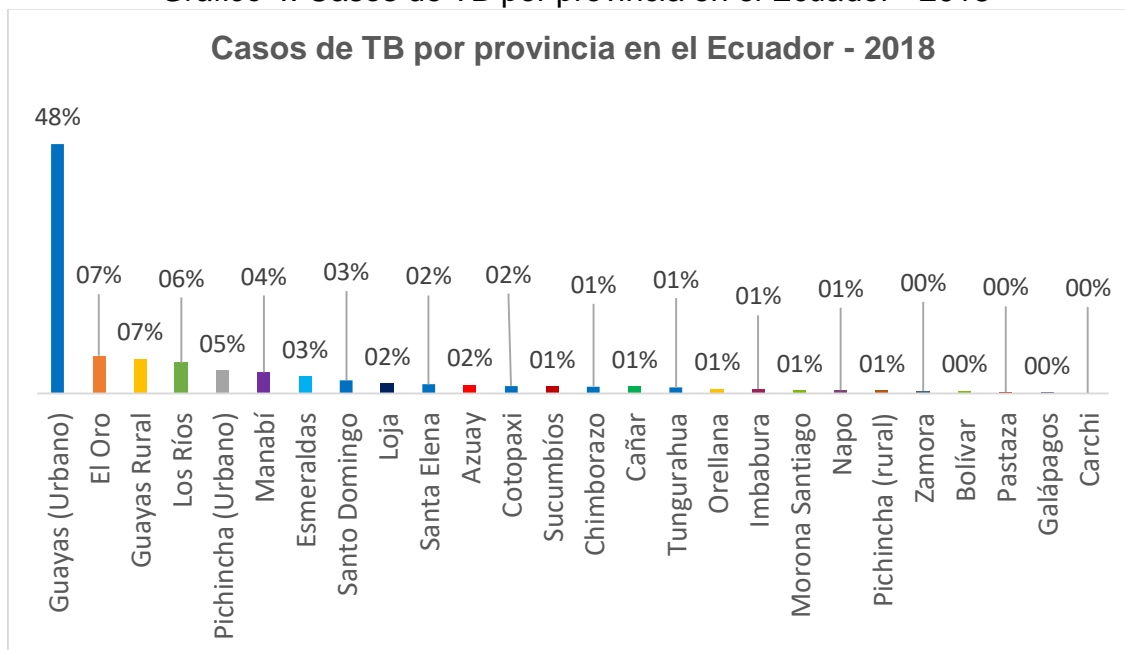
Gráfico 3. Casos nuevos de TB por cada 100,000 habitantes - 2019



Fuente: Tomado de *Global Tuberculosis Report 2019. Latest status of the tuberculosis epidemic*; por World Health Organization, 2019 (29)

Referente a la situación nacional, hasta el año 2018 se registraron 6,094 casos de TB sensible, manteniendo un nivel de incidencia orientado a 34.53/100 mil habitantes. Referente al grado de prevalencia de esta enfermedad en el país, la provincia más afectada es la zona urbana de Guayas con el 48.3% que indica la tenencia de 2946 casos (Ver gráfico 4) (15).

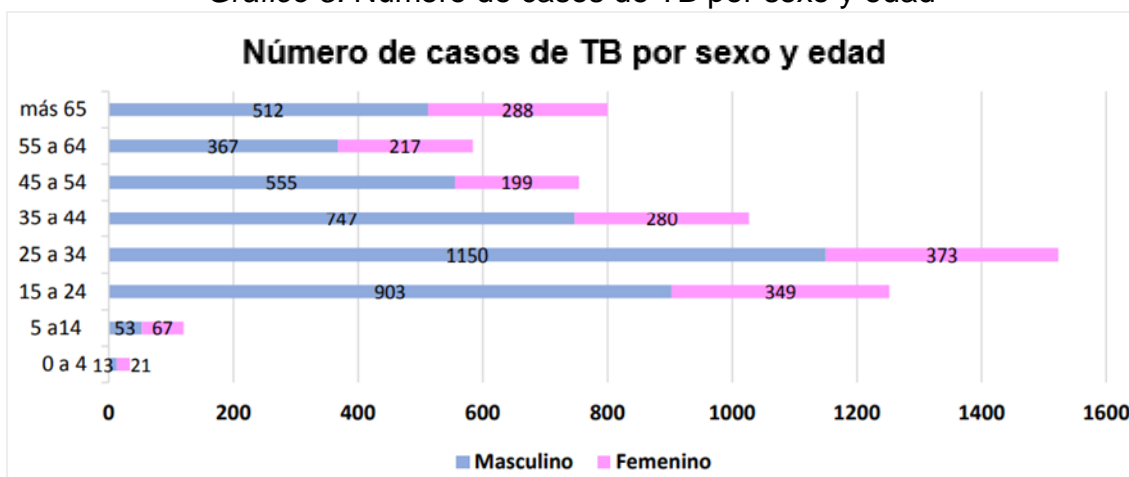
Gráfico 4. Casos de TB por provincia en el Ecuador - 2018



Fuente: Tomado de *Boletín Anual. Tuberculosis 2018*; por Ministerio de Salud Pública, 2018 (15).

Por otro lado, existe una preponderancia en el sexo masculino (4,300 casos) que en el femenino (1,794 casos) afectando en mayor proporción a aquellos cuyo rango se establece en los 25 a 34 años, seguido de la población joven entre 15 a 24 años (Ver gráfico 5) (15).

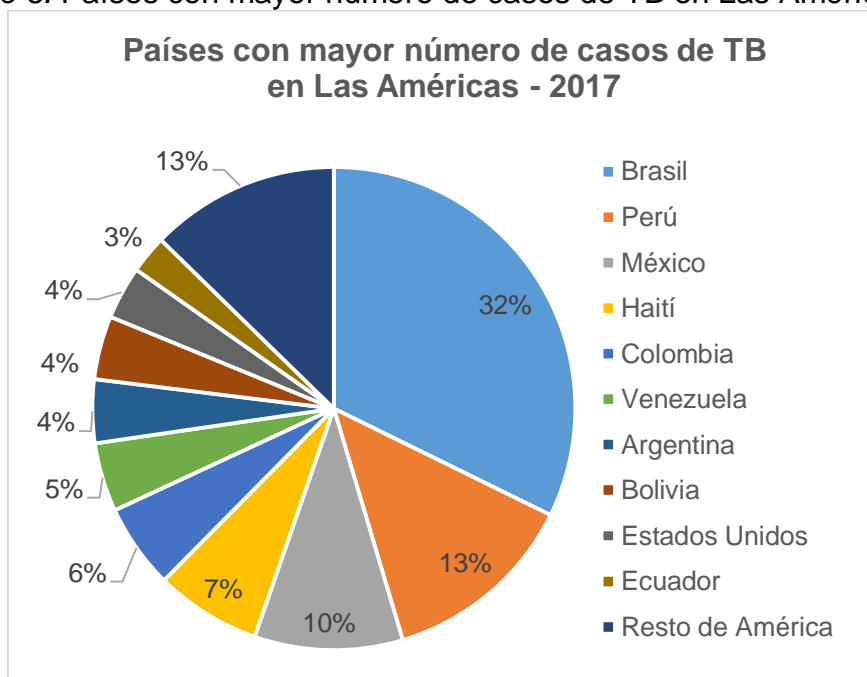
Gráfico 5. Número de casos de TB por sexo y edad



Fuente: Tomado de *Boletín Anual. Tuberculosis 2018*; por Ministerio de Salud Pública, 2018 (15)

Dentro de este mismo período, Ecuador descendió de la séptima posición a la décima en el ranking de naciones con mayores casos de TB. Para el año 2017, en la región de América Latina y El Caribe se identificaron 35,800 casos de TB, siendo el 3% aportados por el país con un rango aproximado de 7,2 mil infectados (30)

Gráfico 6. Países con mayor número de casos de TB en Las Américas - 2017



Fuente: Tomado de *Tuberculosis en las Américas 2018*; por Organización Panamericana de la Salud, 2018 (30)

De acuerdo con las conjeturas planteadas por el Ministerio de Salud Pública (MSP) al año se destina cerca de \$ 1 millón con la finalidad de enfrentar la TB; en este sentido, alrededor de \$ 600 mil se orientan a medicamentos, mientras que el valor restante se dirige a la compra de equipos nuevos. El país se destaca por ser una de las naciones que posee en la actualidad pruebas rápidas de detección mediante el método molecular, hecho que ha permitido corroborar la existencia de la TB en un tiempo menor a dos horas, fomentando la entrega de un tratamiento oportuno y adecuado (31).

2.0.1.3 Factores de riesgo de la TB

En el ámbito de la salud, existen un conjunto de enfermedades que influyen de forma negativa en el cuadro clínico de la TB, las cuales refieren a la diabetes mellitus tipo 2, desnutrición y VIH. Adicional, se incluyen factores como la población migrante y el personal de salud. Con respecto al primer criterio, en el 90% de los casos de TB se encuentra la diabetes tipo 2, la misma que se vincula con la presencia de deficiencias en la secreción o actuación de la insulina. Además, la relación entre ambas patologías conlleva un riesgo mayor de presentar tuberculosis activa, fallas en el tratamiento y muerte; asimismo, se integra la tenencia de RAM graves a los medicamentos antituberculosos empleados en segunda línea como el hipotiroidismo y la nefrotoxicidad (32).

Por otro lado, el virus del VIH conlleva a una evolución rápida de la TB, lo que puede dar paso a la muerte del paciente, destacando aquellos que carecen de la terapia antiretroviral. El traslado de la población entre países también se considera una de las causas que influye en el desarrollo de esta enfermedad, al igual que el personal de salud (enfermedad profesional), por el contagio debido a la exposición que existe en razón del contacto con pacientes con tuberculosis, las medidas de aislamiento y protección en el lugar de trabajo (32).

De igual forma, se incluye el factor de edad; en este sentido, la vejez constituye un elemento de riesgo frecuente en el contagio de la TB dado el envejecimiento del sistema inmunológico, generando un riesgo de muerte del 60 al 80% en mayores de 60 años; del mismo modo, se integra el sexo; siendo los hombres, los más afectados y propensos en mantener esta afección. Con respecto a las comorbilidades que contribuyen al desarrollo de la tuberculosis se encuentra el cáncer, sida, leucemia, hemofilia y lepra; por otro lado, influye el contacto directo con personas enfermas de TB, así como los reclusos, en quienes convergen otros criterios de riesgo como el alcoholismo, el hacinamiento y los trastornos psiquiátricos. Dentro de este contexto, se

enfatisa el alcoholismo; una adicción que provoca que las personas se encuentren en ayuna durante mucho tiempo generando desnutrición y anemia, favoreciendo el proceso de infección (33).

Dentro de los factores de riesgo sociodemográfico que influye en el desarrollo de la TB se encuentra la edad (15-59 años), el sexo, la zona donde se habita, especialmente el área urbana, estado civil (soltera/o), tenencia de una educación primaria, el desempleo, reclusión de la libertad, contacto con personas enfermas de TB y TB multirresistente (MDR), comorbilidades crónicas, hospitalización, diabetes, infecciones oportunistas, el consumo/abuso de drogas y alcohol. Por otra parte, se incluyen los viajeros recurrentes, ausencia de la vacuna contra la TB (BCG), la malnutrición, coinfección por VIH, consumo de tabaco, tratamiento en centros sanitarios o sin previa observación por parte del personal de salud, adherencia deficiente, fallas terapéuticas y presencia de efectos adversos (34).

Contemplando como enfoque central a los trabajadores de salud, se destacan variables como el ambiente y situación laboral, sistema de ventilación cerrada, dirección, patrón y velocidad del flujo aéreo. Asimismo, se incluye el hacinamiento, luz ultravioleta, tiempo de servicio, aire acondicionado, la edad, sexo, las comorbilidades y el uso de mascarillas o respirador N-95 (35). Por otro lado, los factores de riesgo que conlleva al progreso de la TB latente o activa en la población general aluden al contacto reciente con casos de TB, personas infectadas con VIH, inmunodeprimidas y que presentan cambios fibróticos en la radiografía de tórax compatibles con TB antigua, inmigrantes procedentes de países con un nivel de prevalencia de TB elevado y cuyo desplazamiento ha sido reciente (< 5 años), sujetos consumidores de tabaco y empleadores de drogas inyectables. Adicional, se incluyen los residentes que habitan en hogares colectivos como asilos, instalaciones de corrección y detención, refugios para personas, hospitales e instalaciones de atención médica. Para concluir, se destaca el personal de laboratorio de micro bacteriología y las personas que preservan condiciones clínicas relacionadas con la diabetes mellitus, trastornos hematológicos como linfomas o leucemia,

falla renal crónica, derivación yeyunoileal, gastrectomía, silicosis y otras neoplasias específicas que aluden a los carcinomas en cuello, pulmón y cabeza (36).

Cabe mencionar que la TB es una enfermedad que se encuentra relacionada estrechamente con la pobreza, y las condiciones de vida que aluden al criterio material y cultural se contemplan como determinantes de contagio de la afección. Bajo esta perspectiva, resaltan variables como la precariedad existente en los hogares, deterioro en la infraestructura de la vivienda, falta de higiene, falta de una cultura orientada a la prevención de los problemas de nutrición, hacinamiento familiar, ausencia de higiene y el déficit inmunitario generado por una alimentación pobre. De igual forma, se incluye la tenencia de un sistema inmunitario deteriorado, dado la presencia del VIH, la TB resistente a los medicamentos o también denominada multirresistente, lo cual se presenta por las irregularidades del tratamiento y la no adherencia. Por otro lado, se incluye el desplazamiento de la población (emigración) desde países endémicos hacia las naciones desarrolladas, generando la presencia absoluta de la TB a nivel mundial (6).

2.0.1.4 Manifestaciones clínicas de la TB

Con respecto a los síntomas de la TB, los mismos dependen de la zona del cuerpo en donde las bacterias tuberculosas se encuentren multiplicando. Por lo general, la proliferación de estas bacterias se genera en los pulmones, lo que da paso a la TB pulmonar. Los síntomas que derivan de esta afección corresponden a la tenencia de una intensa tos que perdura alrededor de tres semanas o más; esputo que refiere a la flema que surge desde los pulmones, tos con sangre y dolores en el pecho. Por otro lado, se incluyen síntomas como la pérdida de peso, fiebre, fatiga, debilidad o cansancio, escalofríos, ausencia de apetito y sudores nocturnos. Las señales que se presenten en otras áreas del cuerpo, dependen de la parte afectada. Referente a las personas que poseen TB latente,

los mismos no manifiestan síntomas, no se encuentran mal y carecen de la capacidad de transmisión de la enfermedad hacia otros sujetos (37).

En casos donde la afección se encuentre avanzada, se reconoce la expectoración en conjunto con la sangre. Cuando la TB afecta a los niños, los principales síntomas que se presentan son fiebre, tos y reducción del apetito; asimismo, el paciente no mantiene una dieta nutricional efectiva, por lo que se genera la pérdida o aumento de peso incluyendo el decaimiento. Cabe mencionar que, si los síntomas (flema y tos) se encuentran presentes por más de dos semanas, es imprescindible acudir a un centro médico con la finalidad de que el profesional realice una baciloscopia para identificar o descartar la permanencia de la enfermedad (38).

Es importante reconocer que a pesar de que el cuerpo humano hospede la bacteria *M. tuberculosis*, el sistema inmunitario se encarga de evitar que el individuo se enferme; bajo esta perspectiva, se incluye el reconocimiento de la TB latente y activa. En el primer caso, pese a que una persona está infectada, la bacteria se encuentra inactiva por lo que no genera síntomas y al mismo tiempo, no cuenta con la capacidad de contagiar a otros; sin embargo, la misma puede activarse cuando no se obtiene un tratamiento oportuno, cabe mencionar que alrededor de 2 mil millones de habitantes preservan la enfermedad latente. Referente a la tuberculosis activa, esta se considera contagiosa y acontece posterior a la infección generada por la bacteria, lo cual va desde semanas hasta años. Adicional a los síntomas planteados previamente, se incluye la fatiga y efectos generados en los riñones, el cerebro y la columna vertebral (39).

2.0.1.4.1 Afecciones por Tuberculosis

A continuación, se mencionan las diferentes afecciones por tuberculosis:

- TB extra pulmonar, esta afección se presenta fuera de los pulmones y se centra en la zona ganglionar, osteo-articular, urogenital, entre otros (40).

A pesar de que los síntomas dependen del área afectada, los signos más comunes refieren a la pérdida de peso, fiebre y malestar general (41).

- TB miliar, la misma que surge a través de la erosión en un vaso sanguíneo y genera la difusión de los bacilos tuberculosos por medio del torrente sanguíneo; los síntomas aluden a lo antes expresado en conjunto con la disnea progresiva, debilidad y escalofríos (41).
- TB genitourinaria, los síntomas refieren a dolores pélvicos crónicos, embarazo ectópico y esterilidad generada por fibrosis tubaria (41).
- Meningitis tuberculosa, los síntomas apuntan a la tenencia de náuseas, somnolencia y cefalea recurrente; adicional, ante casos avanzados se presenta el coma o estupor (41).
- Peritonitis tuberculosa infieren en el cansancio, hipersensibilidad y dolores abdominales (41).
- TB ósea articular conlleva dolores constantes en los huesos y artritis subaguda o crónica (41).

2.0.1.5 TB Multirresistente

La TB resistente (TB-MR) se presenta ante la resistencia que genera la bacteria hacia los medicamentos que se emplean como tratamiento, ocasionando que los fármacos no cuenten con la capacidad de erradicarla (42). Esta patología surgió en los años noventa durante la emergencia visualizada en Estados Unidos por brotes de bacterias con renuencia hacia la rifampicina y la isoniacida; más adelante, se presentaron los primeros indicios de la TB extremadamente resistente (TB-XDR) a los medicamentos antes planteados en conjunto con la fluoroquinolona y ciertos medicamentos inyectables empleados en segunda línea como capreomicina, amikacina y kanamicina. Por otro lado, entre los años 2011 al 2012 se identificaron informes que aluden a la TB resistente totalmente a los medicamentos disponibles (TB-TR) (34).

La TB multirresistente representa un problema crítico para la salud pública y el desarrollo económico. De acuerdo con los informes planteados por la OMS, el número de casos confirmados de TB multirresistente ha incrementado durante

los últimos años, pasando de 84,000 en el año 2012 a 153,000 durante el 2017. Con respecto a la carga estimada de TB-MR, la misma sustenta una incidencia mayor pasando de 450,000 a 458,000 en el período previamente determinado. La prevalencia más alta de TB-MR se localiza en China y en la India; no obstante, el mayor número de pacientes diagnosticados derivan de la Región Europea de la OMS. Cabe mencionar que, a nivel mundial un tercio de los pacientes notificados con TB son valorados con pruebas de susceptibilidad a los fármacos (DST) y el 20% de los casos acceden a un tratamiento adecuado, hecho que se contempla como un desafío para el paciente, médico, familiares y sistema de salud en general. En este sentido, el nivel de resistencia a los medicamentos por la cepa de TB puede variar y depende de los resultados que se obtengan del DST. La recomendación presentada por la OMS conlleva al desarrollo de un tratamiento con antibióticos combinados durante un tiempo que va desde los 9 a 20 meses (43).

Los factores de riesgo de la TB-MR derivan del sexo, edad, grado de instrucción, ocupación, estado civil, residencia del paciente, tamaño de la familia y los ingresos mensuales del hogar. Adicional, se incluyen variables como el consumo de alcohol, tabaco, uso de sedantes, analgésicos y tranquilizantes. Por otro lado, destaca el incumplimiento del tratamiento, hipertensión, depresión, ansiedad y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (44).

2.0.1.6 Diagnóstico de la TB

Para llevar a cabo el diagnóstico de la TB se destacan cinco elementos claves que refieren a la toma de historial médico, examen físico, radiografía de tórax, prueba de infección por la bacteria *M. Tuberculosis* y examen bacteriológico de muestras clínicas. El diagnóstico general inicia con la recolección de antecedentes médicos que permiten determinar los síntomas de TB; adicional, se incluye el reconocimiento de aspectos demográficos, contacto previo con casos de TB o adherencia de tratamiento (26).

Posteriormente, se gestiona el examen físico, el cual evalúa la condición general del paciente, aunque no determina la existencia o descarte de la TB.

Por otro lado, se incluye la prueba de *M. Tuberculosis*, lo cual se ejecuta por medio de un análisis de sangre o piel; la prueba de sangre se conoce como Interferon-Gamma Release Array (IGRA) y mide el punto en que reacciona el sistema inmunológico al bacilo de la TB, mientras que la prueba cutánea se reconoce como Mantoux. Es importante reconocer que este tipo de pruebas no logran distinguir entre la TB latente o activa, por lo que se integra el desarrollo de radiografía de tórax, tomografía computarizada y examen bacteriológico; adicional, intervienen las pruebas DST (26).

De acuerdo con la guía práctica clínica emitida por el MSP, los criterios bacteriológicos de diagnóstico de TB refieren al desarrollo de una baciloscopia, cultivo para *M. tuberculosis* y PCR. En el criterio imagenológico se destaca el empleo de radiografías en tórax, ecografía, resonancia magnética y tomografía de tórax computarizada. Adicional, se integra el desarrollo de un examen histopatológico y un análisis anatomopatológico de líquido amniótico y placenta. Los criterios de diagnóstico para niños y adolescentes refieren a la identificación de las manifestaciones clínicas, ejecución de un aspirado gástrico, PCR en tiempo real, PCR con muestras acerca de nódulos linfáticos, radiografías de tórax, Derivado Proteínico Purificado (PPD) y estudio de histopatología (16).

2.0.1.7 Tratamiento y prevención de la TB

Según lo estipulado por la guía clínica del MSP, el tratamiento de la TB no se encuentra fundamentado en la ubicación de la afección, sea pulmonar o extra pulmonar; sino, en un esquema centrado en el historial farmacológico y duración del tratamiento, este esquema se segmentado en TB sensible y resistente, además debe ser otorgado en razón del peso de la persona y observarse de forma directa. En la siguiente tabla se presenta el tratamiento para casos sensibles de TB en adultos y niños (16).

Tabla 4

Tratamiento para casos de TB sensible

Esquemas de tratamiento para casos de TB sensible		
Esquema del tratamiento	Duración meses	Tipo de Caso TB sensible
2HRZE/4HR	6	Nuevo, no presenta evidencia de manifestar TB resistente
HRZE	9	Recaída, fracaso, pérdida de seguimiento y sensibilidad comprobada a rifampicina

Dosis recomendada al tratamiento de TB sensible por Kg de peso en adultos con medicamentos de primera línea

Medicamentos	Dosis mg/kg de peso	Dosis diarias
		Máximo (mg)
Isoniacida	5 (5-15)	300
Rifampicina	10 (10-20)	600
Pirazinamida	25 (20-30)	2000
Etambutol	15 (15-20)	1200

Recomendaciones para el tratamiento de TB sensible en niños con medicamentos de primera línea

Fármaco	Régimen (dosis máxima)	Toxicidad
Isoniacida H	10 mg/kg (7-15 mg/kg) (300 mg/día)	TGOT/GPT, 1% hepatitis, Polineuropatía periférica. Convulsiones
Rifampicina R	15 mg/kg (10-20 mg/kg) (600 mg/día)	Intolerancia gastrointestinal, artralgias, Síndrome gripal, 1% hepatitis. Nefritis intersticial, color anaranjado de secreciones
Pirazinamida Z	35 mg/kg (30-40 mg/kg) (2g)	Hiperuricemia, intolerancia gastrointestinal, hepatitis, fotosensibilidad, artralgias
Etambutol E	20 mg/kg (15-25mg/kg) (2g)*	Neuritis óptica, alteración percepción de colores

Tomado de Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica; por MSP, 2018 (16).

Por otro lado, se incluye el tratamiento para casos resistentes de TB. El esquema integra dos fases que son: intensiva y de continuación (16).

Tabla 5

Tratamiento para casos de TB resistente

Tratamiento para casos de TB resistente			
Fases	Descripción		
Intensiva	Implica Kanamicina (Km), – Etionamida (Eto), Moxifloxacina (Mfx) e Isoniacida (H) en altas dosis. Pirazinamida (Z), Etambutol (E) y Clofazimina (Cfz). El suministro de los medicamentos será diario por un tiempo de cuatro meses; no obstante, se extenderá hasta el sexto mes en casos donde se obtiene una baciloscopia positiva al mes 4. En casos donde se obtiene nuevamente un resultado positivo en el mes 6, se determina el fracaso del esquema y se genera uno con fármacos de segunda línea		
De Continuación	Implica Moxifloxacina (Mfx), Etambutol (E), Pirazinamida (Z) y Clofazimina (Cfz). El suministro será diario por un período de 5 meses		
Dosificación para niños con medicamentos de segunda línea			
Medicamento	Peso < 30 kg	Peso 30 – 50 kg	Peso >50 kg
Moxifloxacina	400 mg	600 mg	800 mg
Clofazimina	50 mg	100 mg	100 mg
Etambutol	800 mg	800 mg	1200 mg
Pirazinamida	1000 mg	1500 mg	2000 mg
Isoniacida	300 mg	400 mg	600 mg
Etionamida	250 mg	500 mg	750 mg
Kanamicina (Amikacina)	12 – 15 mg/kg (Máximo 1 g)		

Tomado de Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica; por MSP, 2018 (16)

Con respecto a la prevención de la TB, este acto se lleva a cabo mediante la adherencia efectiva del tratamiento con la finalidad de evitar la transmisión de la afección dentro de segunda o tercera semana. Por otro lado, es importante que los pacientes enfermos utilicen mascarillas, de manera específica durante las primeras semanas posterior al inicio del tratamiento (38). Asimismo, se incluye la vacuna BCG, cuya eficacia llega hasta el 80% y cuenta con la capacidad de proteger de meningitis tuberculosa a los niños incluyendo la TB diseminada. Sin embargo, la misma no tiende a proteger de la TB pulmonar y latente en los adultos (32).

2.0.2 Reacciones adversas a los medicamentos (RAM)

2.0.2.1 Definición de las RAM

De acuerdo con la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria, las RAM se definen como una reacción no deseada que se manifiesta posterior al suministro de una medicina con dosis empleadas de forma regular en el cuerpo humano para diagnosticar, prevenir y tratar una enfermedad o alterar su función biológica (45). Otra conceptualización relacionada con la RAM alude a la tenencia de una reacción desagradable y dañina que precede de la intervención de un medicamento. Los efectos adversos a menudo predicen el peligro de una administración futura justificando su prevención, alterando el tratamiento específico o el retiro del fármaco (46).

2.0.2.2 Tipos de RAM

Los tipos de reacciones adversas a medicamentos se dividen en cuatro tipos que son: A, B, C y D; las mismas se detallan a continuación (47,48,49).

Tabla 6
Tipos de RAM

Tipo RAM	Descripción
A	Se caracterizan por ser las más predecible y recurrentes; se relacionan con las particularidades intrínsecas del fármaco. La mayor parte es producto del incremento en la acción farmacológica de la medicina, cuando la misma es administrada en dosis habituales
B	No se vinculan con las características farmacológicas de la medicina; por ende, no son predecibles. Mantiene una morbimortalidad que supera a las RAM de tipo A. Las reacciones de este nivel son hipersensibilidad y de idiosincrasia por parte de la persona
C	Se integran los efectos vinculados con los tratamientos extensos, destacando insuficiencia renal y necrosis papilar
D	Este tipo de RAM genera un efecto con retraso, destacando la teratogénesis y la carcinogénesis. Otros ejemplos aluden a la ciclofosfamida o linfoma por fenitoína, síndrome de Moebius por misoprostol y melanoma por fingolimod

Tomado de Reacciones adversas a medicamentos. Generalidades. Criterios de derivación; por Porto, 2019; La Farmacovigilancia en Cuba y la Infranotificaciones de Reacciones Adversas a los Medicamentos; por Tarragó, Gravier y Gil, 2019; Reacciones adversas a medicamentos; por Montané y Santesmases, 2020 (47,48,49).

2.0.2.3 Factores de riesgo que influyen en la RAM

Dentro de los factores de riesgo que influyen directamente en el padecimiento de una RAM se incluyen los antecedentes, la edad, situaciones clínicas y la exposición frecuente de los medicamentos. En los antecedentes se integra el reconocimiento de alergias previas de los fármacos; con respecto a la edad, las RAM se presentan en cualquier rango etario, estudios determinan que los más jóvenes se relacionan con un mayor riesgo de presentar RAM. Dentro de las situaciones clínicas se incluyen los pacientes con VIH y con linfocitos atípicos y anormales. En la exposición de los fármacos, se incluyen los tratamientos con el uso reiterado de los medicamentos que coadyuvan en la presencia de alergias (47).

Por otro lado, se destacan factores como la comorbilidad, factores psicosociales y vinculados con la prescripción del médico, polifarmacia y la edad avanzada. En este último criterio, las personas mayores a 80 años mantienen una relación significativa con la presencia de RAM. Dentro del contexto de la polifarmacia se integran el tipo de medicina, el tiempo de tratamiento y dosis administradas. En los factores psicosociales se destaca la falta de apoyo, lo que favorece la automedicación y errores en la adherencia médica; mientras que en la prescripción médica deriva la comunicación deficiente entre el paciente y los familiares, recomendaciones inadecuadas de los medicamentos y pautas excesivas relacionadas con la adherencia de los fármacos (50).

2.0.3 Pirazinamida

2.0.3.1 Definición de Pirazinamida

Pirazinacarboxamida o Pirazinamida (PZA) es un profármaco que requiere su conversión a su metabolito activo, ácido pirazinoico, por la enzima pirazinamidasa, es parte de los medicamentos de primera línea utilizados para tratar la TB causada por el complejo completamente susceptible *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) (22). En el contexto de tuberculosis multidrogorresistente

(MDR-TB) causada por isoniacida y rifampicina, se recomienda PZA como “agente complementario” junto con etambutol (51,52,53). Se destaca su capacidad de actuar en pH ácido, sobre la población de bacilos intracelulares, lo cual le otorga la capacidad esterilizadora (54).

2.0.3.2 Ficha médica de la Pirazinamida

En la siguiente tabla se evidencia la ficha médica de la Pirazinamida según los datos planteados por el MSP en la guía clínica (16,54,21,12).

Tabla 7
Ficha médica de la Pirazinamida

Ficha médica de la Pirazinamida	
Indicación	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculosis en conjunto con otros medicamentos • Bactericida para <i>M. tuberculosis</i> latente
Forma farmacéutica y concentración	<ul style="list-style-type: none"> • Tableta de 500 mg • Tabletas de Isoniacida 75 mg + Rifampicina 150 mg+ Pirazinamida 400 mg + Etambutol 275 mg • Tabletas Dispersables de Isoniacida 50 mg + Rifampicina 75 mg + Pirazinamida 150 mg
Absorción/Ingesta	Desde el tracto GI se absorbe; puede administrarse con el estómago vacío o con comida
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al medicamento, insuficiencia hepática severa y ataque agudo de gota
Efectos adversos	Artralgia, enrojecimiento, anorexia, disuria, hepatomegalia, fiebre, insuficiencia hepática, ictericia, náusea, erupción, vómito, fotosensibilidad, anemia sideroblástica, trombocitopenia, aumento de transaminasas, hiperuricemia, diarrea, fotodermatitis, hepatitis, dolor abdominal, exantema, gota, malestar, fiebre de origen central y esplenomegalia
Circunstancias especiales	<ul style="list-style-type: none"> • Durante el embarazo, la pirazinamida se utilizará únicamente cuando el beneficio potencial supera el riesgo • En la etapa de lactancia, una cantidad pequeña de la pirazinamida puede ser dañina • Frente a enfermedades renales, la dosificación es de 3 veces por semana • En enfermedades hepáticas se debe emplear con precaución, debido a la relación que tiene la pirazinamida con la hepatotoxicidad en el 1% de sujetos enfermos

Farmacocinética	La pirazinamida se absorbe de forma efectiva en el tracto gastrointestinal, logrando una concentración súbita al cabo de dos horas. Goza de una absorción celular excelente, incluyendo el líquido raquídeo y céfalo. Dentro del hígado, el ácido pirazinoico permite su metabolización y su erradicación se genera por medio de la orina en un rango del 70%, hecho que debe adecuarse en casos donde se presenta insuficiencia renal avanzada y en personas que se hallan en tratamiento de hemodiálisis debe suministrarse en la fase post diálisis
Toxicidad	El exceso de las concentraciones recomendadas: se han reportado: Hiperuricemia, hepatitis, hepatotoxicidad, intolerancia gastrointestinal, artralgias, fotosensibilidad. Este medicamento no debe ser empleado en pacientes con enfermedad hepática crónica, alteraciones existentes en la función hepática o reagudización en la enfermedad hepática
Interacciones	<ul style="list-style-type: none"> • Con medicamentos <ul style="list-style-type: none"> ○ Sulfinpirazona: Antagoniza los efectos de Sulfinpirazona. ○ Vacunas: Los antibacterianos cumplen con la función de inactivar la vacuna oral frente a la fiebre tifoidea • Con alimentos <p>La administración del tratamiento debe ser ingestas livianas, se debe evitar el consumo de antiácidos y grasas; sin embargo, es importante reconocer que los alimentos no se interponen en la pirazinamida</p>

Tomado de *Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica*; por MSP, 2018 (16); *Guía Nacional Para El Manejo De La Tuberculosis*; por Ministerio de Salud, 2016 (54); *Serum pyrazinamide concentrations in patients with pulmonary tuberculosis*; por Araujo, Abreu, Godinho y Fernandes, 2019 (21); *Updates in the Treatment of Active and Latent Tuberculosis*; por Haas y Belknap, 2018 (12); *PIRAZINAMIDA 100mg/ml SUSPENSIÓN ORAL*; por Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2021 (25)

2.0.3.3 Mecanismo de acción

Aunque todavía no se conoce el mecanismo de acción exacto de PZA, se acepta ampliamente que PZA es un pro fármaco que requiere transformación en ácido pirazinoico, la forma activa, por la enzima mico bacteriana codificada por el gen *pncA*. La mayor parte de la resistencia clínica parece ser el resultado de un rango

diverso de mutaciones en este gen y se ha demostrado que la secuenciación del gen *pncA* tiene un excelente poder predictivo para la resistencia a PZA. La mayor disponibilidad de secuenciación de *pncA* en combinación con bases de datos de las implicaciones fenotípicas de estas mutaciones ha ayudado a hacer de las pruebas genéticas para la resistencia a PZA, una propuesta práctica (22,55).

2.0.3.4 Control de calidad

La PZA debe contener no menos de 99% y no más de 100,5%, de la cantidad declarada de $C_5H_5N_3O$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones: (56).

- Polvo cristalino blanco o casi blanco
- Moderadamente soluble en agua, poco soluble en alcohol, éter y cloroformo
- Conservación: en envases bien cerrados
- Ensayos (Sustancia de referencia Pirazinamida SR-FA):
 - Identificación: Absorción infrarroja 268 nm
 - Punto de fusión: 188° – 191°C
 - Determinación de agua: no más de 0,5%
 - Determinación de residuo de ignición: no más de 0,1%
 - Límites de metales pesados: No más de 0,001%
 - Valoración: Cada mL. de ácido perclórico 0,1N equivale a 12,31 mg. de $C_5H_5N_3$

2.0.3.5 Indicaciones y posología

El esquema de tratamiento del MSP ha sido el mismo por 40 años para casos de TB sensibles, es en conjunto con Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol, su uso debe ser por 9 meses máximo y se recomienda en adultos: 25 mg. por 20 – 30 Kg. de peso, y en niños 30 - 40 mg/Kg., con un máximo de 2 g. Esto siempre debe ser consultado al Comité Técnico Asesor Interdisciplinario Zonal o Nacional de TB (12,16,53). En casos TB MDR se recomienda para su dosificación 1000mg, peso menor a 30Kg., 1500mg., peso entre 30 a 50Kg., y 2000mg, peso mayor a 50Kg (16).

2.1. MARCO CONCEPTUAL

Mycobacterium tuberculosis

Es la bacteria que genera la TB; por lo general, tales bacterias atacan principalmente a los pulmones, al igual que otras zonas del cuerpo humano como la columna vertebral, el cerebro y los riñones (57). *M. tuberculosis* se define como un patógeno de carácter exitoso que logra adaptarse dentro del huésped con la finalidad de sobrevivir. Cabe mencionar que, esta bacteria puede mantenerse durante la fase de latencia durante un largo plazo sin producir un daño significativo o fomentar la transmisión a menos que existan complicaciones en la inmunidad del huésped (58).

Baciloscopia

La baciloscopia se conceptualiza como una técnica de elección orientada al diagnóstico eficaz/rápido y al control del procedimiento terapéutico de la TB pulmonar en adultos. Esta herramienta se considera esencial dentro de los programas de control de TB, debido que es eficiente, simple y económica (59).

Esputo

Las denominaciones adicionales del esputo refieren al moco o flema; sin embargo, este último criterio en conjunto con el esputo se define como la mucosidad que se genera dentro del sistema respiratorio (vías respiratorias y pulmones) (60). En definitiva, las secreciones que proceden de los bronquios de una persona se reconoce como esputo, y constituye un factor ideal que posibilita el desarrollo de un diagnóstico y la ejecución de un seguimiento hacia diversas enfermedades de carácter infeccioso, tumoral e inflamatorio (61).

Bacilos

Los bacilos se definen como bacterias que poseen una silueta de bastón cuando son visualizados a través del microscopio. Los bacilos se dividen en dos segmentos que son; Gram positivos y Gram negativos. Dentro de los ejemplos más comunes de bacilos se encuentra el Bacilo de Koch que refiere a la bacteria *M. tuberculosis* (62).

Radiografía de tórax

Es un examen cuya característica principal se orienta en la imagen. La radiografía de tórax infiere en el desarrollo de una observación sin dolor y rápida que emplea ondas electromagnéticas con la finalidad de generar imágenes del interior del tórax y las estructuras que lo rodean. Este tipo de examen permite diagnosticar y monitorizar un conjunto de enfermedades, dentro de las cuales se destaca la TB, falla cardíaca, neumonía, cáncer de pulmón, entre otros (63).

Prueba PCR

La prueba PCR en tiempo real se define como un método nuclear que cuenta con la capacidad de localizar la presencia de algún material genético procedente de los patógenos como en el caso de los virus (64). La PCR en tiempo real se conceptualiza como una técnica de índole sensible que permite detectar los ácidos nucleicos como el Ácido desoxirribonucleico (ADN) y el Ácido ribonucleico (ARN) (65).

Tratamiento farmacológico

La definición del tratamiento farmacológico se orienta al empleo de medicamentos por contraste a la terapéutica no farmacológica en donde la aproximación terapéutica utiliza técnicas como la psicoestimulación (66).

Terapia por observación directa (DOT)

La terapia por observación directa se define como una estrategia que coadyuva a los pacientes de forma positiva en la toma de los medicamentos para la TB. La terapia directamente observada genera que un profesional de salud se encuentre presente al momento de que la persona ingiere sus medicinas, sea en el centro sanitario, hogar, trabajo u otro espacio acordado por ambas partes (67).

Técnica de Mantoux

La prueba de Mantoux se define como un método de administración que radica en el empleo de la inyección intradérmica, mediante el uso de una aguja con un calibre de 25 o 26G y con un pequeño bisel de tipo tuberculina en la parte superior media del lado externo y posterior del antebrazo del costado izquierdo (68).

2.2. MARCO LEGAL

Dentro del marco legal que fundamenta el objeto de estudio, se integra el artículo 32 de la Constitución del Ecuador que refiere al concepto de la salud. Bajo esta perspectiva, la salud se contempla como un derecho que el Estado asegura y cuya ejecución se relaciona con otros derechos, donde se destaca la educación, trabajo, alimentación, seguridad social y demás que amparan el buen vivir. La entrega de los servicios de salud se rige por un conjunto de principios que refieren a la equidad, eficacia, eficiencia, calidad, solidaridad, universalidad, entre otros (69).

Por otro lado, en el artículo 358 se evidencia que el sistema nacional de salud cuenta con la finalidad de proteger, desarrollar y recuperar las potencialidades y capacidades a fin de impulsar una vida íntegra y saludable de forma colectiva e individual reconociendo la diversidad cultural y social. El sistema nacional de salud debe guiarse por los principios de equidad social e inclusión; al igual que, de la interculturalidad, bioética, suficiencia y enfoque de género (69).

De igual forma, en el artículo 360 se reconoce que el sistema, mediante las instituciones que lo integran, garantizará la promoción, atención y prevención de la salud integral, comunitaria y familiar, en función de la atención primaria de salud. En este sentido, se destaca la articulación de los múltiples niveles de atención, los cuales promueven la salud bajo una complementación de medicina alternativa y ancestral (69).

En el artículo 366 de la Constitución del Ecuador, se evidencia que el financiamiento público por concepto de salud debe ser oportuno, suficiente y regular. Además, debe proceder de las fuentes estables del Presupuesto General del Estado; de igual forma, los recursos públicos son asignados en razón de las necesidades sanitarias y las perspectivas de la población (69).

En el artículo 9 de la Ley Orgánica de la Salud se determina que el Estado al garantizar el derecho de la salud debe otorgar a la población la disponibilidad efectiva y el acceso absoluto de medicamentos de calidad a un costo bajo, enfatizando aquellos fármacos genéricos en función de la edad y asignación oportuna hacia el tratamiento del Sida-VIH y enfermedades como el dengue, tuberculosis, hepatitis, malaria, entre otras transmisiones que pueden poner en riesgo la vida, la salud y el bienestar colectivo (70).

2.3. MARCO INSTITUCIONAL

• Coordinación Zonal 8 – Salud

La Zona 8 se encuentra constituida por los cantones de Guayaquil, Samborondón y Durán de la provincia de Guayas, con una superficie de 4,691.59 km² según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) y mantiene una concentración poblacional elevada en los centros de índole urbano. Conforme las proyecciones determinadas por el INEC, hasta el año 2017, la Zona 8 contaba con un total de 3'029,330 pobladores, de los cuales el 49.19% pertenecen al sexo masculino y el 50.81% restante al femenino. Con respecto al enfoque de la salud; pese a las mejoras y ampliaciones de infraestructuras para la entrega de

servicios, mediante la inclusión de siete instituciones hospitalarias y la edificación de 6 organizaciones nuevas, como hospitales y centros de salud de tipo C, hasta el 2014 aún se evidenciaba la persistencia de problemas relacionados con la desnutrición infantil crónica en niños que no excedieron los dos años (71).

Los establecimientos de salud que forman parte de la Zona 8 se presentan en la tabla 8 (72).

Tabla 8
Establecimientos de Salud de la Zona 8

Centros de Zona 8	Tipo de Centro	Cantón	Parroquia	Beneficiarios
Centro de Salud Buijo Histórico	A	Samborondón	Samborondón	64454
Centro de Salud Mariuxi Febres Cordero	A	Guayaquil	Ximena	185933
Centro de Salud Guasmo Sur	B	Guayaquil	Ximena	185933
Centro de Salud Florida	A	Guayaquil	Ximena	14815
Centro de Salud 25 de Enero	A	Guayaquil	Ximena	13340
Centro de Salud Unión de Bananeros	A	Guayaquil	Ximena	185933
Centro de Salud Trinitaria 2	B	Guayaquil	Ximena	67677
Centro de Salud # 3	B	Guayaquil	Ximena	185933
Centro de Salud El Cisne II	C	Guayaquil	Febres Cordero	2644891
Centro de Salud N° 8	B	Guayaquil	Febres Cordero	116333
Centro de Salud Huerfanitos	B	Guayaquil	Febres Cordero	57912
Centro de Salud Santiago de Guayaquil	C	Guayaquil	Febres Cordero	2661830
Centro de Salud 28 de Febrero	B	Guayaquil	Febres Cordero	14908
Centro de Salud Laguna	A	Guayaquil	Febres Cordero	14135
Centro de Salud Ficoa de Montalvo	A	Guayaquil	Tarqui	32391
Centro de Salud Luchadores del Norte	A	Guayaquil	Tarqui	14218

Centro de Salud 29 de Abril	A	Guayaquil	Tarqui	8569
Centro de Salud Flor de Bastión 1	B	Guayaquil	Tarqui	181099
Centro de Salud Flor de Bastión 3	B	Guayaquil	Tarqui	213334
Centro de Salud Bastión Popular	C	Guayaquil	Tarqui	89.581
Centro de Salud Pocito	S/I	Guayaquil	Morro	1527
Centro de Salud Tarifa	A	Guayaquil	Samborondón	23857
Centro de Salud Puertas del Sol	A	Guayaquil	Guayaquil	S/I
Hospital Universitario de Guayaquil	S/I	Guayaquil	Tarqui	11008681

Tomado de *Zona 8 – Establecimientos de Salud*; por Ministerio de Salud Pública, 2021 (72).

Con respecto a temas presupuestarios, en el año 2019 la inversión orientada a equipos e infraestructura en la zona 8 fue de \$ 8.4 millones. En relación al talento humano, este criterio abordó los \$ 257'500,110.69; en servicios médicos hospitalarios se reconoció un monto de \$ 142'780,691.24; por concepto de dispositivos médicos y medicamentos se destacan \$ 129'955,788.75; por servicios externalizados, mantenimiento y otros se integran \$ 48'073,374.34 y en razón de ayudas técnicas centradas en la compensación de discapacidades se resaltan \$ 746,898.82. La zona 8 se encuentra conformada por 10,951 trabajadores y servidores, de los cuales el 77.92% son prestadores y el 22.08% son no prestadores. Durante el año 2019 se gestionó la ampliación de la cobertura sanitaria con la inauguración de un centro de salud de tipo C "El Recreo 2", institución que beneficia a un total de 308,246 habitantes (73).

CAPÍTULO III

3.0. METODOLOGÍA

3.1. ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación cuantitativa permite la recolección y el análisis de datos numéricos relacionados con un conjunto de variables que derivan de un fenómeno de estudio; dentro de este enfoque, el investigador aplica una diversidad de técnicas que posibilita el desarrollo de un análisis vinculado con el conocimiento científico (74). El presente estudio se caracteriza por sustentar un enfoque cuantitativo, debido que se busca conocer el grado de prevalencia de reacciones adversas a pirazinamida en pacientes con TB dentro de la zona 8 de salud; hecho que se lleva a cabo mediante la inclusión de datos e información numérica.

3.2. MODALIDAD DE LA INVESTIGACIÓN

Los estudios analíticos mantienen como finalidad evaluar la relación de causalidad entre un factor y un efecto, resultado o respuesta; se clasifican en dos grupos que aluden al carácter observacional y experimental. El primer criterio indica el análisis de los factores que caracterizan un fenómeno de observación sin considerar la intervención del investigador; mientras que, en los estudios experimentales, se busca examinar un hecho desconocido y los efectos que genera en el tiempo (75).

En razón de lo establecido, la modalidad del presente trabajo infiere en la inclusión de un estudio analítico-observacional. Bajo esta perspectiva, se pretende describir y analizar las reacciones adversas que genera la pirazinamida en una determinada población que posee tuberculosis, sin incluir la intervención del investigador; es decir, los hechos serán estudiados conforme la situación real que presentaron los pacientes en el período previamente determinado.

3.3. TIPO DE INVESTIGACIÓN

La investigación descriptiva implica la descripción y el análisis de un fenómeno de estudio real; es decir, otorga una explicación precisa y puntual acerca de las particularidades que caracterizan a un conjunto de personas, grupos o situaciones mediante el empleo de números (76). Por otro lado, la investigación transversal determina el análisis de un conjunto de datos recolectados en un determinado período de tiempo (77).

En este sentido, se aplica la investigación descriptiva con la finalidad de describir los acontecimientos que se relacionan directamente con el tema de estudio, identificando su grado de prevalencia en los pacientes afectados por la tuberculosis. Por otro lado, la investigación transversal se emplea dado que los datos procedentes de la zona 8 de salud derivan del período 2019; adicional, se incluye la información actualizada proveniente de la plataforma VIGIACCESS.

3.4. POBLACIÓN Y MUESTRA

La población se define como el conjunto total de elementos sobre el cual se realiza un análisis; mientras que, la muestra refiere a una parte de dichos componentes, los cuales se seleccionan previamente con la finalidad de realizar en los mismos una investigación (78).

La población del presente estudio está conformada por los pacientes que fueron diagnosticados con tuberculosis en el año 2019 y que se encuentran registrados en la base de datos de la Estrategia de Prevención y Control de Tuberculosis de la zona 8; en este sentido, se determinan un total de 3,361 casos.

Por otro lado, la muestra implica la participación de aquellos pacientes con tuberculosis que presentaron reacciones adversas a pirazinamida durante el año 2019 en la zona 8 de salud; en razón de este criterio, se establece una muestra final de 65 casos.

3.5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

3.6.1. Variable independiente

Perfil de seguridad de la pirazinamida.

Tabla 9

Variable independiente

Variable Independiente	Conceptualización	Instrumento	Indicador
Perfil de seguridad de la pirazinamida	Conjunto de información que asevera la seguridad o el nivel de toxicidad de la pirazinamida en calidad de uso y prescripción normal	Historias Clínicas/Revisión documental	Mecanismo de acción Indicaciones terapéuticas Contraindicaciones

Fuente: Elaborado por Q.F. Andrea Alexandra Morales González

3.6.2. Variable dependiente

Reacciones adversas presentadas a Pirazinamida

Tabla 10

Variable dependiente

Variable Dependiente	Conceptualización	Instrumento	Indicador
Reacciones adversas presentadas a Pirazinamida	Respuesta no deseada que se presenta posterior a la administración del medicamento en dosis empleadas habitualmente	Historias Clínicas	RAM Edad Sexo
		Plataforma VigiAccess	RAM Distribución geográfica Grupo de edad Sexo

Fuente: Elaborado por Q.F. Andrea Alexandra Morales González

3.7. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

3.7.1. Historia Clínica

La recolección de datos se lleva a cabo mediante el manejo de las historias clínicas de los pacientes afectados con tuberculosis y que presentaron reacciones adversas a la Pirazinamida durante el año 2019 en la zona 8. En este documento, se identifica toda información relacionada con la salud de los

pacientes, el sexo, edad y los efectos que manifestaron en razón de la administración del medicamento de estudio.

3.7.2. Revisión documental

La revisión documental se aplica con la finalidad de identificar registros asociados con las reacciones adversas a la pirazinamida a nivel mundial. Esta acción se realizará mediante internet a través de la búsqueda de información en la plataforma VigiAccess; una base de datos que permite indagar los efectos secundarios que genera un determinado medicamento (79). Los criterios a indagar en este portal corresponden a la identificación de las reacciones adversas a la pirazinamida, la distribución geográfica, por grupos de edad y sexo de los pacientes. Adicional, se incluye el Manual de Normas y Procedimientos para el Control de la Tuberculosis en el Ecuador y los boletines anuales de TB presentados por el Ministerio de Salud Pública.

3.7.3. Validez y confiabilidad

La validez y confiabilidad de los instrumentos de investigación se lleva a cabo mediante dos criterios que son la credibilidad y transferibilidad. La credibilidad se lleva a cabo mediante la tenencia de información de calidad acerca de las reacciones adversas de la pirazinamida en los pacientes con tuberculosis de la zona 8 de salud; datos que serán procesados bajo su contexto natural sin incluir la participación inintencionada del investigador. Por otro lado, la transferibilidad se genera a través de la entrega de posibilidades que implica la transferencia de los resultados obtenidos sobre los efectos adversos del medicamento hacia otros contextos emergentes sanitarios a nivel nacional.

3.8. PLAN PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

La recolección de datos para el presente estudio se encuentra fundamentada en un conjunto de pasos que se detallan a continuación.

- Solicitar la autorización correspondiente en la Coordinación de Salud Zonal 8 con la finalidad de obtener las historias clínicas
- Gestionar una revisión total de las historias clínicas, determinado como criterio de inclusión el año (2019), pacientes con tuberculosis y presentación de reacciones adversas a pirazinamida
- Cuantificar y analizar la información mediante el empleo del programa Microsoft Excel, versión 2016
- Ejecutar una revisión documental en internet sobre las reacciones adversas a pirazinamida
- Determinar los efectos adversos al medicamento de estudio, la distribución geográfica, grupo etario, sexo e informes por año desde el 2019 hasta la actualidad.
- Cuantificar la información obtenida mediante el empleo del programa Microsoft Excel, versión 2016
- Realizar un análisis comparativo de la información obtenida.

3.9. PLAN DE PROCESAMIENTO DE INFORMACIÓN

Posterior a la cuantificación de los datos obtenidos, los mismos serán presentados bajo esquemas de tablas y gráficos de barras desarrollados en el programa Microsoft Excel, a fin de impulsar una observación clara y precisa de lo identificado. Este proceso será aplicado de igual forma a la información procedente de la plataforma VigiAccess.

CAPÍTULO IV

4.0 ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

4.1 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Conforme el análisis de los datos obtenidos de las 65 historias clínicas que pertenecen a pacientes que fueron diagnosticados con tuberculosis en el año 2019, se presentan los siguientes resultados.

4.1.1. Datos demográficos

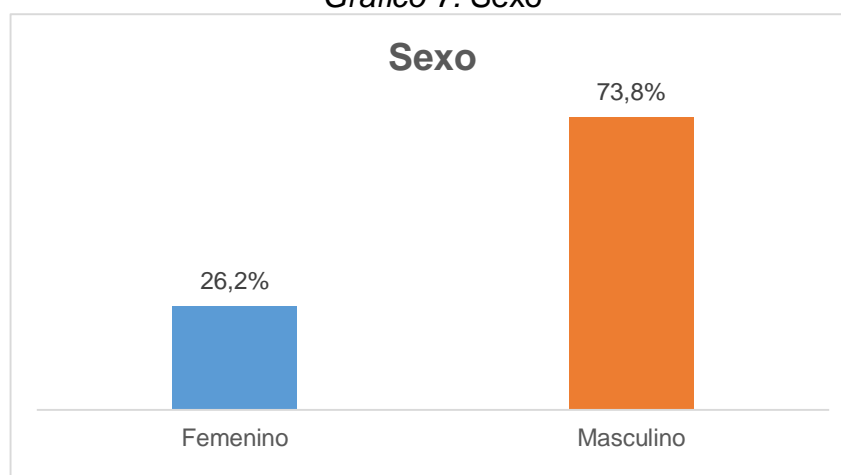
De la totalidad de la muestra analizada, se evidenció que la mayor parte de los pacientes corresponden al sexo masculino, con el 73.8%; seguido de las mujeres, quienes representaron una participación del 26.2%.

Tabla 11
Sexo

Descripción	Frecuencia	%
Femenino	17	26.2%
Masculino	48	73.8%
Total	65	100.0%

Fuente: Tomado de Historias Clínicas

Gráfico 7. Sexo



Fuente: Tomado de Historias Clínicas

Con respecto al grupo etario con mayor participación, se destacan los pacientes entre 18 a 30 años con el 46.2%; posteriormente, se incluyen aquellas personas entre 31 a 40 años; y, los mayores de 61; criterios que preservan un índice del 15.4%.

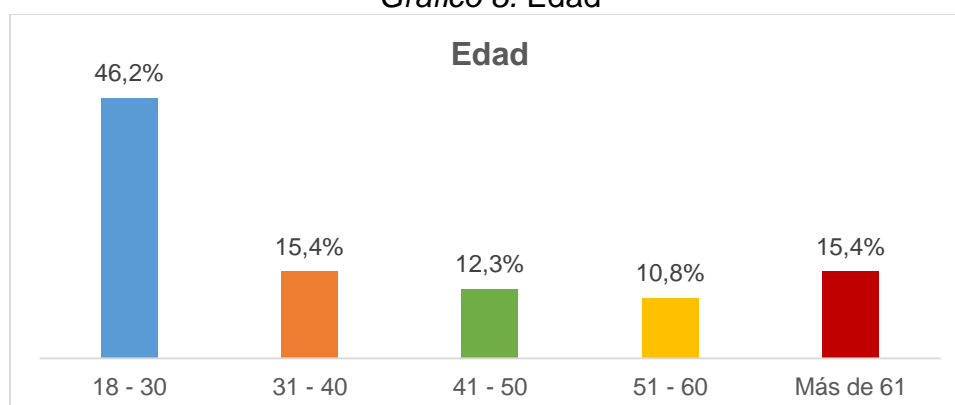
Tabla 12
Edad

Descripción	Frecuencia	%
18 - 30	30	46.2%
31 - 40	10	15.4%
41 - 50	8	12.3%
51 - 60	7	10.8%
Más de 61	10	15.4%
Total	65	100.0%

Fuente: Tomado de Historias Clínicas

Dentro del primer rango etario, se establece que las personas de 25 (6 casos) a 26 años (6 casos), representan el 18.5% de la totalidad de la muestra analizada, dado la existencia de un mayor número de registros para ambos criterios en comparación con las edades restantes.

Gráfico 8. Edad



Fuente: Tomado de Historias Clínicas

4.1.2. Clasificación de las RAM

Una vez cuantificada la información, se determinó la presencia de 49 reacciones adversas a Pirazinamida; de las cuales, el 10.2% se caracterizan por ser leves, lo que indica la existencia de manifestaciones clínicas que preservan una intensidad y significancia baja, descartando la irrupción del tratamiento. Por otro

lado, el 42.9% de los efectos identificados se ubican en la categoría moderada, lo que expresa la presencia de manifestaciones clínicas de carácter importante, pero que, a su vez, no representan una amenaza inmediata para el bienestar del paciente. Sin embargo, es necesario gestionar la aplicación de acciones terapéuticas o generar pausas en el tratamiento establecido de modo temporal o definitivo.

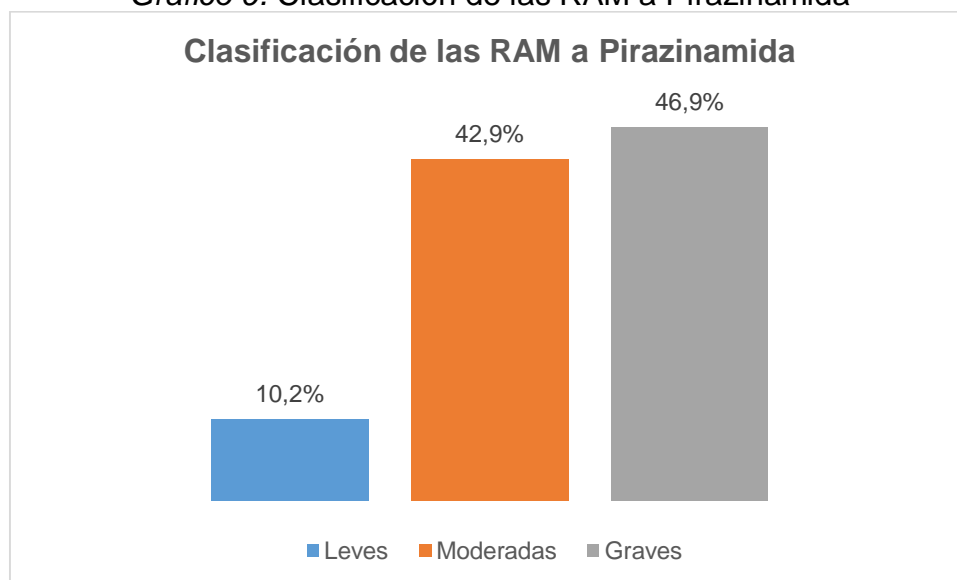
Finalmente, se destacan las reacciones adversas graves, que para el presente estudio constituyen el 46.9% del total de los casos. Dichas manifestaciones clínicas tienden a intimidar la vida del paciente, ocasionando incapacidad provisoria o permanente, e inclusive la muerte; este hecho determina la suspensión absoluta del tratamiento y el desarrollo de una valoración multidisciplinaria.

Tabla 13
Clasificación de las RAM a Pirazinamida

RAM	Frecuencia	%
Leves	5	10.2%
Moderadas	21	42.9%
Graves	23	46.9%
Total	49	100.0%

Fuente: Tomado de Historias Clínicas

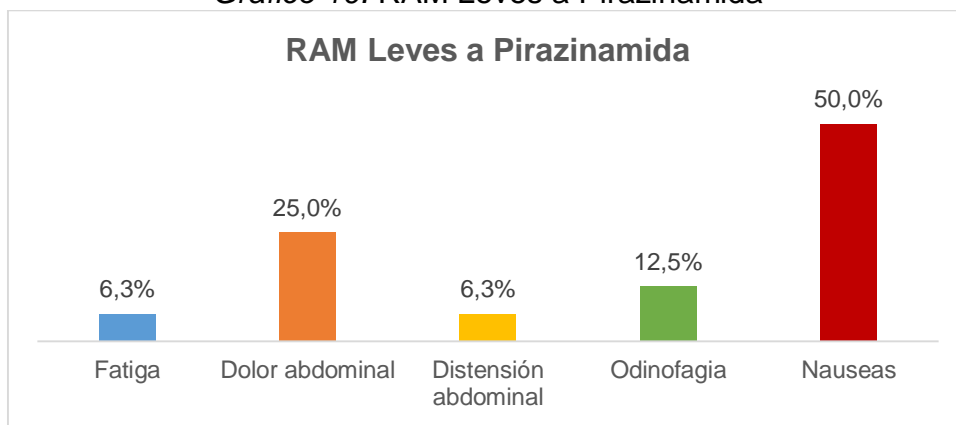
Gráfico 9. Clasificación de las RAM a Pirazinamida



Fuente: Tomado de Historias Clínicas

Dentro de las reacciones adversas leves de la Pirazinamida, se destaca como manifestación clínica dominante, las náuseas, con el 50% de prevalencia. Posteriormente, se integra el dolor abdominal con una participación del 25%, seguido de la odinofagia con el 12.5% (Ver gráfico 10).

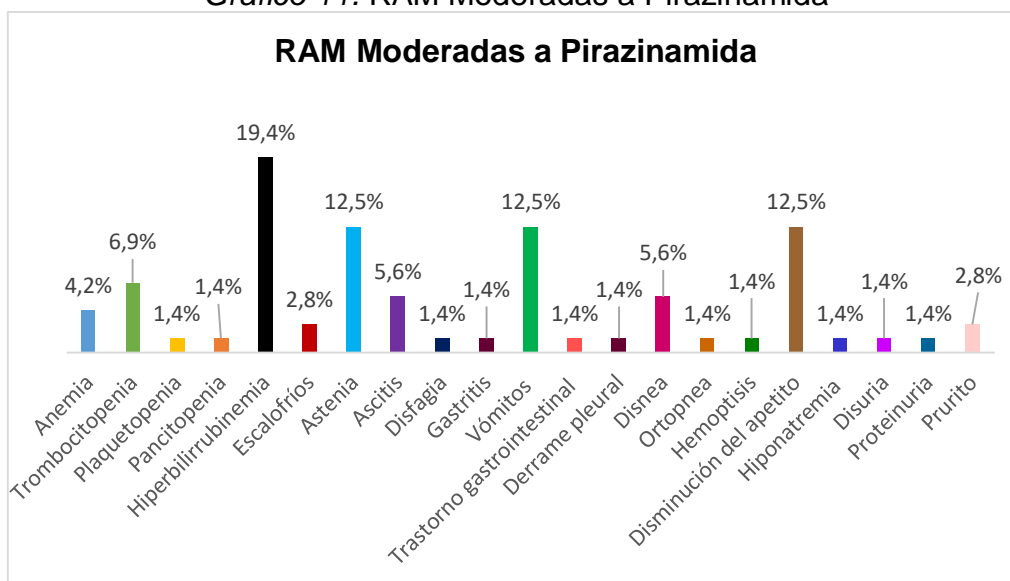
Gráfico 10. RAM Leves a Pirazinamida



Fuente: Tomado de Historias Clínicas

Con respecto a las reacciones adversas moderadas de la Pirazinamida, las sintomatologías más relevantes derivan de la Hiperbilirrubinemia con el 19.4%, seguido del 12.5% en aspectos como vómitos y la disminución del apetito (Ver gráfico 11).

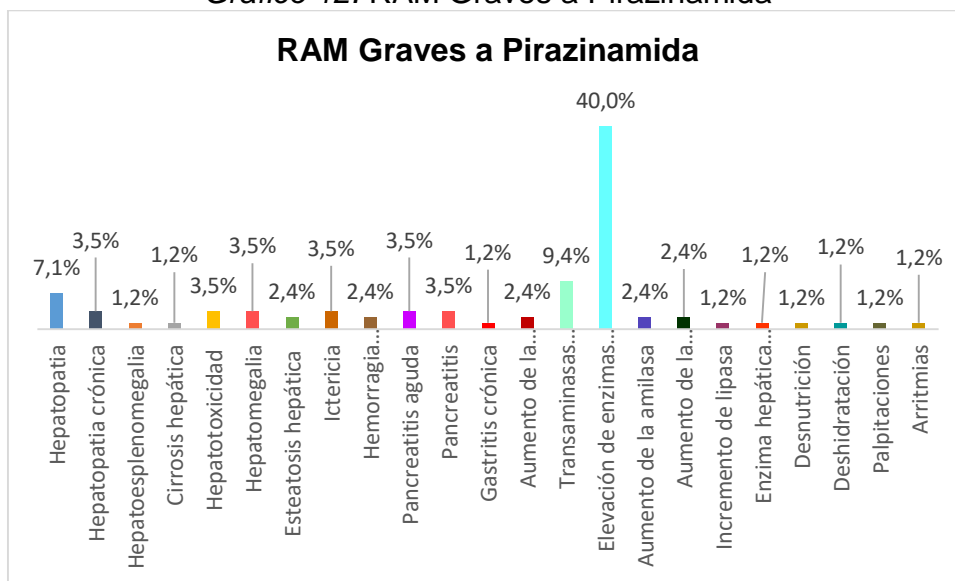
Gráfico 11. RAM Moderadas a Pirazinamida



Fuente: Tomado de Historias Clínicas

Referente a las reacciones adversas graves de la Pirazinamida, las manifestaciones clínicas que sustentan una mayor frecuencia aluden a la elevación de enzimas hepáticas con el 40%, seguido de las transaminasas elevadas con el 9.4% y Hepatopatía con el 7.1% (Ver gráfico 12).

Gráfico 12. RAM Graves a Pirazinamida



Fuente: Tomado de Historias Clínicas

4.1.3. Categorías de las Reacciones Adversas a Pirazinamida

Cabe mencionar que, las reacciones adversas identificadas fueron clasificadas según las categorías establecidas en la plataforma VigiAccess. De este modo, se reconoció que, la categoría Investigación abarca el 76.9% del total de los casos analizados, seguido del 61.5% que refiere a los trastornos gastrointestinales y el 55.4% que alude a los trastornos hepato biliares (Ver tabla 14 y gráfico 13).

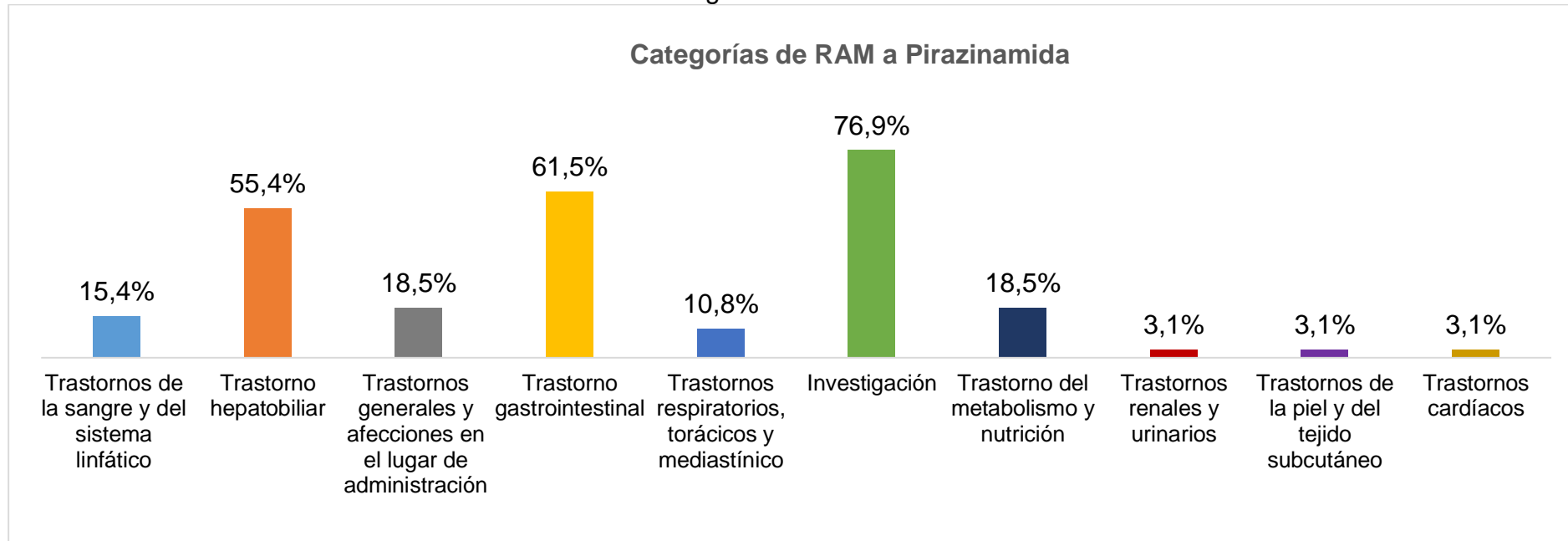
Tabla 14

Categorías de RAM a Pirazinamida

Categorías de RAM	%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	15.4%
Trastorno hepatobiliar	55.4%
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	18.5%
Trastorno gastrointestinal	61.5%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínico	10.8%
Investigación	76.9%
Trastorno del metabolismo y nutrición	18.5%
Trastornos renales y urinarios	3.1%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	3.1%
Trastornos cardíacos	3.1%

Fuente: Tomado de Historias Clínicas

Gráfico 13. Categorías de RAM a Pirazinamida



Fuente: Tomado de Historias Clínicas

1. Trastornos de la sangre y del sistema linfático

En la categoría Trastornos de la sangre y del sistema linfático, se evidencia que la Trombocitopenia sustenta una prevalencia del 50%, seguido de la anemia con el 30%. Ambas patologías representan una reacción de carácter moderado para el paciente.

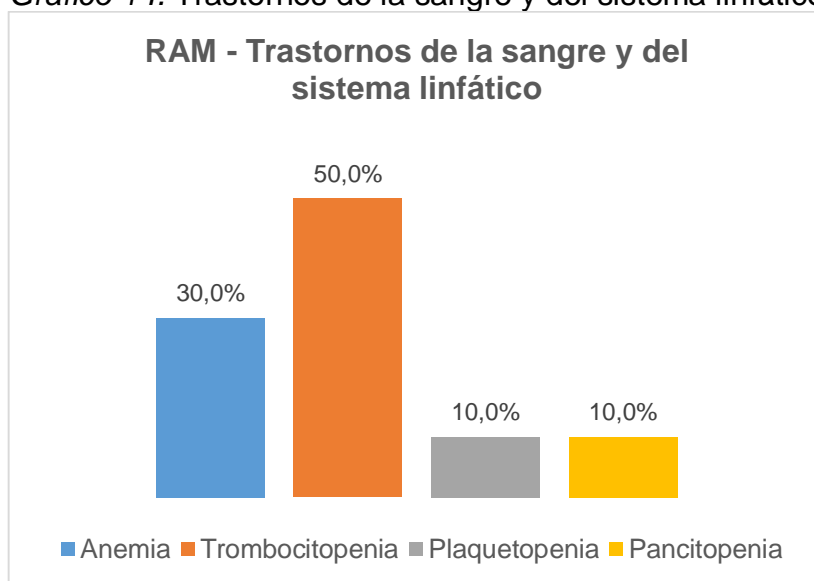
Tabla 15

RAM - Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia	%
Anemia	3	30.0%
Trombocitopenia	5	50.0%
Plaquetopenia	1	10.0%
Pancitopenia	1	10.0%
Total	10	100.0%

Fuente: Tomado de Historias Clínicas

Gráfico 14. Trastornos de la sangre y del sistema linfático



Fuente: Tomado de Historias Clínicas

2. Trastorno hepatobiliar

Dentro de los efectos adversos de la Pirazinamida que abarcan la categoría Trastornos hepatobiliar, se destaca la Hiperbilirrubinemia con el 38.9% de

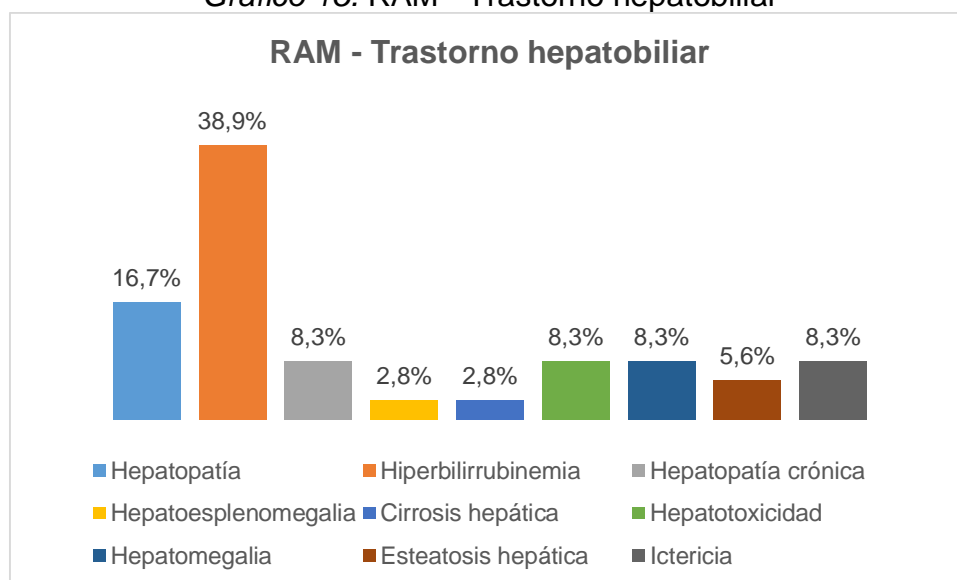
prevalencia; seguido de la Hepatopatía con el 16.7% y la Hepatopatía crónica, Hepatotoxicidad, Hepatomegalia e Ictericia con el 8.3% correspondiente para cada elemento. A excepción de la primera patología determinada que corresponde a la clasificación moderada, los criterios restantes se determinan RAM de carácter grave.

Tabla 16
RAM - Trastorno hepatobiliar

Trastorno Hepatobiliar	Frecuencia	%
Hepatopatía	6	16.7%
Hiperbilirrubinemia	14	38.9%
Hepatopatía crónica	3	8.3%
Hepatoesplenomegalia	1	2.8%
Cirrosis hepática	1	2.8%
Hepatotoxicidad	3	8.3%
Hepatomegalia	3	8.3%
Esteatosis hepática	2	5.6%
Ictericia	3	8.3%
Total	36	100.0%

Fuente: Tomado de Historias Clínicas

Gráfico 15. RAM - Trastorno hepatobiliar



Fuente: Tomado de Historias Clínicas

3. Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Los efectos adversos que preservan un mayor grado de predominancia en la categoría de trastornos generales y afecciones en el lugar de administración son: Astenia con el 75% que refiere a la reducción de la fuerza muscular y escalofríos con el 16.7%. Ambas patologías forman parte de la RAM moderadas, a excepción de la fatiga, el cual pertenece al grupo de reacciones leves.

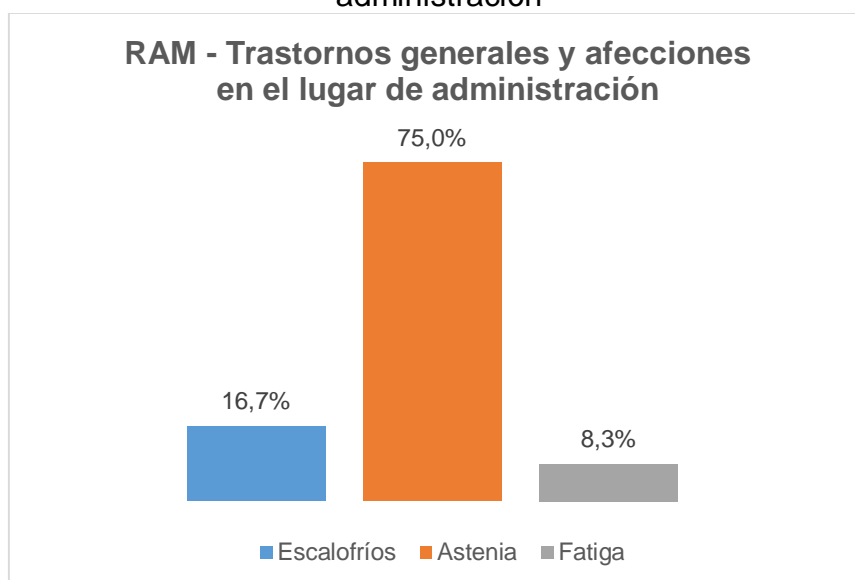
Tabla 17

RAM - Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Frecuencia	%
Escalofríos	2	16.7%
Astenia	9	75.0%
Fatiga	1	8.3%
Total	12	100.0%

Fuente: Tomado de Historias Clínicas

Gráfico 16. RAM - Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración



Fuente: Tomado de Historias Clínicas

4. Trastorno gastrointestinal

Las manifestaciones clínicas más relevantes de los trastornos gastrointestinales incluyen: vómitos con el 22.5%, náuseas con el 20%, dolor abdominal y ascitis, ambos con una prevalencia del 10%. Este último criterio refiere a la inflamación que existe en el abdomen, generada por el acaparamiento de líquido.

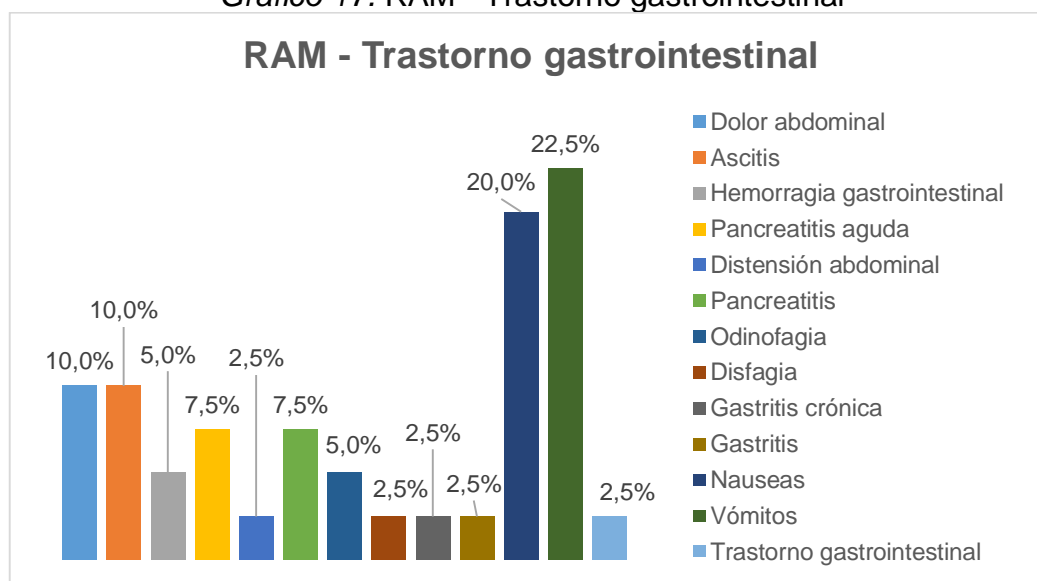
Tabla 18

RAM - Trastorno gastrointestinal

Trastorno Gastrointestinal	Frecuencia	%
Dolor abdominal	4	10.0%
Ascitis	4	10.0%
Hemorragia gastrointestinal	2	5.0%
Pancreatitis aguda	3	7.5%
Distensión abdominal	1	2.5%
Pancreatitis	3	7.5%
Odinofagia	2	5.0%
Disfagia	1	2.5%
Gastritis crónica	1	2.5%
Gastritis	1	2.5%
Nauseas	8	20.0%
Vómitos	9	22.5%
Trastorno gastrointestinal	1	2.5%
Total	40	100.0%

Fuente: Tomado de Historias Clínicas

Gráfico 17. RAM - Trastorno gastrointestinal



Fuente: Tomado de Historias Clínicas

5. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínico

Uno de los aspectos más relevantes que deriva de los trastornos respiratorios, torácicos y mediastínico alude al fenómeno denominado disnea, con el 57.1%, mismo que expresa la tenencia de una respiración dificultosa. Por otro lado, patologías como el derrame pleural, ortopnea y la hemoptisis, presentan un índice del 14.3%; este conjunto de afecciones pertenece al grupo de RAM moderadas.

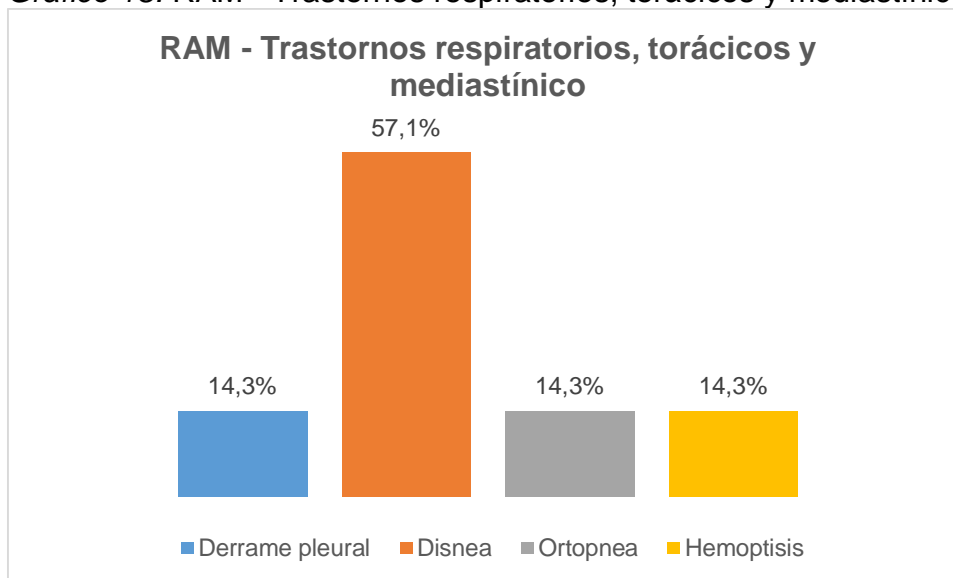
Tabla 19

RAM - Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínico

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínico	Frecuencia	%
Derrame pleural	1	14.3%
Disnea	4	57.1%
Ortopnea	1	14.3%
Hemoptisis	1	14.3%
Total	7	100.0%

Fuente: Tomado de Historias Clínicas

Gráfico 18. RAM - Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínico



Fuente: Tomado de Historias Clínicas

6. Investigación

La elevación de enzimas hepáticas representa la patología con mayor nivel de prevalencia en la categoría Investigación, hecho que representa el 68% de la

totalidad de este grupo; seguido del 16% que alude a las transaminasas elevadas. Cabe mencionar que, las RAM previamente determinadas corresponden a la especie de efectos graves por Pirazinamida.

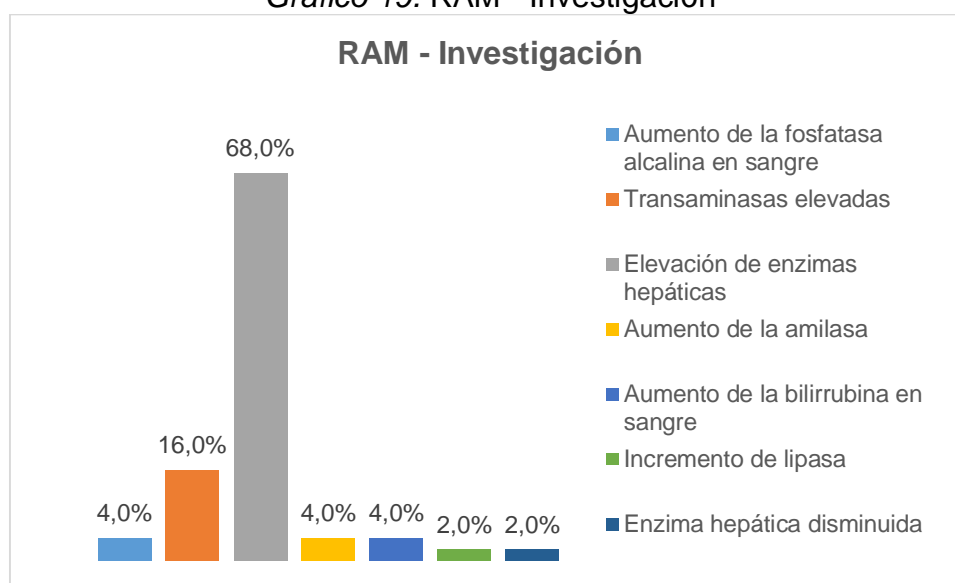
Tabla 20

RAM - Investigación

Investigación	Frecuencia	%
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	2	4.0%
Transaminasas elevadas	8	16.0%
Elevación de enzimas hepáticas	34	68.0%
Aumento de la amilasa	2	4.0%
Aumento de la bilirrubina en sangre	2	4.0%
Incremento de lipasa	1	2.0%
Enzima hepática disminuida	1	2.0%
Total	50	100.0%

Fuente: Tomado de Historias Clínicas

Gráfico 19. RAM - Investigación



Fuente: Tomado de Historias Clínicas

7. Trastorno del metabolismo y nutrición

La disminución del apetito representa el cuadro clínico de mayor importancia en los trastornos del metabolismo y nutrición, con el 75%; el porcentaje restante se divide en síntomas como la desnutrición, deshidratación e hiponatremia, con el 8.3% respectivamente.

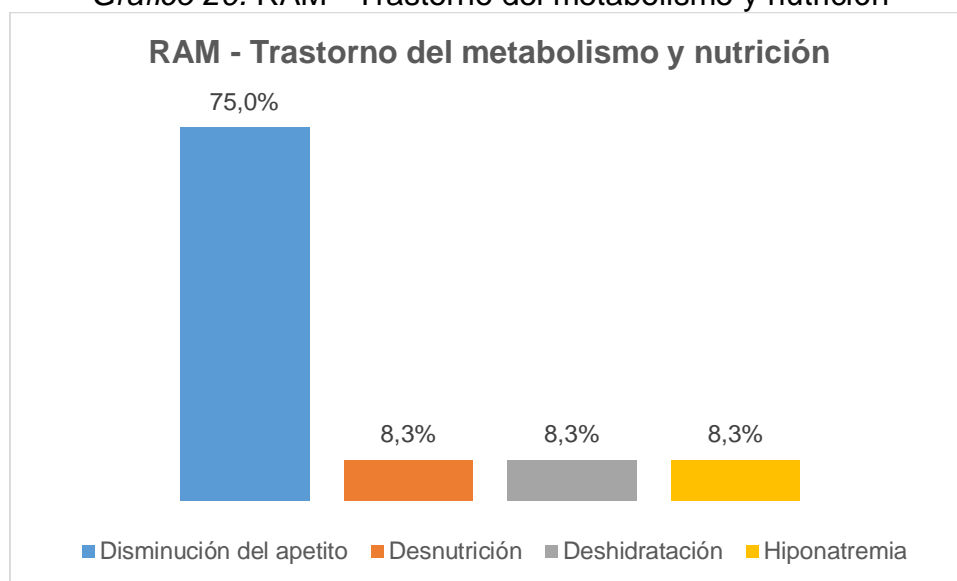
Tabla 21

RAM - Trastorno del metabolismo y nutrición

Trastorno Del Metabolismo Y Nutrición	Frecuencia	%
Disminución del apetito	9	75.0%
Desnutrición	1	8.3%
Deshidratación	1	8.3%
Hiponatremia	1	8.3%
Total	12	100.0%

Fuente: Tomado de Historias Clínicas

Gráfico 20. RAM - Trastorno del metabolismo y nutrición



Fuente: Tomado de Historias Clínicas

8. Trastornos renales y urinarios

En la categoría de trastornos renales y urinarios, únicamente se destaca la inclusión de dos reacciones adversas por Pirazinamida que son: Disuria y Proteinuria. Ambos fueron identificados en pacientes masculinos; sin embargo, el primer síntoma se reconoció en una persona de 58 años, mientras que el segundo elemento se determinó en un individuo de 42 años.

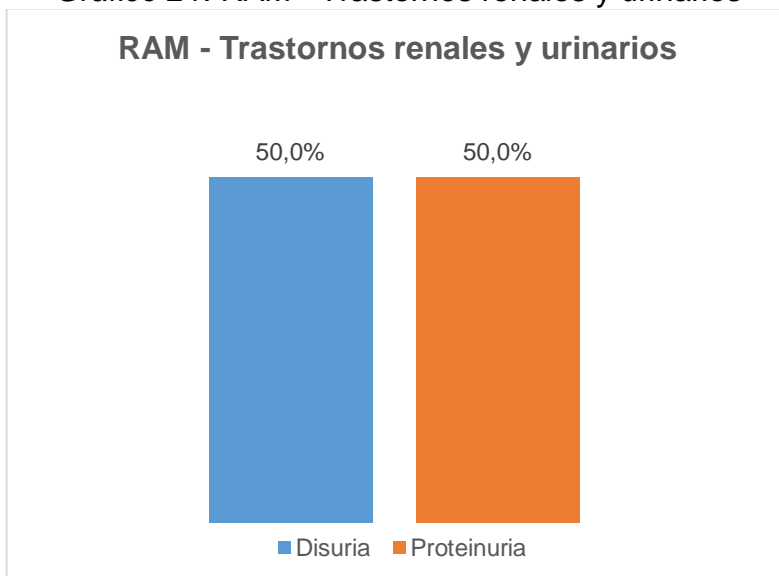
Tabla 22

RAM - Trastornos renales y urinarios

Trastornos renales y urinarios	Frecuencia	%
Disuria	1	50.0%
Proteinuria	1	50.0%
Total	2	100.0%

Fuente: Tomado de Historias Clínicas

Gráfico 21. RAM - Trastornos renales y urinarios



Fuente: Tomado de Historias Clínicas

9. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En la categoría de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, se evidencia de forma exclusiva la patología prurito, signo presente en dos pacientes femeninas de 31 y 63 años respectivamente.

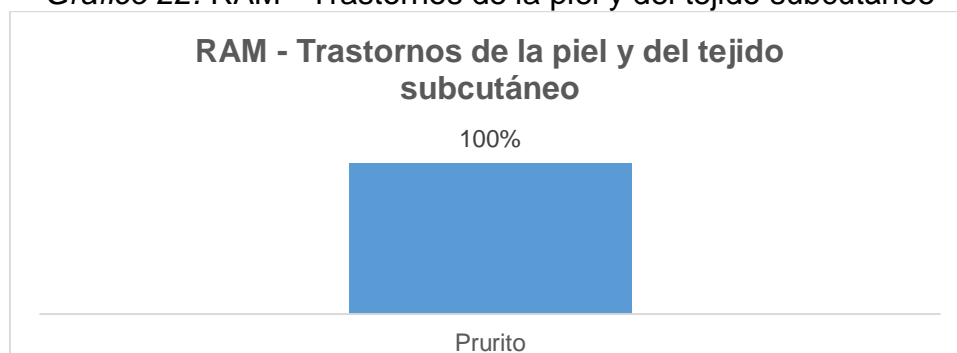
Tabla 23

RAM - Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia	%
Prurito	2	100.0%
Total	2	100.0%

Fuente: Tomado de Historias Clínicas

Gráfico 22. RAM - Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo



Fuente: Tomado de Historias Clínicas

10. Trastornos cardíacos

Finalmente, se incluye la categoría de trastornos cardíacos; donde, se integran síntomas como las palpitaciones y arritmias. Ambos criterios constituyen reacciones de índole graves y se presentaron en un paciente masculino de 41 años.

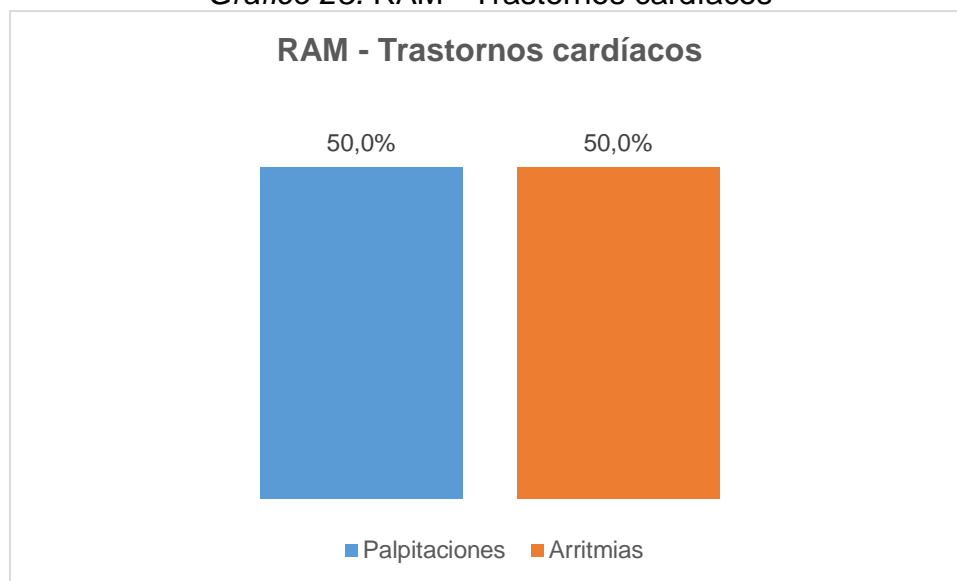
Tabla 24

RAM - Trastornos cardíacos

Trastornos cardíacos	Frecuencia	%
Palpitaciones	1	50.0%
Arritmias	1	50.0%
Total	2	100.0%

Fuente: Tomado de Historias Clínicas

Gráfico 23. RAM - Trastornos cardíacos



Fuente: Tomado de Historias Clínicas

En el anexo A se evidencia un listado general de las 49 reacciones adversas a Pirazinamida identificadas en las 65 historias clínicas de pacientes diagnosticados con tuberculosis durante el año 2019. Dentro de este enfoque, se resalta la frecuencia de las patologías presentes en los casos analizados, visualizando una mayor prevalencia en cuadros clínicos relacionados con:

elevación de enzimas hepáticas (19.7%), hiperbilirrubinemia (8.1%), vómitos (5.2%), disminución del apetito (5.2%) y transaminasas elevadas (4.6%).

Tabla 25

Prevalencia de RAM por Pirazinamida

Prevalencia	Frecuencia	%
Elevación de enzimas hepáticas	34	19.7%
Hiperbilirrubinemia	14	8.1%
Vómitos	9	5.2%
Disminución del apetito	9	5.2%
Transaminasas elevadas	8	4.6%

Fuente: Tomado de Historias Clínicas

4.1.4. Resultados de la plataforma VigiAccess

Dentro de la plataforma VigiAccess, se determinaron un total de 40,888 registros asociados con reacciones adversas a Pirazinamida; de los cuales, los efectos más relevantes derivan de la categoría trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (10,869 casos), trastornos hepatobiliares (9,456 casos), trastornos gastrointestinales (8,709 casos), investigaciones (6,578 casos) y trastornos del metabolismo y de la nutrición (4,334 casos) (Ver anexo B).

Considerando la distribución geográfica de las RAM por Pirazinamida, se destaca que el 77.1% de los efectos se encuentran presentes en el continente asiático, seguido de Europa con el 11.1% y las Américas con el 7.3%.

Tabla 26

Distribución geográfica de RAM por Pirazinamida

Continente	Casos	%
Asia	31516	77.1%
Europa	4543	11.1%
Américas	2977	7.3%
África	1640	4.0%
Oceanía	212	0.5%
Total	40888	100.0%

Fuente: Tomado de *Pirazinamida*; por VigiAccess, 2021 (80)

El grupo etario más afectado por las reacciones adversas de Pirazinamida se encuentra formado por personas entre 18 a 44 años, con el 41.4%;

posteriormente, se destacan los individuos entre 45 a 64 años con el 30.4% de participación.

Tabla 27

Distribución etaria de RAM por Pirazinamida

Grupo de edad	Contar	%
0-27 días	13	0.0%
28 días a 23 meses	108	0.3%
2-11 años	444	1.1%
12 - 17 años	1197	2.9%
18 - 44 años	16911	41.4%
45 - 64 años	12427	30.4%
65 - 74 años	4681	11.4%
≥ 75 años	3302	8.1%
Desconocido	1805	4.4%
Total	40888	100.0%

Fuente: Tomado de *Pirazinamida*; por VigiAccess, 2021 (80)

En cuanto al sexo de pacientes que han presentado reacciones adversas por Pirazinamida, existe un mayor grado de predominancia en los hombres con el 56.7%; seguido de las mujeres con el 41.8%, mientras que el 1.5% restante alude a una categoría desconocida.

Tabla 28

Distribución por sexo de RAM por Pirazinamida

Sexo	Contar	%
Mujer	17091	41.8%
Masculino	23192	56.7%
Desconocido	605	1.5%
Total	40888	100.0%

Fuente: Tomado de *Pirazinamida*; por VigiAccess, 2021 (80)

A diferencia de los resultados obtenidos en la investigación en curso, los datos procedentes de la plataforma VigiAccess permite reconocer la existencia de una mayor prevalencia en reacciones asociadas con la piel; en comparación, con la manifestación clínica, Elevación de enzimas hepáticas ubicada en la categoría Investigación y cuya frecuencia sostuvo un índice del 19.7% de la totalidad de las RAM. Pese a la identificación de esta discrepancia, es fundamental mencionar la presencia de similitudes con respecto al grupo etario y sexo. En el

primer ámbito, la mayor parte de diagnosticados derivan del rango etario 18 - 30 años; mientras que en la plataforma VigiAccess refiere a pacientes entre 18 y 44 años. Por otro lado, el sexo más afectado por Pirazinamida se centra en los hombres, hecho que es semejante en ambas esferas de investigación.

4.2. INTERPRETACIÓN DE DATOS

Una vez analizadas las 65 historias clínicas de pacientes diagnosticados con tuberculosis en el año 2019, se determina la existencia de una mayor predominancia en el sexo masculino y grupo etario conformado por personas entre 18 a 30 años. El escenario identificado se relaciona en cierto punto con el estudio de Valadares, Carvalho y De Miranda (81) donde se evidenció que la mayoría de casos de TB derivó del sexo masculino, con una edad mayor a 50 años.

A pesar de lo planteado, lo establecido difiere con el trabajo de Meng, Zainal y Hyder (82) en el cual se expone que las mujeres preservan una tendencia mayor a presentar RAM en comparación con los hombres, criterio semejante a lo expuesto por Kwon et al. (83). En razón del medicamento de análisis, se puntualiza que la Pirazinamida representa el agente causal más común de RAM en pacientes con tratamiento antituberculoso, generando en la mayor parte de casos, la necesidad de realizar cambios terapéuticos.

De los 65 casos analizados, se destaca el reconocimiento de 49 reacciones adversas por Pirazinamida en la investigación presente; de las cuales, las más relevantes se ubican en la categoría Grave, según la clasificación de RAM por severidad, seguida de las RAM moderadas y en última instancia se incluye las RAM leves que representan únicamente el 10.2% de la totalidad de los casos. En el estudio de Imam (84) centrado en la caracterización de las RAM de medicamentos antituberculosos de primera línea, como la Pirazinamida, Isoniacida, Rifampicina, Etambutol y Estreptomina, se identificó un total de 351 eventos adversos de los cuales, el 22.26% fueron leves, 10.38% moderados y 2.08% graves; por otro lado, de un total de 102 RAM notificadas, el 79.41%

fueron moderadas y 20.59% graves. Por el contrario, en el artículo de Laghari, Talpur, Sulaiman, Khan y Bhatti (85) se determinó que el 74.3% de las RAM en medicamentos antituberculosos derivan del tipo leve; mientras que el 25.7% alude a un nivel moderado.

De acuerdo con las categorías establecidas según la plataforma VigiAccess en las reacciones adversas identificadas, se destaca las que están en esfera de Investigación, específicamente el cuadro clínico asociado con la elevación de enzimas hepáticas. Dicho criterio es corroborado por el estudio de Cano, Cifuentes y Amariles (86) donde se evidencia que dicha patología no solo se asocia con la Pirazinamida; sino también, con la Isoniacida y rifampicina.

Por otro lado, se incluyen los trastornos gastrointestinales, resaltando como afección principal el vómito, náuseas, dolor abdominal y ascitis. Lo identificado se vincula con lo planteado por Meng et al. (82) donde se reconocieron como síntomas de trastornos gastrointestinales, las náuseas y vómitos, además de la distensión abdominal, gastritis y pérdida de apetito. En el trabajo de Yang et al. (87) signos como náuseas, vómitos y pérdida del apetito representaron manifestaciones clínicas graves; mientras que, en el artículo de Ponce et al. (88) las náuseas y vómitos constituyen criterios que generan toxicidad gastrointestinal.

Adicional, se destacan los trastornos hepatobiliares, específicamente las patologías Hiperbilirrubinemia, Hepatopatía, Hepatopatía crónica, Hepatotoxicidad e Ictericia. De acuerdo con, Poma (89) más allá de la toxicidad hepática generada por la Pirazinamida, se integra la hiperuricemia. Por otra parte, en la investigación de Oscanoa, Moscol y Amado (90) se reconoció la presencia de ictericia, patrón hepatocelular, colestásicos y mixtas; en el caso Laghari et al. (85) se destaca la ictericia como uno de los síntomas más frecuentes; mientras que, Bethesda (91) estableció que la hepatotoxicidad por Pirazinamida se genera con mayor frecuencia, cuando se otorgan dosis altas.

En razón de las patologías con un mayor nivel de prevalencia identificadas en el análisis de las historias clínicas, se destaca la elevación de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, vómitos, disminución del apetito y las transaminasas elevadas. En este sentido, Cano et al. (86) determinaron que la pirazinamida incide en la presencia de dolor abdominal, náuseas, vómitos, ictericia, elevación de enzimas hepáticas, inflamación granulomatosa y encefalopatía hepática.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Las conclusiones del presente estudio se fundamentan según los objetivos específicos que previamente se han determinado; de esta forma, se concluye lo siguiente.

Primer objetivo: Identificar las RAM más frecuentes por medicación Pirazinamida encontradas en pacientes con tuberculosis en la Coordinación Zonal 8 (Guayaquil, Durán, Samborondón) durante el año 2019.

De los 65 casos de historias clínicas analizados en el presente estudio, se identificaron un total de 49 reacciones adversas; de las cuales, las más frecuentes fueron: elevación de enzimas hepáticas con una prevalencia del 19.7%, hiperbilirrubinemia con el 8.1%, vómitos con el 5.2%, disminución del apetito con el 5.25 y transaminasas elevadas con el 4.6%. Considerando las RAM por categorías, se destaca las que están en esfera de investigación (76.9%), especialmente la elevación de enzimas hepáticas; trastornos gastrointestinales (61.5%) y trastornos hepatobiliares (55.4%).

Segundo objetivo: Clasificar las RAM reconocidas en la Coordinación Zonal 8 durante el año 2019, bajo el criterio de leves, moderadas y graves.

El 10.2% de las reacciones adversas por pirazinamida corresponden a la categoría Leve (5 manifestaciones clínicas); seguido del 42.9% que refiere a las RAM moderadas (21 manifestaciones clínicas) y el 46.9% que alude a las RAM Graves (23 manifestaciones clínicas).

Tercer objetivo: Identificar los grupos etarios que presentaron RAM a pirazinamida en la Coordinación Zonal 8, durante el año 2019.

La mayor parte de pacientes diagnosticados con TB pertenecen al sexo masculino; mientras que el rango etario predominante deriva de las personas entre 18 a 30 años (46.2%), seguido de los pacientes entre 31 a 40 años (15.4%). Dentro del primer grupo, se identificó una frecuencia superior en individuos con 25 y 26 años, quienes en conjunto representan el 18.5% de la totalidad de la población.

Cuarto objetivo: Elaborar un análisis sistemático de revisiones bibliográficas de RAM sobre pirazinamida y comparar con los resultados encontrados en la base de datos VIGIACCESS.

Dado los resultados principales, derivados de la plataforma VigiAccess y de la investigación en curso, se reconoce que el sexo masculino presenta un mayor nivel de afectación por reacciones adversas a pirazinamida, destacando los pacientes entre 18 a 44 años. La revisión documental permitió reconocer que existen estudios que se asocian con lo determinado; sin embargo, es necesario destacar otras investigaciones, en donde se enfatiza que las mujeres son más propensas a desarrollar RAM por pirazinamida en comparación con los hombres. En definitiva, este medicamento constituye el agente causal más frecuente de efectos adversos en pacientes con terapéutica antituberculosa.

Recomendaciones

Socializar el estudio desarrollado con las máximas autoridades que forman parte de la zona 8 de salud, con el objetivo de fomentar la aplicación de acciones que garanticen la verificación y administración correcta de los medicamentos antituberculosos de primera línea.

Emplear los datos obtenidos del presente estudio en un nuevo contexto investigativo, destacando como objeto de análisis la inclusión de la farmacovigilancia a fin de mermar la prevalencia de reacciones adversas graves por pirazinamida.

Fomentar acciones que impulsen la notificación de las reacciones adversas por pirazinamida en las instituciones que constituyen la zona 8 de salud hacia la institución correspondiente.

Ante el cumplimiento de la sugerencia previamente determinada, se recomienda establecer mecanismos que favorezcan el proceso de socialización de aquellos formatos y tarjetas necesarias para el registro y reporte de las reacciones adversas por pirazinamida en las instituciones que forman parte de la zona 8 de salud, a fin de garantizar y promocionar buenas prácticas de farmacovigilancia.

ANEXOS



ANEXO I.- FORMATO DE EVALUACIÓN DE LA APROBACIÓN DEL TEMA/PROBLEMA PROPUESTO DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS PROGRAMA: MAESTRÍA EN FARMACIA CON MENCIÓN EN FARMACIA CLÍNICA

TRABAJO DE TITULACIÓN

Nombre de la propuesta de trabajo de la titulación:	Prevalencia de reacciones adversas a Pirazinamida en afectados con tuberculosis en la Zona 8 dentro del año 2019		
Nombre del estudiante:	Andrea Alexandra Morales González		
Programa:	Maestría en farmacia con mención en farmacia clínica		
Línea de Investigación:	Modelo de gestión en el sistema de farmacovigilancia		
Fecha de presentación de la propuesta de trabajo de Titulación:	2 de junio del 2020	Fecha de evaluación de la propuesta de trabajo de Titulación:	7 de mayo del 2021

ASPECTO A CONSIDERAR	CUMPLIMIENTO		OBSERVACIONES
	SI	NO	
Título de la propuesta de trabajo de Titulación:	X		
Línea de Investigación:	X		
Objetivo de la Investigación:	X		
Modalidad de Titulación:	X		

X	APROBADO
	APROBADO CON OBSERVACIONES
	NO APROBADO

Director de Trabajo de Titulación:	PhD. Patricia Manzano Santana
---	-------------------------------



Firmado electrónicamente por:
**MARIA ELENA
JIMENEZ
HEINERT**

Presidente del Comité Académico



Firmado electrónicamente por:
**PRELLA SORAYA
GARCIA LARRETA**

Miembro del Comité Académico



Firmado electrónicamente por:
**MARIA DEL CARMEN
VILLACRES
CEVALLOS**

Miembro del Comité Académico

ANEXO II.- EVIDENCIAS DE INVESTIGACIÓN REALIZADA

Anexo A Frecuencia de RAM por Pirazinamida

RAM por Pirazinamida	Frecuencia de Casos	%
Fatiga	1	0.6%
Dolor abdominal	4	2.3%
Distensión abdominal	1	0.6%
Odinofagia	2	1.2%
Náuseas	8	4.6%
Anemia	3	1.7%
Trombocitopenia	5	2.9%
Plaquetopenia	1	0.6%
Pancitopenia	1	0.6%
Hiperbilirrubinemia	14	8.1%
Escalofríos	2	1.2%
Astenia	9	5.2%
Ascitis	4	2.3%
Disfagia	1	0.6%
Gastritis	1	0.6%
Vómitos	9	5.2%
Trastorno gastrointestinal	1	0.6%
Derrame pleural	1	0.6%
Disnea	4	2.3%
Ortopnea	1	0.6%
Hemoptisis	1	0.6%
Disminución del apetito	9	5.2%
Hiponatremia	1	0.6%
Disuria	1	0.6%
Proteinuria	1	0.6%
Prurito	2	1.2%
Hepatopatía	6	3.5%
Hepatopatía crónica	3	1.7%
Hepatoesplenomegalia	1	0.6%
Cirrosis hepática	1	0.6%
Hepatotoxicidad	3	1.7%
Hepatomegalia	3	1.7%
Esteatosis hepática	2	1.2%
Ictericia	3	1.7%
Hemorragia gastrointestinal	2	1.2%
Pancreatitis aguda	3	1.7%
Pancreatitis	3	1.7%
Gastritis crónica	1	0.6%
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	2	1.2%

Transaminasas elevadas	8	4.6%
Elevación de enzimas hepáticas	34	19.7%
Aumento de la amilasa	2	1.2%
Aumento de la bilirrubina en sangre	2	1.2%
Incremento de lipasa	1	0.6%
Enzima hepática disminuida	1	0.6%
Desnutrición	1	0.6%
Deshidratación	1	0.6%
Palpitaciones	1	0.6%
Arritmias	1	0.6%
Total de frecuencia	173	100.0%

Fuente: Tomado de Historias Clínicas

Anexo A. RAM de Pirazinamida VigiAccess

RAM de Pirazinamida VigiAccess	Casos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	10869
Trastornos hepatobiliares	9456
Trastornos gastrointestinales	8709
Investigaciones	6578
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	4334
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	3782
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	3604
Trastornos del sistema nervioso	2691
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	780
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	779
Trastornos psiquiátricos	667
Trastornos renales y urinarios	592
Trastornos oculares	502
Infecciones de infestaciones dd	486
Trastornos del oído y del laberinto	382
Trastornos del sistema inmunológico	280
Trastornos vasculares	263
Trastornos cardíacos	254
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	164
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	80
Trastornos endocrinos	52
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	34
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	29
Embarazo, puerperio y afecciones perinatales	27
Procedimientos médicos y quirúrgicos	21
Circunstancias sociales	9
Problemas con el producto	1

Fuente: Tomado de *Pirazinamida*; por VigiAccess, 2021 (80)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Méndez L, Carmona Y, Escalona C, Moreno L, Ortega J. Comportamiento epidemiológico de la tuberculosis. *Revista Médica Electrónica*. 2018; 40(2): p. 335-345.
2. Organización Mundial de la Salud. Las 10 principales causas de defunción. [Online].; 2020. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
3. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis. [Online].; 2020. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
4. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre la tuberculosis.; 2019. Available from: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2019_ExecutiveSummary_es.pdf.
5. López J. Determinantes sociales de la salud en pacientes con tuberculosis - Manizales – Colombia. *Archivos de Medicina*. 2017; 17(1): p. 38-53.
6. Alcívar L, Arteaga M, Cando M, Vences T, Macías E, Cevallos W. Factores que inciden para la presencia de tuberculosis. *Revista Científica Dominio de Las Ciencias*. 2018; 4(4): p. 69-97.
7. Guinn K, Rubin E. Tuberculosis: Just the FAQs. *American Society for Microbiology*. 2017; 8(6): p. 1-14.
8. Bansal R, Sharma D, Singh R. Tuberculosis and its Treatment: An Overview. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2018; 18(1): p. 58-71.
9. Mukherjee A, Lodha R, Kabra S. Pharmacokinetics of First-Line Anti-Tubercular Drugs. *Indian Journal of Pediatrics*. 2019; 86(5): p. 468-478.
10. Lange C, Kalsdorf B, Maurer F, Heyckendorf J. [Tuberculosis]. *Internist (Berl)*. 2019; 60(11): p. 1155-1175.
11. Njire M, Tan Y, Mugweru J, Wang C, Guo J, Yew W, et al. Pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Review and update. *Advances in Medical Sciences*. 2016; 61(1): p. 63-71.

12. Haas M, Belknap R. Updates in the Treatment of Active and Latent Tuberculosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018; 39(3): p. 297-309.
13. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report.*; 2020. Available from:
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>.
14. Vines M, Delgado J, Espinoza M, Espín J, Álvarez G, Mitte Y. Control frente la prevalencia de la tuberculosis. *Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento*. 2018; 2(4): p. 239-269.
15. Ministerio de Salud Pública. *Boletín Anual. Tuberculosis 2018.*; 2018. Available from: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/03/informe_anual_TB_2018UV.pdf.
16. Ministerio de Salud Pública. *Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de Práctica Clínica.*; 2018. Available from: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2018/03/GP_Tuberculosis-1.pdf.
17. Arias F, Herrera T. Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*. 2016; 32: p. 254-259.
18. Smith I. ¿Qué es el DOTS?; 2021. Available from: <https://www.paho.org/spanish/dd/pub/Tuberculosis-55.pdf>.
19. Nguyen L. Antibiotic resistance mechanisms in *M. tuberculosis*: an update. *Arch Toxicol*. 2016; 90(7): p. 1585–1604.
20. Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, Dheda K, Denkinger C, Schumacher S, et al. Xpert® MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance. *Cochrane Library*. 2018;(8): p. 1-63.
21. Araujo S, Abreu C, Godinho A, Fernandes J. Serum pyrazinamide concentrations in patients with pulmonary tuberculosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2019; 45(2): p. 1-3.
22. Lamont E, Baughn A. Impact of the host environment on the antitubercular action of pyrazinamide. *EBioMedicine*. 2019; 49: p. 374-380.

23. Botton L. Reacciones adversas a medicamentos antituberculosos en pacientes hospitalizados en el servicio de neumología en el hospital nacional “dos de mayo” 2018. 2019..
24. Cornejo J. Manejo de RAM.; 2018. Available from: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180605123559.pdf>.
25. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. PIRAZINAMIDA 100mg/ml SUSPENSIÓN ORAL. [Online].; 2021. Available from: https://gruposedetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/P/PIRAZINAMIDA_100mg_ml_SUSP_HIP.pdf.
26. Adom A, Ofori R. Tuberculosis—an overview. Journal of Public Health and Emergency. 2017; 1(7): p. 1-11.
27. Organización Mundial de la Salud. ¿Qué es la tuberculosis y cómo se trata? [Online].; 2016. Available from: <https://www.who.int/features/qa/08/es/>.
28. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis. [Online].; 2021. Available from: [https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis#:~:text=La%20tuberculosis%20\(TB\)%20es%20una,personas%20con%20enfermedad%20pulmonar%20activa](https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis#:~:text=La%20tuberculosis%20(TB)%20es%20una,personas%20con%20enfermedad%20pulmonar%20activa).
29. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019. Latest status of the tuberculosis epidemic. [Online].; 2019. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-report-2019#:~:text=The%20Global%20TB%20Report%202019,in%20202%20countries%20and%20territories>.
30. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas 2018. [Online].; 2018. Available from: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49510/OPSCDE18036_spa?sequence=2&isAllowed=y.
31. Revista Edición Médica. Ecuador pasó del puesto 7 al 10 entre las naciones con más casos de tuberculosis. [Online].; 2018. Available from:

- <https://www.edicionmedica.ec/secciones/salud-publica/ecuador-paso-del-puesto-7-al-10-entre-las-naciones-con-mas-casos-de-tuberculosis-92950>.
32. Barba J. Tuberculosis. ¿Es la pandemia ignorada? Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio. 2020; 67(2): p. 93-112.
 33. Marrero H, Quintero S. Factores de riesgo de la tuberculosis pulmonar en pacientes timorenses. MEDISAN. 2018; 22(1): p. 57-64.
 34. Higueta L, Arango C, Cardona J. Factores de riesgo para la infección por tuberculosis resistente: Metanálisis de estudios de casos y controles. Revista Española de Salud Pública. 2018; 92: p. 1-13.
 35. Contreras C. Factores de riesgo para tuberculosis pulmonar en trabajadores de salud. Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú. Horizonte Médico (Lima). 2019; 19(4): p. 20-30.
 36. Loddenkemper R, Lipman M, Zumla A. Clinical Aspects of Adult Tuberculosis. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2016; 6(1): p. 1-43.
 37. CDC. Signos y síntomas. [Online].; 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/basics/signsandsymptoms.htm>.
 38. Ministerio de Salud Pública. Preguntas y respuestas sobre la tuberculosis. [Online].; 2021. Available from: https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=educomunicacional-koica&alias=626-preguntas-y-respuestas-sobre-la-tuberculosis&Itemid=599.
 39. Mayo Clinic. Tuberculosis. [Online].; 2019. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/tuberculosis/symptoms-causes/syc-20351250>.
 40. Vásquez A, Chipana V. Tuberculosis extrapulmonar: Breve Revisión General y Nuevas Alternativas de Diagnóstico. Revista CON-CIENCIA. 2016; 4(2): p. 1-8.
 41. Tierney D, Nardell E. Tuberculosis extrapulmonar. [Online].; 2018. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es-ec/professional/enfermedades-infecciosas/micobacterias/tuberculosis-extrapulmonar-tbc>.

42. CDC. Tuberculosis resistente a los medicamentos; 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/drtb/default.htm>.
43. Lange C, Aarnoutse R, Alffenaar J, Bothamley G, Brinkmann F, Costa J, et al. Management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2019; 23(6): p. 645–662.
44. Stosic M, Vukovic D, Babic D, Antonijevic G, Foley K, Vujcic I, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among tuberculosis patients in Serbia: a case-control study. *BMC Public Health*. 2018; 18(1114): p. 1-33.
45. Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria. Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM). [Online].; 2021. Available from: <https://www.controlsanitario.gob.ec/reaccionesadversasamedicamentos/>
46. Coleman J, Pontefract S. Adverse drug reactions. *Journal of Clinical Medicine*. 2016; 16(5): p. 481–485.
47. Porto J. Reacciones adversas a medicamentos. Generalidades. Criterios de derivación. *Asociación Española de Pediatría*. 2019; 2: p. 285-295.
48. Tarragó S, Gravier R, Gil L. La Farmacovigilancia en Cuba y la Infranotificaciones de Reacciones Adversas a los Medicamentos. *Horizonte sanitario*. 2019; 18(1): p. 7-15.
49. Montané E, Santesmases J. Reacciones adversas a medicamentos. *Medicina Clínica*. 2020; 154(5): p. 178-184.
50. Perera E, Rodríguez L, Ranero V. Reacciones adversas medicamentosas (RAM) en personas mayores. *GerolInfo Publicación Periódica de Gerontología y Geriatria*. 2017; 12(1): p. 1-22.
51. De Medeiros S, Abreu C, Godinho A, Fernandes J. Serum pyrazinamide concentrations in patients with pulmonary tuberculosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2019; 45(2): p. 1-3.
52. Andres S, Gröschel M, Hillemann D, Merker M, Niemann S, Kranzer K. A Diagnostic Algorithm To Investigate Pyrazinamide and Ethambutol Resistance in Rifampin-Resistant Mycobacterium tuberculosis Isolates in a

- Low-Incidence Setting. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019; 63(2): p. 1-14.
53. Stemkens R, Litjens C, Dian S, Ganiem A, Yunivita V, Van Crevel R, et al. Pharmacokinetics of pyrazinamide during the initial phase of tuberculous meningitis treatment. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2019; 54(3): p. 371-374.
54. Ministerio de Salud. Guía Nacional Para El Manejo De La Tuberculosis. [Online].; 2016. Available from: <http://www.chlaep.org.uy/descargas/programas-control-tuberculosis/normas/guia-nacional-para-el-manejo.pdf>.
55. Anthony R, Den Hertog A, Mansjö M, Werngren J. New insights into the mechanism of action of pyrazinamide, implications for susceptibility testing, and future regimens. *International Journal of Mycobacteriology*. 2016; 5(1): p. 71-72.
56. Farmacopea Argentina. Farmacopea Pirazinamida. [Online].; 2014. Available from: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/flip_pages/Farmacopea_Vol_II/files/assets/basic-html/page729.html.
57. CDC. Datos básicos sobre la tuberculosis.; 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/basics/default.htm>.
58. Chai Q, Zhang Y, Hua C. Mycobacterium tuberculosis: An Adaptable Pathogen Associated With Multiple Human Diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2018; 8(158): p. 1-27.
59. Organización Panamericana de la Salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis.; 2021. Available from: <https://www.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/tb-labs-baciloscopia.htm>.
60. MedlinePlus. Cultivo de esputo.; 2020. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/cultivo-de-esputo/#:~:text=El%20esputo%20tambi%C3%A9n%20se%20conoce,es%20un%20tipo%20de%20mucosidad>.

61. Mapfre. Análisis del esputo.; 2016. Available from: <https://www.salud.mapfre.es/pruebas-diagnosticas/respiratorias-pruebas/analisis-del-esputo/>.
62. Química.Es. Bacilo.; 2021. Available from: <https://www.quimica.es/enciclopedia/Bacilo.html>.
63. National Heart, Lung. and Blood Institute. Radiografía de tórax.; 2021. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/espanol/radiografia-de-torax>.
64. Jawerth N. Detección del virus de la COVID-19 mediante la RT-PCR en tiempo real.; 2020. Available from: <https://www.iaea.org/es/newscenter/news/pcr-en-tiempo-real-covid-19>
65. Aguilera P, Ruiz M, Rocha M, Pineda B, Chánez M. PCR en tiempo real. [Online].; 2021. Available from: <http://www2.inecc.gob.mx/publicaciones2/libros/710/pcrtiempo.pdf>.
66. Alzfae. Tratamiento Farmacológico.; 2021. Available from: <http://www.alzfae.org/fundacion/149/tratamiento-farmacologico>
67. CDC. Glosario de términos relacionados con la tuberculosis.; 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/basics/glossary.htm>.
68. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Anexo 1. Glosario de términos.; 2021. Available from: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1065/glosa.pdf.
69. Asamblea Nacional Constituyente. Constitución de la República del Ecuador.; 2008. Available from: <https://www.wipo.int/edocs/lexdocs/laws/es/ec/ec030es.pdf>.
70. Asamblea Nacional Constituyente. Ley Orgánica de la Salud.; 2015. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2017/03/LEY-ORG%C3%81NICA-DE-SALUD4.pdf>.
71. Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo. Agendas Zonales. Zona 8-Guayaquil. [Online].; 2019. Available from: <https://www.planificacion.gob.ec/wp->

[content/uploads/downloads/2019/06/Agenda-Coordinaci%C3%B3n-Zonal-Z8-2017-2021.pdf](https://www.salud.gob.ec/content/uploads/downloads/2019/06/Agenda-Coordinaci%C3%B3n-Zonal-Z8-2017-2021.pdf).

72. Ministerio de Salud Pública. Zona 8 – Establecimientos de Salud. [Online].; 2021. Available from: <https://www.salud.gob.ec/zona-8-establecimientos-de-salud/>.
73. Ministerio de Salud Pública. Rendición de Cuentas 2019. Coordinación Zonal 8 - Salud. [Online].; 2019. Available from: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/09/ANEXO-1.-esquema-presentaci%C3%93N-RC2019-FINAL-11-09-2020_cz8s.pdf.
74. Cadena P, Rendón R, Aguilar J, Salinas E, De la Cruz F, Sangerman D. Métodos cuantitativos, métodos cualitativos o su combinación en la investigación: un acercamiento en las ciencias sociales. *Revista Mexicana de Ciencias Agrícolas*. 2017; 8(7): p. 1603-1617.
75. Argimon J, Jimenez J. *Métodos de Investigación Clínica Y Epidemiológica España: Elsevier Health Sciences*; 2019.
76. Grove S, Gray J. *Investigación En Enfermería: Desarrollo de la Práctica Enfermera Basada En La Evidencia España: Elsevier Health Sciences*; 2019.
77. Rasinger S. *La investigación cuantitativa en lingüística: Una introducción Argentina: Ediciones AKAL*; 2020.
78. Bilbao J, Escobar P. *Investigación y educación superior Estados Unidos: Lulu.com*; 2020.
79. Organización Mundial de la Salud. *VigiAccess*.; 2021. Available from: <http://www.vigiaccess.org/>.
80. *VigiAccess*. Pirazinamida. [Online].; 2021 [cited 2021 Mayo 19. Available from: <http://www.vigiaccess.org/>.
81. Valadares R, Carvalho W, De Miranda S. Association of adverse drug reaction to anti tuberculosis medication with quality of life in patients in a tertiary referral hospital. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2019 Diciembre; 53.

82. Meng C, Zainal H, Hyder I. Evaluation of Adverse Reactions Induced by Anti-Tuberculosis Drugs in Hospital Pulau Pinang. *Malaysian Journal of Medical Sciences*. 2018; 25(5): p. 103–114.
83. Kwon B, Kim Y, Lee S, Lim S, Lee Y, Park J, et al. The high incidence of severe adverse events due to pyrazinamide in elderly patients with tuberculosis. *Plos One*. 2020;: p. 1-8.
84. Imam F, Sharma M, Khayyam K, Al-Harbi N, Rashid M, Ali M, et al. Adverse drug reaction prevalence and mechanisms of action of first-line anti-tubercular drugs. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2020; 28(3): p. 316-324.
85. Laghari M, Talpur B, Sulaiman S, Khan A, Bhatti Z. Adverse drug reactions of anti-tuberculosis treatment among children with tuberculosis. *International Journal of Mycobacteriology*. 2020; 9(3): p. 281-288.
86. Cano A, Cifuentes L, Amariles P. Toxicidad hepática causada por medicamentos: revisión estructurada. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2017; 32(4): p. 337-348.
87. Yang T, Park H, Jang H, Yang J, Kim S, Moon S, et al. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis at a tuberculosis referral hospital in South Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(28): p. 1-11.
88. Ponce M, Jiménez A, Medina A, Kim D, Abrego J, Laniado R. Efectos adversos durante el tratamiento de la tuberculosis multifarmacorresistente con linezolid en México. *Neumol Cir Torax*. 2018; 77(4): p. 276-279.
89. Poma M. Reacción adversa a fármacos antituberculosos. Una realidad en Bolivia. *Journal of the Selva Andina Research Society*. 2018; 9(1): p. 1-2.
90. Oscanoa T, Moscol S, Amado J. Características clínicas de la hepatotoxicidad asociada a la pirazinamida en pacientes de un hospital de Lima, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2020; 37(3): p. 1-8.
91. Bethesda. Pyrazinamide. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]*. 2020;: p. 1-29.