

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

“Asociación del tratamiento con dosis fijas combinadas en pacientes con tuberculosis pulmonar sensible y la incidencia de RAFA hepática”

Área de Investigación:

Enfermedades infecciosas y tropicales

Autor:

Br. Luna Peralta, Alejandro Rafael

Jurado Evaluador:

Presidente: Fernández Gómez, Víctor Javier

Secretario: Mejía Sánchez, Gilmar Robert

Vocal: Arroyo Sánchez, Gisel Eliana

Asesor:

Liberato Salinas, Yuri Edison

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8357-7977>

Trujillo – Perú

2022

Fecha de sustentación: 2022/04/28

DEDICATORIA

A mis padres, Fredy y Soledad,
a mi abuelo, Jorge, y a mi hermano, Gerardo; por ser la fuerza motivadora que
me impulsa a seguir adelante.

A mi familia, especialmente a mi prima Cynthia, a mis tías Katya, Cecilia, Laura,
Juana, Vianney y Letty; y a mis tíos Marco, Manfredo y Orlando, quienes con
su apoyo y cariño han sido componente fundamental para la culminación
satisfactoria de esta etapa de mi vida.

A Christian, Ricardo, Jose, Daniel, Beatriz, Dery, Dominique y Claudia; quienes
han venido a conformar la familia que tuve la oportunidad de escoger.

A todos quienes creyeron en mí.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Yuri Edison Liberato Salinas, mi asesor, por su generosidad al brindarme su tiempo, conocimiento y experiencia para la realización de esta tesis. Sin su constante soporte, paciencia y apoyo hubiera sido imposible concretar esta meta.

A mis padres, por darme la vida y sentar las bases del hombre que soy ahora; y a mi hermano, por confiar y creer en mí incluso en los momentos más oscuros y difíciles.

A los miembros de mi familia que de una u otra forma con su apoyo material y soporte emocional han permitido no solo que realice esta tesis, sino que también haya podido concluir de manera satisfactoria mis estudios de pregrado.

A mis amigos, sin los cuales estos 7 años no hubieran podido ser la maravillosa aventura que han sido. Gracias por su apoyo, su paciencia y por llenar de cariño y alegría mi vida.

Finalmente, a todos los docentes y personal académico/asistencial de la Universidad Privada Antenor Orrego, así como de los diversos Hospitales y Centros de Salud a los que he tenido la oportunidad de asistir, por permitirme experimentar por primera vez la labor del médico, y que, de muchas formas, ha servido de inspiración para concebir la investigación que ahora presento. Gracias totales.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la asociación del tratamiento antituberculoso con dosis fijas combinadas y la incidencia de RAFA hepática de los pacientes con tuberculosis pulmonar sensible de 6 hospitales de la ciudad de Trujillo atendidos durante los años 2019 - 2021.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectiva, que evaluó 263 pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar sensible atendidos en los hospitales Belén, Regional Docente, Santa Isabel, El Esfuerzo, La Noria y Jerusalén de la ciudad de Trujillo. La cohorte expuesta estuvo conformada por 79 pacientes que recibieron dosis fijas combinadas, mientras que la no expuesta estuvo conformada por 184 pacientes que recibieron dosis individuales. Se obtuvieron los datos de la revisión de las historias clínicas de los pacientes, evaluándose la asociación entre el tipo de tratamiento recibido y la incidencia de RAFA hepática mediante el cálculo del riesgo relativo (RR) y la prueba Chi Cuadrado de Pearson. Fueron asociaciones estadísticamente significativas aquellas en las que el p valor fue <0.05 .

Resultados: La incidencia de RAFA hepática entre los pacientes tratados con DFC fue de 30.4%, mientras que en el grupo con DI fue de 34.2%. El riesgo relativo (RR) de RAFA hepática en pacientes con tuberculosis pulmonar sensible tratados con dosis fijas combinadas fue de 0,887 (**IC95%: 0,601-1,310, $p=0.542$**). No se estableció asociación estadísticamente significativa entre las variables intervinientes (edad, sexo, desnutrición, diabetes mellitus e hipertensión arterial) y la incidencia de RAFA hepática en los pacientes incluidos en el estudio ($p>0.05$).

Conclusión: Se afirma que no existe asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento con dosis fijas combinadas en pacientes con tuberculosis pulmonar sensible y la incidencia de RAFA hepática. Tampoco se estableció asociación entre las variables intervinientes y la incidencia de RAFA hepática.

Palabras clave: Tuberculosis pulmonar sensible, dosis fijas combinadas, dosis individuales, RAFA hepática

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association of antituberculous treatment with combined fixed doses and the incidence of hepatic RAM in patients with sensitive pulmonary tuberculosis from 6 hospitals in the city of Trujillo treated during the years 2019 - 2021.

Materials and methods: An observational, analytical, retrospective cohort study was carried out, which evaluated 263 patients diagnosed with sensitive pulmonary tuberculosis treated at Belén, Regional Teaching, Santa Isabel, El Esfuerzo, La Noria and Jerusalem hospitals in the city of Trujillo. The exposed cohort consisted of 79 patients who received combined fixed doses, while the unexposed cohort consisted of 184 patients who received individual doses. Data were obtained from the review of the patients' medical records, evaluating the association between the type of treatment received and the incidence of hepatic RAFA by calculating the relative risk (RR) and Pearson's Chi-Square test. Statistically significant associations were those in which the p value was <0.05.

Results: The incidence of hepatic RAM among patients treated with DFC was 30.4%, while in the DI group it was 34.2%. The relative risk (RR) of hepatic RAFA in patients with susceptible pulmonary tuberculosis treated with fixed-dose combinations was 0.887 (95% CI: 0.601-1.310, p=0.542). No statistically significant association was established between the intervening variables (age, sex, malnutrition, diabetes mellitus and arterial hypertension) and the incidence of hepatic RAFA in the patients included in the study (p>0.05).

Conclusion: It is stated that there is no statistically significant association between fixed-dose combination therapy in patients with susceptible pulmonary tuberculosis and the incidence of hepatic RAM. No association was established between the intervening variables and the incidence of hepatic RAM.

Keywords: Susceptible pulmonary tuberculosis, fixed combined doses, individual doses, hepatic RAM.

ÍNDICE

PORTADA

PÁGINAS PRELIMINARES

DEDICATORIA.....	2
AGRADECIMIENTOS	3
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
ÍNDICE	6
I. INTRODUCCIÓN.....	7
II. MATERIALES Y MÉTODOS.....	15
III. RESULTADOS	21
IV. DISCUSIÓN.....	30
V. CONCLUSIONES.....	35
VI. RECOMENDACIONES	36
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
ANEXOS	46

I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis pulmonar constituye una de las enfermedades infectocontagiosas con mayor prevalencia en el mundo, además de ser considerada como una de las principales causas de muerte por agente infeccioso, estando por encima de infecciones como la malaria o la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV)¹. De manera particular se han visto afectados los países latinoamericanos como el nuestro, ocupando el décimo quinto lugar dentro de la lista de causas de muerte en general, y el vigésimo séptimo lugar en cuanto a la carga de enfermedad cuantificada por los años de vida saludable perdidos². Dentro de las variables epidemiológicas asociadas a su prevalencia se ha visto que afecta de manera predominante a los estratos socioeconómicos más desfavorecidos, explicado por las múltiples deficiencias del sistema de salud, la desinformación existente sobre prevención e identificación del padecimiento, la falta de acceso a servicios básicos, condiciones de vivienda desfavorables, etc²⁻⁴.

De acuerdo con lo estimado por la organización mundial de la salud (OMS), si bien es cierto la incidencia global de tuberculosis pulmonar viene descendiendo gradualmente desde el inicio del presente siglo, a razón de 1.5% anual, la cantidad absoluta de casos de tuberculosis pulmonar viene incrementando, siendo así que para el 2020 se estima que 9.9 personas contrajeron esta enfermedad, llegando a fallecer un estimado de 1.5 millones de personas³⁷.

De acuerdo con los datos de la organización panamericana de la Salud (OPS), En el 2020 se notificaron aproximadamente 291.000 casos de tuberculosis en América Latina, mientras que las muertes estimadas fueron de aproximadamente 27.000; en lo que respecta a nuestro país, se encuentra ubicado en la segunda posición de la lista de naciones con mayor carga de tuberculosis pulmonar en América Latina, teniendo aproximadamente el 14% de los casos estimados³⁷.

Según lo publicado por el MINSA en nuestro país, entre los años 2019 y 2020 se notificaron 47.526 casos nuevos de tuberculosis pulmonar sensible, ocurriendo

a su vez 2713 pacientes fallecidos durante el tratamiento; mientras que, en la región La Libertad, la cantidad total de casos nuevos notificados entre 2019 y 2020 fue de 1526 pacientes, ocurriendo el fallecimiento de 101 pacientes durante el tratamiento³⁸.

Es en este contexto que desde las instancias gubernamentales se vienen implementando estrategias de salud enfocadas a la prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno de la tuberculosis pulmonar para evitar la diseminación de la infección y el desarrollo de resistencia al tratamiento^{5,6}. Vale decir que el manejo de la enfermedad con fármacos antituberculosos continúa planteando un reto logístico y de seguridad farmacológica, considerándose que en los esquemas de tratamiento para la tuberculosis pulmonar sensible se administran diariamente de 9 a 16 tabletas distribuidas entre cuatro fármacos: Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol⁶; habiéndose identificado en los 3 primeros elevada capacidad para causar daño hepático importante durante el curso de tratamiento, lo que constituye una de las principales reacciones adversas a los fármacos antituberculosos (RAFA) identificados en la literatura⁷⁻¹⁰.

Las RAFA se definen como la reacción involuntaria, dañina o nociva por consecuencia de la administración de fármacos antituberculosos en las dosis establecidas para la prevención y tratamiento de la tuberculosis de acuerdo a las pautas que maneja cada país^{11,12}. Estas reacciones afortunadamente son infrecuentes y suelen manifestarse durante la fase inicial del tratamiento, correspondiendo gran parte de los casos a reacciones de hipersensibilidad; sin embargo, existe el riesgo de toxicidad grave y potencialmente fatal como el desarrollo de anafilaxia, gastritis erosiva, hepatitis fulminante, Síndrome de Stevens-Johnson y fracaso renal¹³.

En cuanto a los datos epidemiológicos, se sabe que, en nuestro país, las reacciones adversas a los medicamentos antituberculosos de primera línea ocurren en aproximadamente 29% de los casos. Entre los efectos adversos reportados con mayor frecuencia se tiene cefalea (14%), reacciones dermatológicas (12%) y la toxicidad hepática (19%). Siendo estas reacciones las

más asociadas al abandono o administración inadecuada de la medicación, lo que se traduce tanto en fracaso del tratamiento como el desarrollo de resistencia^{2,39,40}.

La ocurrencia de RAFA hepática sigue planteando un importante problema de salud entre la población diagnosticada con tuberculosis pulmonar. La hepatotoxicidad generada por el tratamiento de la tuberculosis constituye el efecto adverso más importante por su potencial de impacto sobre la morbi-mortalidad de los pacientes^{14,15}. Se caracteriza por alteraciones en las pruebas analíticas de función hepática basales, luego de haberse excluido etiologías secundarias como hepatitis viral o alcohólica. Dentro de los parámetros analíticos para considerar la suspensión del tratamiento antituberculoso por RAFA hepática en pacientes asintomáticos, destaca la elevación de las transaminasas hepáticas mayor a 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y la fosfatasa alcalina en una magnitud de 3 veces por encima del LSN; mientras que en pacientes sintomáticos se tomará como referencia un valor superior a 3 veces el LSN para las tres enzimas hepáticas. Una disminución por debajo de lo mencionado se considerará no significativa y no amerita suspensión de tratamiento alguno, implementándose en lo sucesivo un control más estricto de dichos marcadores¹⁶.

De los fármacos empleados en el esquema de tratamiento para la tuberculosis pulmonar sensible, se le atribuye a la administración simultánea de isoniacida, rifampicina y pirazinamida de ser responsables principales, con una incidencia de daño hepático de 0.3%, 1.4% y 1.5% respectivamente^{41,42}. La sustentación de la ocurrencia de estas reacciones de toxicidad hepática se atribuye a sus atributos farmacocinéticos y farmacodinámicos, destacando el hecho que en el proceso de biotransformación de los medicamentos, es en el hígado donde se lleva a cabo el metabolismo de primer paso, el cual consta de 3 fases diferenciadas: En primer lugar, la circulación esplénica traslada los medicamentos absorbidos por vía enteral de manera directa hacia el hígado, órgano en el que ocurren dos fases; las reacciones de oxidación-reducción y de hidrólisis son mediadas principalmente por el citocromo p450, ello con la finalidad de aumentar potencialmente la solubilidad de los metabolitos resultantes, lo que facilita su posterior excreción a nivel urinario o biliar. Posteriormente se llevan a

cabo las reacciones de glucoronidación, sulfatación, acetilación y conjugación; lo que implica la unión del fármaco o su metabolito con los estratos endógenos que correspondan, todo esto también facilitando la excreción⁴³⁻⁴⁵.

En consecuencia, se sabe que los fármacos antituberculosos poseen características bioquímicas que pueden favorecer la generación de toxicidad hepática, como es el caso de la Rifampicina, medicamento cuya potente capacidad como inductor enzimático y agente colestásico es ampliamente conocida, y que conlleva a una modificación en la biodisponibilidad de la Isoniazida generando como consecuencia una elevación de la concentración circulante de su forma hepatotóxica, la cual se caracteriza por su acción citolítica que conlleva a la elevación en el dosaje de transaminasas^{46,47}. Además, cabe señalar que debe tenerse en consideración otros factores asociados al paciente como su edad, estado nutricional, y las dosis prescritas de los fármacos señalados^{17,18}.

Ante lo expuesto resulta imperativa la búsqueda de esquemas de tratamiento y la implementación de estrategias que permitan hacer frente a las dificultades que supone el manejo de la tuberculosis, dentro de ellas destaca la introducción del tratamiento con dosis fijas combinadas (DFC) de las 4 drogas mencionadas, generándose una importante reducción en la cantidad de tabletas que deben ser administradas diariamente a los pacientes, facilitándose su adherencia al tratamiento además de prevenir el abandono parcial o total del mismo lo que conlleva a su vez a la reducción de las tasas de resistencia^{6,17,18}. Cabe señalar; además, que múltiples fuentes de la literatura evidencian resultados terapéuticos similares e incluso superiores a los logrados con la administración de dosis individuales (DI)²⁰⁻²⁴.

Dentro de los antecedentes destaca el estudio conducido por Bartacek et. al. Austria, 2009²⁵, titulado: "Comparison of a four-drug fixed-dose combination regimen with a single tablet regimen in smear-positive pulmonary tuberculosis", cuyo objetivo consistió en la comparación de la eficacia, seguridad y aceptación de dos regímenes de isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol administrados tanto como dosis fijas combinadas como en tabletas individuales,

en pacientes recientemente diagnosticados con tuberculosis pulmonar sensible. Para ello realizaron un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico y multinacional que fue conducido en 26 centros hospitalarios y que incluyó 1159 pacientes. En lo que respecta a la seguridad del tratamiento, obtuvieron que existió una incidencia mayor de RAFA entre los pacientes tratados con DFC, pero precisando que la existencia de daño hepático se identificó más frecuentemente entre los usuarios de DI (8.5% vs 16.3%) (P=0.04). Concluyendo en que la eficacia del régimen de DFC fue no inferior a la de los regímenes DI, pero la aceptabilidad del paciente mejoró significativamente con DFC.

En el estudio de W J Su Taipei, 2002³⁴, titulado “Fixed-dose combination chemotherapy (Rifater®/Rifinah®) for active pulmonary tuberculosis in Taiwan: a two-year follow-up”, se trazó como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la administración de dosis fijas combinadas (FDC) de fármacos antituberculosos de dos marcas distintas en pacientes recientemente diagnosticados con tuberculosis pulmonar. Este fue un estudio prospectivo que incluyó 105 pacientes, a quienes, de manera aleatoria se asignaron dos regímenes de tratamiento antituberculoso durante 6 meses, uno de los grupos recibió FDC mientras que el otro recibió las formulaciones individuales. Los investigadores encontraron que el régimen con FDC se comparó favorablemente al régimen con DI en cuanto al deterioro de la función hepática (11,5% vs 20,0). Los investigadores concluyeron en que este estudio sugiere que los dos regímenes tuvieron una eficacia similar en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar con frotis positivo. Sin embargo, al ocurrir menos eventos adversos del fármaco entre los pacientes tratados con el régimen DFC, se sugiere que tiene un mejor perfil de seguridad.

En el estudio realizado por Sana et al 2016³⁵, titulado “Safety and acceptability of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis”, se buscó principalmente comparar la seguridad y tolerabilidad del régimen antituberculoso con dosis fijas combinadas, respecto a la administración individual. Se trató de un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 280 pacientes divididos en dos grupos de acuerdo con el régimen de tratamiento que recibieron. Los investigadores encontraron que los

desórdenes gastrointestinales fueron más frecuentes en el grupo que recibió DFC (20% vs. 18.6%), notándose que la lesión hepática por citólisis fue más frecuente en el grupo tratado con dosis individuales (16.4% vs 7.14%). La conclusión del estudio fue que la seguridad del régimen con DFC no fue inferior a la de los fármacos por separado, pero la aceptabilidad de los pacientes no mejoró significativamente con DFC.

En el estudio realizado por Liendhardt et al París, 2011²⁹, titulado “Efficacy and Safety of a 4-Drug Fixed-Dose Combination Regimen Compared With Separate Drugs for Treatment of Pulmonary Tuberculosis”, se buscó evaluar la eficacia y seguridad de la administración de DFC respecto a las dosis individuales para el tratamiento de tuberculosis. Establecieron un ensayo de no inferioridad, aleatorizado y de tipo C, con grupos paralelos obtenidos de 11 países, incluyendo Africa, Asia y América Latina entre los años 2003 y 2008. En total se incluyeron 1585 pacientes adultos recientemente diagnosticados con tuberculosis pulmonar. Los investigadores encontraron que la incidencia de RAFA se distribuyó de manera similar tanto en el grupo con DI como con DFC, existiendo de manera específica RAFA hepática en solo 5 de 797 pacientes tratados con DFC y solo 1 de 784 pacientes tratados con DI, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. La conclusión del estudio fue que, en comparación con un régimen de medicamentos administrados por separado, un régimen de DFC de 4 medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis cumplió con los criterios de no inferioridad preespecificados en 2 de 3 análisis. Aunque los resultados no demuestran la ausencia total de inferioridad de las DFC en comparación con los fármacos individuales administrados por separado utilizando la definición estricta aplicada en este ensayo, se prefiere el uso de las DFC debido a las ventajas potenciales asociadas con la administración de los mismos.

En el estudio de Mohammad H. Al-Shaer, et. Al Doha, 2017²⁶, titulado “Treatment outcomes of fixed-dose combination versus separate tablet regimens in pulmonary tuberculosis patients with or without diabetes in Qatar”, se buscó evaluar la seguridad y efectividad de los regímenes con dosis fijas combinadas e individuales para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar; para ello se realizó

un estudio retrospectivo observacional en dos Hospitales Generales de Qatar, este incluyó 148 pacientes, 90 recibieron DFC y 58 dosis individuales. Los resultados publicados revelaron un riesgo mayor de RAFA hepática entre los pacientes diabéticos tratados con DFC respecto a los tratados con DI (13% vs 4%). Los autores concluyeron en que el grupo con dosis individuales tuvo efectos secundarios visuales más altos en comparación con el de DFC. Las DFC pueden ser más eficaces en pacientes diabéticos; sin embargo, se requieren más estudios para confirmar tal hallazgo.

Finalmente, en el ensayo clínico ejecutado por Jiun Ting Wu et. al. Taipei, 2015²⁸, titulado "Comparison of the safety and efficacy of a fixed-dose combination regimen and separate formulations for pulmonary tuberculosis treatment", se buscó comparar la seguridad y eficacia de los dos tipos de regímenes de tratamiento para la tuberculosis pulmonar; se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado en el que se incluyeron 161 pacientes, de los cuales 142 se encontraron aptos para la evaluación de seguridad. Los resultados obtenidos fueron analizados tras un año de haberse culminado el tratamiento. Los investigadores obtuvieron que la alteración funcional de las enzimas hepáticas (TGO/TGP < 3 veces el límite superior de la normalidad) fue más frecuente en el grupo DFC (42,2 %) que en el grupo DI (39,7 %), pero esta diferencia no fue significativa. Además, un paciente en el grupo DFC y un paciente en el grupo DI tuvieron hepatotoxicidad grave que requirió una modificación permanente de su régimen de tratamiento antituberculoso. En este estudio aleatorizado, se concluyó en que se observaron niveles transitorios de bilirrubina sérica más altos para el régimen de DFC en comparación con las formulaciones separadas durante el tratamiento. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la seguridad o la eficacia entre los grupos cuando se utilizó la estrategia de tratamiento de corta duración directamente observada.

En base al análisis de los antecedentes expuestos, los cuales no arriban a una conclusión categórica respecto a la asociación entre el régimen de tratamiento con DFC y una mayor o menor incidencia de RAFA hepática; además de la inexistencia de estudios realizados en nuestra región o a nivel nacional que aborden esta problemática; es que resulta necesaria y justificada la realización

del presente estudio, el cual permite contrastar en nuestra población local los resultados informados por la literatura, lo que a su vez permite el enriquecimiento de los conocimientos que se tienen sobre el tratamiento de esta patología endémica a nuestra realidad, además que pone evidencia la falta de la administración de DFC en nuestro medio a pesar de su disponibilidad, siguiendo las recomendaciones dadas por el Ministerio de Salud.

1.1. PROBLEMA

¿Existe asociación del tratamiento con dosis fijas combinadas en pacientes con tuberculosis pulmonar sensible y la incidencia de RAFA hepática?

1.2. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar si existe asociación del tratamiento con dosis fijas combinadas en pacientes con tuberculosis pulmonar sensible y la incidencia de RAFA hepática.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar la incidencia de RAFA hepática en pacientes con tuberculosis pulmonar sensible tratados con dosis fijas combinadas.
- Identificar la incidencia de RAFA hepática en pacientes con tuberculosis pulmonar sensible tratados con dosis individuales.
- Calcular el riesgo relativo de RAFA hepática en pacientes con tuberculosis pulmonar sensible tratados con dosis fijas combinadas respecto a los tratados con dosis individuales.
- Determinar la influencia de las variables intervinientes en la incidencia de RAFA hepática en los pacientes incluidos en el estudio.

1.3. HIPÓTESIS

- H0: No existe asociación del tratamiento con dosis fijas combinadas en pacientes con tuberculosis pulmonar sensible y la incidencia de RAFA hepática respecto a los pacientes tratados con dosis individuales.

- H1: Existe asociación del tratamiento con dosis fijas combinadas en pacientes con tuberculosis pulmonar sensible y la incidencia de RAFA hepática respecto a los pacientes tratados con dosis individuales.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

1.1. POBLACIÓN:

- Población Universo: Pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar sensible tratados en los hospitales Belén de Trujillo, Regional Docente de Trujillo, Especialidades Básicas La Noria, El Esfuerzo, Santa Isabel y Jerusalén entre los años 2019-2021.

1.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

- **Criterios de inclusión:**
 - Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico de tuberculosis pulmonar sensible a los fármacos antituberculosos de primera línea, administrados de manera regular; que cuenten con baciloscopía de esputo positiva, con historia clínica completa en la que se consignen datos de filiación, parámetros antropométricos, variables epidemiológicas asociadas, resultados de perfil hepático previo al inicio del tratamiento. De manera específica, la cohorte expuesta debe haber recibido el esquema de tratamiento con dosis fijas combinadas, mientras que la no expuesta debe haber sido tratada con dosis individuales.
- **Criterios de exclusión:**
 - Pacientes con enfermedad hepática de base, perfil hepático alterado antes del inicio del tratamiento, antecedente de RAFA previa, que hayan recibido tratamiento antituberculoso previamente, antecedente de alcoholismo, enfermedad psiquiátrica, insuficiencia renal crónica, gestantes, madres lactantes y antecedente de resistencia a fármacos antituberculosos

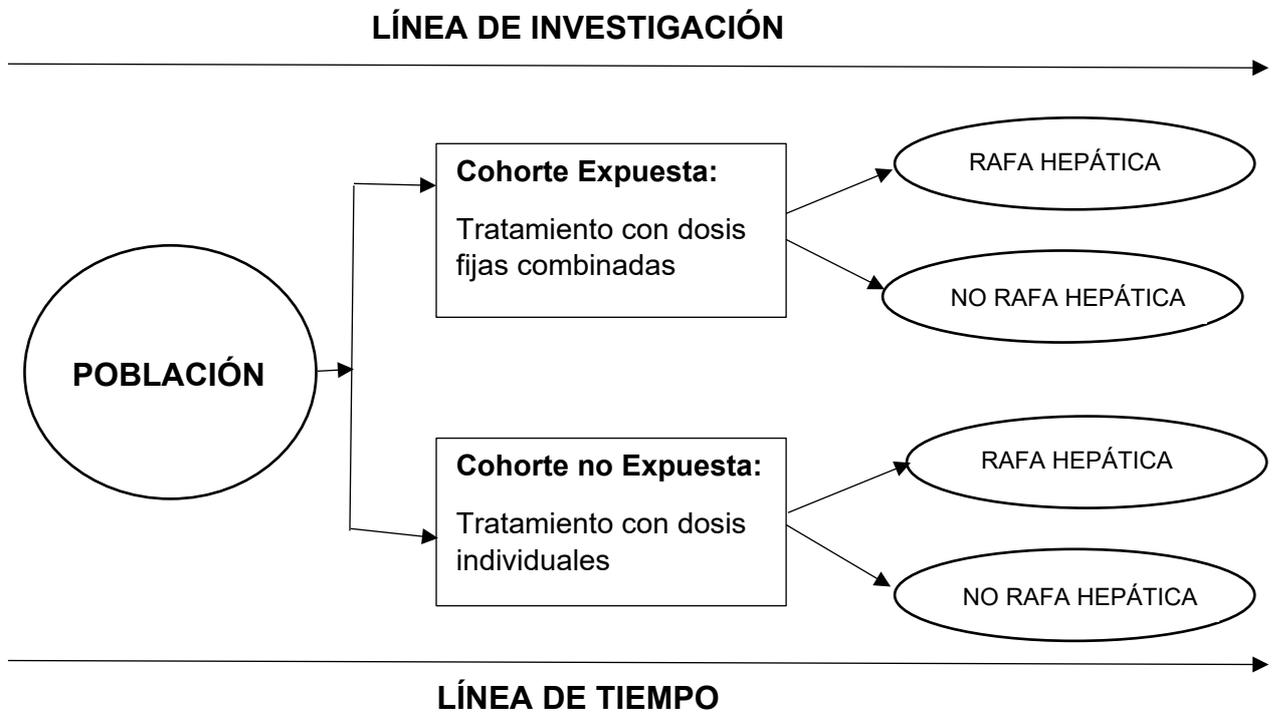
de primera línea (Tomado de la norma técnica del MINSA publicada en 2018²).

1.3. MUESTRA

- **Unidad de análisis:** Estará constituida por los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar sensible al esquema de primera línea atendidos en los Hospitales Belén de Trujillo, Regional Docente de Trujillo, Especialidades Básicas La Noria, El Esfuerzo, Santa Isabel y Jerusalén en el periodo de tiempo establecido.
- **Unidades de muestreo:** Estará constituida por la historia clínica de cada uno de los pacientes que cumpla con los criterios de inclusión.
- **Marco muestral:** Lista que incluya el número de historia clínica de todos los pacientes diagnosticados con tuberculosis pulmonar en los nosocomios establecidos.
- **Tamaño muestral:** Al tratarse de un estudio de tipo cohorte retrospectiva poblacional, se realizó un muestreo censal que tomará en cuenta a todos los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar sensible desde el año 2018 al 2021, separándolos de acuerdo a si recibieron el esquema de tratamiento con dosis fijas combinadas (cohorte expuesta), o el esquema con dosis individuales (cohorte no expuesta); estos pacientes corresponderán a los siguientes establecimientos de salud: Hospitales Belén de Trujillo, Regional Docente de Trujillo, Especialidades Básicas La Noria, El Esfuerzo, Santa Isabel y Jerusalén.

1.4. DISEÑO DEL ESTUDIO

- El tipo de estudio es observacional, analítico, de cohorte histórica retrospectiva y multicéntrico:



1.5. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo y Escala	Definición operacional	Indicador	Índice
VARIABLE INDEPENDIENTE				
Dosis Fijas Combinadas	Cualitativa nominal	Esquema de tratamiento sugerido por la OMS que contempla la administración de los 4 fármacos de primera línea mediante la ingestión de una sola tableta ⁶ .	Recibe tratamiento con dosis fijas combinadas	Sí: Dosis fijas combinadas No: Dosis independientes
VARIABLE DEPENDIENTE				
RAFA hepática	Cualitativa nominal	Diagnóstico consignado en la historia clínica en base al análisis de los resultados de perfil hepático tomado de los pacientes ¹³ .	TGO>41 y/o TGP>36 y/o FA>300	Sí: Enzimas aumentadas No: Enzimas normales
VARIABLES INTERVINIENTES				
Edad	Cuantitativa discreta	Espacio de tiempo transcurrido desde el nacimiento y que ha sido consignado en la historia clínica por el médico tratante	Años	Números naturales
Sexo	Cualitativa nominal	Condición de género registrado en el DNI y en la historia clínica	Género	Masculino Femenino
Desnutrición	Cualitativa nominal	Resultado del cociente entre el peso (kg) y el cuadrado de la talla (m) del paciente, registrado en la historia clínica previo al inicio del tratamiento ³¹	Índice de masa corporal	Sí: IMC <18.5kg/m ² No: IMC >18.5kg/m ²
Hipertensión arterial	Cualitativa nominal	Diagnóstico registrado en la historia clínica considerando los valores de la presión arterial obtenidos previo al inicio del tratamiento ³²	Presión arterial >130/80mmHg	Sí: Positivo No: Negativo
Diabetes mellitus	Cualitativa nominal	Diagnóstico registrado en la historia clínica considerando los valores de glucosa en sangre dosados previo al inicio del tratamiento ³³	Glicemia >200mg/dl tras dos horas de una carga oral de 75mg de glucosa	Sí: Positivo No: Negativo

1.6. PROCEDIMIENTO

1. Se solicitó la aprobación y autorización para la ejecución del proyecto a la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego. Así mismo se solicitó autorización a los hospitales Belén de Trujillo, Regional Docente de Trujillo, Especialidades Básicas La Noria, El Esfuerzo, Santa Isabel y Jerusalén para acceder a las historias clínicas de los pacientes del programa de control de Tuberculosis (PCT).
2. Se consideraron en el estudio a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente, conformándose dos grupos, el primero (cohorte expuesta) en donde se incluyeron a los pacientes que recibieron el tratamiento con dosis fijas combinadas; estando el segundo grupo (cohorte no expuesta) conformado por los pacientes que recibieron el tratamiento convencional con dosis individuales.
3. El análisis consistió en cuantificar la incidencia de RAFA hepática en la cohorte expuesta, respecto a la hallada en la no expuesta. Para ello se tomaron a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, conformándose así una muestra de tipo censal.
4. En tal sentido, se recabaron las historias clínicas en los módulos del PCT de los hospitales Belén de Trujillo, Regional Docente de Trujillo, Especialidades Básicas La Noria, El Esfuerzo, Santa Isabel y Jerusalén.
5. Se verificó, además de la incidencia de RAFA hepática, la existencia de las variables independientes planteadas en el presente estudio.

1.7. ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los datos fueron procesados en el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 26

Estadística descriptiva:

Los resultados se presentaron en tablas cruzadas, para las variables cualitativas se usaron frecuencias absolutas y porcentuales, para las variables cuantitativas continuas medias y desviaciones estándar o alternativamente medianas y rango intercuartílico.

Estadística analítica:

Se utilizaron pruebas t para comparar datos continuos distribuidos normalmente y pruebas de Mann-Whitney para datos no distribuidos normalmente. Para las variables categóricas, se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson ambas con un nivel de significancia del 5% ($p < 0,05$).

Estadígrafo:

Por el tipo de estudio se usó el riesgo relativo (RR) con su respectivo intervalo de confianza del 95%

1.8. ASPECTOS ÉTICOS

Se solicitó la aprobación del proyecto por parte del comité de bioética de la facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego, puesto que se trabajará con se tratará con las historias clínicas de los pacientes. Para la ejecución de la investigación se tuvieron en cuenta las medidas de bioseguridad de los investigadores, así como los principios 11 y 13 de la declaración de Helsinki y se tomarán en cuenta los artículos 42-48 del código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú, al respecto de los trabajos de investigación, donde se establece el compromiso de veracidad del investigador al momento de publicar los resultados de la investigación.

III. RESULTADOS

Con el procesamiento de la información obtenida de la revisión de las historias clínicas de los pacientes incluidos en el presente estudio, se obtuvo lo siguiente:

En total se consideraron 263 pacientes diagnosticados con tuberculosis pulmonar sensible a los fármacos de primera línea quienes cumplieron con los criterios de inclusión establecidos para este estudio, y que fueron atendidos en los hospitales Belén de Trujillo, Regional Docente de Trujillo, Especialidades Básicas de La Noria, Distrital Jerusalén, Distrital Santa Isabel y Distrital El Esfuerzo durante los años 2019-2021.

La cohorte no expuesta estuvo conformada por 184 pacientes quienes recibieron el esquema de tratamiento con dosis individuales. La edad promedio de estos pacientes fue de 42.8 años, siendo 123 (66.8%) de sexo masculino y 61 (33.2%) de sexo femenino. En cuanto a las variables intervinientes, se observó desnutrición en solo 9 pacientes (4.9%), diabetes mellitus en 30 pacientes (16.3%) e hipertensión arterial en 11 pacientes (6.0%). Acerca de la variable dependiente, incidencia de RAFA hepática, se determinó que ocurrió en 63 pacientes (34.2%).

La cohorte expuesta contó con la inclusión de 79 pacientes quienes recibieron el esquema de tratamiento con dosis fijas combinadas. La edad promedio de estos pacientes fue 40.9 años, siendo 46 (58.2%) de sexo masculino y 33 (41.8%) de sexo femenino. Al respecto de las variables intervinientes se encontró que solo 4 pacientes presentaron desnutrición (5.1%), 12 pacientes (15.2%) padece diabetes mellitus y solo 4 pacientes (5.1%) sufre hipertensión arterial. En lo que respecta a la variable dependiente, incidencia de RAFA hepática, se presentó en 24 pacientes (30.4%).

En la tabla 01, que se presenta a continuación, se exponen las características de los pacientes del Hospital Distrital Jerusalén que fueron incluidos en nuestro estudio. En total se incluyeron 64 pacientes, en los cuales se observó que el promedio de edad fue de 43.9 años; el sexo predominante fue el masculino, representando el 65.6% de la población; únicamente se determinó desnutrición en 5 pacientes (7.8%); solo 13 pacientes (20.3%) tenían el diagnóstico de diabetes mellitus; únicamente 1 paciente (1.6%) presentó hipertensión arterial; se determinó RAFA hepática en 22 pacientes (34.4%); finalmente, 22 pacientes (34.4%) recibieron el esquema con DFC.

TABLA 01

**CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN OBTENIDA DEL HOSPITAL
DISTRICTAL JERUSALÉN**

VARIABLE	n=64 (%)
EDAD (Promedio)	43.9
SEXO	
• MASCULINO	42 (65.6)
• FEMENINO	22 (34.4)
DESNUTRICIÓN	
• SI	5 (7.8)
• NO	59 (92.2)
DIABETES MELLITUS	
• SI	13 (20.3)
• NO	51 (79.7)
HTA	
• SI	1 (1.6)
• NO	63 (98.4)
RAFA HEPÁTICA	
• SI	22 (34.4)
• NO	42 (65.6)
DFC	
• SI	22 (34.4)
• NO	42 (65.6)

Fuente: Base de datos del equipo investigador

En la tabla 02 se exponen las características de los pacientes del Hospital Distrital Santa Isabel que fueron incluidos en nuestro estudio. En total se incluyeron 32 pacientes, en los cuales se observó que el promedio de edad fue de 41.6 años; el sexo predominante fue el femenino, representando el 56.3% de la población; únicamente se determinó desnutrición en 5 pacientes (15.6%); solo 4 pacientes (12.5%) tenían el diagnóstico de diabetes mellitus; únicamente 2 pacientes (6.3%) presentó hipertensión arterial; se determinó RAFA hepática en 5 pacientes (15.6%); finalmente, 14 pacientes (43.8%) recibieron el esquema con DFC.

TABLA 02

**CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN OBTENIDA DEL HOSPITAL
DISTRITAL SANTA ISABEL**

VARIABLE	n=32 (%)
EDAD	41.6
SEXO	
• MASCULINO	14 (43.8)
• FEMENINO	18 (56.3)
DESNUTRICIÓN	
• SI	5 (15.6)
• NO	26 (81.3)
DIABETES MELLITUS	
• SI	4 (12.5)
• NO	27 (84.4)
HTA	
• SI	2 (6.3)
• NO	29 (90.6)
RAFA HEPÁTICA	
• SI	5 (15.6)
• NO	26 (81.3)
DFC	
• SI	14 (43.8)
• NO	17 (53.1)

Fuente: Base de datos del equipo investigador

En la tabla 03 se exponen las características de los pacientes del Hospital Distrital El Esfuerzo que fueron incluidos en nuestro estudio. En total se incluyeron 56 pacientes, en los cuales se observó que el promedio de edad fue de 40.3 años; el sexo predominante fue el masculino, representando el 66.1% de la población; no se identificó desnutrición; solo 8 pacientes (14.3%) tenían el diagnóstico de diabetes mellitus; únicamente 1 paciente (1.8%) presentó hipertensión arterial; se determinó RAFA hepática en 17 pacientes (30.4%); finalmente, 13 pacientes (23.2%) recibieron el esquema con DFC.

TABLA 03

**CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN OBTENIDA DEL HOSPITAL
DISTRITAL EL ESFUERZO**

VARIABLE	n=56 (%)
EDAD	40.3
SEXO	
• MASCULINO	37 (66.1)
• FEMENINO	19 (33.9)
DESNUTRICIÓN	
• SI	0 (0.0)
• NO	56 (100.0)
DIABETES MELLITUS	
• SI	8 (14.3)
• NO	48 (85.7)
HTA	
• SI	1 (1.8)
• NO	55 (98.2)
RAFA HEPÁTICA	
• SI	17 (30.4)
• NO	39 (69.6)
DFC	
• SI	13 (23.2)
• NO	23 (76.8)

Fuente: Base de datos del equipo investigador

En la tabla 04 se exponen las características de los pacientes del Hospital Belén de Trujillo que fueron incluidos en nuestro estudio. En total se incluyeron 15 pacientes, en los cuales se observó que el promedio de edad fue de 37.6 años; el sexo predominante fue el masculino, representando el 93.3% de la población; no se determinó desnutrición; solo 1 paciente (6.7%) tuvo el diagnóstico de diabetes mellitus; ninguno presentó hipertensión arterial; se determinó RAFA hepática en 6 pacientes (40.0%); finalmente, 2 pacientes (13.3%) recibieron el esquema con DFC.

TABLA 04

**CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN OBTENIDA DEL HOSPITAL
BELÉN DE TRUJILLO**

VARIABLE	n=15 (%)
EDAD	37.6
SEXO	
• MASCULINO	14 (93.3)
• FEMENINO	1 (6.7)
DESNUTRICIÓN	
• SI	0 (0.0)
• NO	15 (100.0)
DIABETES MELLITUS	
• SI	1 (6.7)
• NO	14 (93.3)
HTA	
• SI	0 (0.0)
• NO	15 (100.0)
RAFA HEPÁTICA	
• SI	6 (40.0)
• NO	9 (60.0)
DFC	
• SI	2 (13.3)
• NO	13 (86.7)

Fuente: Base de datos del equipo investigador

En la tabla 05 se exponen las características de los pacientes del Hospital Regional Docente de Trujillo que fueron incluidos en nuestro estudio. En total se incluyeron 79 pacientes, en los cuales se observó que el promedio de edad fue de 43.8 años; el sexo predominante fue el masculino, representando el 62.0% de la población; únicamente se determinó desnutrición en 3 pacientes (3.8%); 13 pacientes (16.5%) tenían el diagnóstico de diabetes mellitus; 11 pacientes (13.9%) presentó hipertensión arterial; se determinó RAFA hepática en 33 pacientes (41.8%); finalmente, 23 pacientes (29.1%) recibieron el esquema con DFC.

TABLA 05

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN OBTENIDA DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO

VARIABLE	n=79 (%)
EDAD	43.8
SEXO	
• MASCULINO	49 (62.0)
• FEMENINO	30 (38.0)
DESNUTRICIÓN	
• SI	3 (3.8)
• NO	76 (96.2)
DIABETES MELLITUS	
• SI	13 (16.5)
• NO	66 (83.5)
HTA	
• SI	11 (13.9)
• NO	68 (86.1)
RAFA HEPÁTICA	
• SI	33 (41.8)
• NO	46 (58.2)
DFC	
• SI	23 (29.1)
• NO	56 (70.9)

Fuente: Base de datos del equipo investigador

En la tabla 06 se exponen las características de los pacientes del Hospital De Especialidades Básicas La Noria que fueron incluidos en nuestro estudio. En total se incluyeron 18 pacientes, en los cuales se observó que el promedio de edad fue de 40.1 años; el sexo predominante fue el masculino, representando el 72.2% de la población; no se reportó desnutrición; solo 3 pacientes (16.7%) tenían el diagnóstico de diabetes mellitus; no se reportó hipertensión arterial; se determinó RAFA hepática en 4 pacientes (22.2%); finalmente, 5 pacientes (27.8%) recibieron el esquema con DFC.

TABLA 06

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN OBTENIDA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES BÁSICAS LA NORIA

VARIABLE	n=18 (%)
EDAD	40.1
SEXO	
• MASCULINO	13 (72.2)
• FEMENINO	5 (27.8)
DESNUTRICIÓN	
• SI	0 (0.0)
• NO	18 (100.0)
DIABETES MELLITUS	
• SI	3 (16.7)
• NO	15 (83.3)
HTA	
• SI	0 (0.0)
• NO	18 (100.0)
RAFA HEPÁTICA	
• SI	4 (22.2)
• NO	14 (77.8)
DFC	
• SI	5 (27.8)
• NO	13 (72.2)

Fuente: Base de datos del equipo investigador

Con la realización del análisis estadístico de la data recopilada en los 6 hospitales incluidos, se obtuvieron los siguientes resultados:

TABLA 07

ASOCIACIÓN DEL TRATAMIENTO CON DOSIS FIJAS COMBINADAS Y LA INCIDENCIA DE RAFA HEPÁTICA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR SENSIBLE

Dosis Fijas Combinadas	RAFA hepática				Total
	Si		No		
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Si	24	30.4%	55	69.6%	79
No	63	34.2%	121	65.8%	184

Fuente: Base de datos del equipo investigador

X^2 de Pearson = 0,372 **p = 0,542**

RR (IC 95%) = 0,887 (**0,601-1,310**)

Como se observa en la tabla 07, la incidencia de RAFA hepática en los pacientes de la cohorte expuesta tratada con dosis fijas combinadas es de 30.4%, mientras que en la cohorte no expuesta tratada con dosis individuales fue de 34.2%. Con la ejecución de la prueba X^2 de Pearson se obtuvo un valor de $X^2=0.372$, un p-valor=0.542. Al calcular el riesgo relativo (RR) se obtuvo que RR= 0.887 con IC95% (0.601-1.310), este intervalo de confianza incluye la unidad (1), de manera que podemos afirmar que la administración de dosis fijas combinadas no tiene asociación con la incidencia de RAFA hepática en los pacientes con tuberculosis pulmonar sensible que fueron incluidos en el presente estudio.

Respecto al análisis bivariado para establecer la asociación entre las variables intervinientes propuestas y la incidencia de RAFA Hepática, se obtuvieron los siguientes resultados:

TABLA 08

INFLUENCIA DE LAS VARIABLES INTERVINIENTES EN LA INCIDENCIA DE RAFA HEPÁTICA EN LOS PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR SENSIBLE

Variables intervinientes	RAFA hepática		p
	Si = 87	No = 176	
Edad	70 (36,79)	36 (24,56,5)	0.131
Sexo	Femenino	35 (40,2)	0.136
	Masculino	52 (59,8)	
Desnutrición	Si	3 (3,4)	0.432
	No	84 (96,6)	
Diabetes Mellitus	Si	17 (19,5)	0.266
	No	70 (80,5)	
HTA	Si	7 (8)	0.249
	No	80 (92)	

Fuente: Base de datos del equipo investigador

Mediana (P25 P75), U de Mann-Whitney, $p < 0,05$ significativo

n (%), X^2 de Pearson, $p < 0,05$ significativo

En la tabla 08 se observa que al aplicarse la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes y la prueba de X^2 de Pearson se obtuvieron valores de p superiores a 0.05. Por lo tanto, No existen razones suficientes al nivel del 5% ($p > 0,05$) para firmar que las variables intervinientes se asocien con la incidencia de RAFA hepática en los pacientes con tuberculosis pulmonar sensible que fueron incluidos en este estudio.

IV. DISCUSIÓN

La tuberculosis constituye una de las principales amenazas a la salud pública entre los países subdesarrollados, siendo la situación del Perú, en el contexto de Latinoamérica, particularmente complicada, ello debido principalmente a las extensas brechas existentes entre los estratos sociales más y menos favorecidos así como un sistema de salud deficiente^{1,3,7}, situación que no podría ser más evidente hoy, que nos encontramos en las etapas finales de la pandemia por SARS COV-2, que nos ha dejado un saldo de más de 200.000 fallecidos, la tasa de mortalidad más alta registrada en el mundo, así como incuantificables pérdidas económicas y sus derivados³⁶.

Es en este contexto que resulta fundamental el fortalecimiento de los programas de prevención y atención de enfermedades catalogadas como endémicas en nuestro medio, entre ellas la tuberculosis ocupa un sitial preponderante tanto por la cantidad de casos diagnosticados por año, como por los retos logísticos que implica su diagnóstico y tratamiento, sobre este último vale decir que la terapia convencional con la administración de los fármacos anti tuberculosos de primera línea de manera individual representa uno de los principales obstáculos para el control y remisión de la enfermedad, esto debido a la necesidad de administrar un promedio de 11-14 tabletas dependiendo de la formulación, situación asociada a la disminución en la adhesión de los pacientes al tratamiento, el desarrollo de resistencia así como un aumento en las posibilidades de desabastecimiento de los mismos^{5,7,12,14}.

Ante esta problemática, desde el año 2018, el MINSA² ha aprobado la introducción de la terapia con dosis fijas combinadas para el tratamiento de la tuberculosis, este esquema consiste en la administración, en una sola tableta, de los 4 fármacos antituberculosos de primera línea (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol), de manera que la ingesta diaria podría reducirse a solamente 4 comprimidos por día, lo que resulta mucho más cómodo para los pacientes y aumentaría la eficacia de la estrategia nacional de control y prevención de tuberculosis^{20,21}.

La literatura disponible a la fecha señala la existencia de no inferioridad entre la eficacia de la administración del esquema con dosis individuales (DI) respecto a las dosis fijas combinadas (DFC), de manera similar, en general no se han establecido diferencias estadísticamente significativas en la seguridad de la administración entre ambos grupos, esto orientado a la incidencia de efectos adversos o RAFA, las cuales pueden ser dérmicas, gastrointestinales, hepáticas, renales, oculares, etc¹⁹⁻²⁹. De manera específica, en el estudio que estamos presentando nos hemos abocado al análisis de la asociación entre la administración de DFC y la incidencia de RAFA hepática, al no existir investigaciones similares en nuestro medio. Procederemos a continuación a discutir nuestros hallazgos con lo establecido en la literatura médica disponible.

En el estudio conducido por Bartacek et al²⁵ en 2009, se reporta que la incidencia de RAFA fue mayor entre los usuarios de DFC ($p < 0.001$), sin embargo, los desórdenes hepáticos y biliares se observaron más frecuentemente entre los pacientes que recibieron dosis individuales (8.5% vs 16.3%), estos resultados coinciden con los nuestros, haciendo la salvedad que en nuestro medio es más frecuente la elevación de las enzimas hepáticas (30.4% y 34.2% respetivamente), esta discrepancia podría deberse a los puntos de corte establecidos para establecer elevación de las enzimas hepáticas, los cuales no fueron informados por los investigadores, además de las diferencias existentes entre los grupos poblacionales; en el estudio en cuestión se incluyeron pacientes de Egipto, Pakistán, India, Filipinas y Tailandia.

En el estudio conducido por W-J Su et al³⁴ en 2002, se expone que el régimen con DFC se comparó favorablemente al régimen con DI en cuanto al deterioro de la función hepática (11,5% vs 20,0%), sin embargo, vale decir que no se publicaron los puntos de corte tomados en cuenta para su determinación. Estos resultados respaldan lo establecido en nuestra investigación, con la salvedad de la discrepancia en los porcentajes de incidencia de RAFA hepática, situación que podría explicarse por la diferencia en la forma de administración de los medicamentos, puesto que este estudio se indicó la asociación de comprimidos con Isoniacida+Rifampicina+Pirazinamida juntos (Rifater) con la administración de Etambutol por separado durante los 2 primeros meses, seguida de la

administración de Isoniacida+Rifamicina (Rifinah) +Etambutol para los 4 meses siguientes; este esquema difiere de las pautas aplicadas en nuestro país.

En el estudio conducido por Sana et al³⁵ en 2016 se informa que, de una población de 280 pacientes, los efectos adversos ocurrieron más frecuentemente entre la población tratada con DI respecto a los tratados con DFC (95% CI = 3.97-29.06, p= 0.01), de ellos, RAFA hepática (citólisis) fue más frecuente en el grupo con DI (16.4%) respecto al grupo con DFC (7.14%). Estos resultados coinciden con lo hallado en nuestra investigación, encontrándose similitudes notables como el diseño de estudio (cohorte retrospectiva) y tamaño de la muestra (280 vs 263). Cabe señalar entre las diferencias, que no se publicaron los puntos de corte para establecer hepatotoxicidad.

En el estudio publicado por Lienhardt²⁹ et al en 2011, se encontró que la incidencia de RAFA se distribuyó de manera similar tanto en el grupo con DI como con DFC, existiendo de manera específica RAFA hepática en solo 5 de 797 pacientes tratados con DFC y solo 1 de 784 pacientes tratados con DI, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los resultados obtenidos por este equipo de investigación discrepan con lo obtenido por nosotros, diferencias que podrían explicarse en base a las diferencias metodológicas como el diseño (ensayo controlado aleatorio de grupos paralelos, abierto, de no inferioridad vs cohorte retrospectiva), la heterogeneidad de la población incluida, puesto que fue originaria de 9 países (Colombia, Perú, Bolivia, Vietnam, Nepal, Guinea, Mozambique, Tanzania y Algeria) sin publicarse que porcentaje de pacientes corresponde a cada nacionalidad; adicionalmente no se establecieron los puntos de corte para definir RAFA hepática.

En el estudio de Mohammed H. Al-Shaer et al²⁶ 2017, se informa que la incidencia de RAFA hepática fue mayor en el grupo usuario de DFC respecto a DI (8.3% vs 7.2%), señalándose a su vez que, entre pacientes diabéticos, la incidencia de hepatotoxicidad fue superior, independientemente del tratamiento utilizado. La discrepancia entre los resultados obtenidos por esta investigación podría deberse a los criterios para catalogar hepatotoxicidad (elevación de transaminasas 3 veces por encima del límite superior de normalidad = 120unit/L), mientras que en nuestro estudio se estableció como punto de corte TGO>41,

TGP>36 y/o FA>200. Además, existen también diferencias relacionadas a la población de estudio, siendo en este caso proveniente de Qatar, tomando como variable independiente adicional el diagnóstico de diabetes mellitus.

En el estudio de Jiun Ting Wu et al²⁸ de 2015, se informa que la alteración funcional de las enzimas hepáticas (TGO/TGP<3 veces el límite superior de la normalidad) fue más frecuente en el grupo DFC (42,2 %) que en el grupo DI (39,7 %), pero esta diferencia no fue significativa. Además, un paciente en el grupo DFC y un paciente en el grupo DI tuvieron hepatotoxicidad grave que requirió una modificación permanente de su régimen de tratamiento antituberculoso. Estos resultados coinciden con los nuestros en la medida que no establecen una diferencia estadísticamente significativa entre la incidencia de RAFA hepática entre los grupos, sin embargo, observamos que existió un mayor porcentaje en el grupo con DFC, esto podría deberse a factores como la diferencia en los diseños de estudio (ensayo clínico aleatorizado vs cohorte retrospectiva), tamaño poblacional (161 vs 263), diferencia en la cantidad de dosis administrada por toma (INH 400mg vs 300mg) y finalmente diferencias poblacionales como el origen de la población (Taiwán vs Perú).

En lo que respecta a las variables intervinientes propuestas, con el análisis bivariado se encontró la inexistencia de asociación estadísticamente significativa entre ellas y la ocurrencia de RAFA hepática; sin embargo podemos señalar lo siguiente en base a la comparación con estudios similares, que si bien es cierto no toman como variable el empleo o no de DFC, describen de manera general asociaciones entre la edad, sexo, desnutrición, diabetes mellitus e hipertensión arterial, con la ocurrencia de RAFA hepática.

En el estudio presentado Mendoza, Lima 2018⁴⁸, no se encontró asociación significativa entre la edad de los pacientes y RAFA hepática, podemos señalar que la edad promedio hallada en dicho estudio fue de 42.19 años para los pacientes en los que se determinó toxicidad hepática, la cual es bastante cercano a la edad promedio hallada por nosotros (44.33 años).

Por otra parte, respecto al sexo, en el estudio publicado por Limaylla, Lima 2012⁴⁹, no se determinó asociación tampoco con la ocurrencia de toxicidad hepática (p=0.174). Ello enmarcado en lo que se sabe respecto a las diferencias

entre individuos de cada sexo en la forma como se desarrollan las patologías y su respuesta a la terapia farmacológica, lo cual únicamente podría verse asociado a variaciones hormonales⁵⁰, no existiendo base fisiológica y científica que pueda explicarlo de manera fehaciente.

Respecto a la coexistencia de desnutrición, en el estudio presentado por Mendoza, Lima 2018⁴⁸, se halla que existe asociación entre la insuficiencia ponderal y la ocurrencia de RAFA hepática (RR= 3.52), mientras que en nuestro estudio se estableció la inexistencia de una asociación significativa (P= 0.432). Esto podría deberse a la diferencia en los puntos de corte establecidos para definir desnutrición y/o insuficiencia ponderal (<20 kg/m² vs. <18 kg/m²).

En cuanto a la coexistencia de diabetes mellitus, en el estudio de Mohammed Al Shaer et al, Assuit 2017²⁶, se concluye que en pacientes diabéticos existió una ocurrencia más frecuente de hepatotoxicidad y reacciones gastrolesivas en comparación con los no diabéticos, sin embargo, en el análisis estadístico esta asociación tampoco fue significativa por lo que guarda similitud con lo hallado en nuestro estudio (P=0.266).

Finalmente, en cuanto a hipertensión arterial, de acuerdo con lo definido por la Sociedad Peruana de Neumología¹⁶, se determina que esta patología tiene asociación con la ocurrencia de lesión hepática debido al uso simultáneo o excesivo de la medicación antituberculosos, sin embargo, con el análisis estadístico de nuestros datos, no se estableció asociación significativa (P=0.249).

Dentro de las limitaciones que debemos reconocer, caben señalar aquellas que dependen de la forma y sistematización con la que se consignan la información en los hospitales públicos, como es el caso de los 6 hospitales que hemos incluido, en los que existen diversas carencias y dificultades ocasionadas tanto por errores en la redacción, almacenamiento, interpretación y acceso a los datos consignados en las historias clínicas; esto supuso inevitablemente de retrasos para culminar la recolección y procesamiento de los datos. Se declara a su vez la posibilidad de sesgo de información como consecuencia de la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio. También consideramos que podría ocurrir un sesgo de selección debido a que la inclusión de los pacientes que conformaron

cada cohorte fue a discreción absoluta del equipo investigador de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

V. CONCLUSIONES

1. En base al análisis estadístico de los resultados se afirma que no existe asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento con dosis fijas combinadas en pacientes con tuberculosis pulmonar sensible y la incidencia de RAFA hepática en la población estudiada.
2. Con el cálculo de la incidencia y el riesgo relativo de RAFA hepática en ambos grupos de estudio, se concluye que no existe diferencia estadísticamente significativa que implique mayor o menor asociación entre la administración de ambos esquemas de tratamiento y la incidencia de RAFA hepática, resaltando los beneficios logísticos y de comodidad para los pacientes que implica la prescripción de dosis fijas combinadas.
3. No se estableció asociación estadísticamente significativa entre las variables intervinientes (edad, sexo, desnutrición, diabetes mellitus e hipertensión arterial) y la incidencia de RAFA hepática en los pacientes incluidos en el estudio ($p>0.05$).

VI. RECOMENDACIONES

1. Los resultados obtenidos por la presente investigación deberían ser considerados como una investigación científica que respalda la seguridad de la implementación de los esquemas de tratamiento para tuberculosis pulmonar sensible con DFC, al no existir diferencia estadísticamente significativa al compararse con la terapia tradicional con DI.
2. En base a la metodología empleada y los resultados obtenidos pueden plantearse investigaciones prospectivas tanto a nivel de nuestro medio local, regional y nacional, que permitan ampliar el alcance de los objetivos propuestos, el nivel de representatividad de la muestra y el grado de evidencia que sus resultados obtendrían.
3. Se sabe que la pauta mencionada en la norma técnica del Ministerio de Salud privilegia la prescripción de dosis fijas combinadas siempre que estuviera disponible y salvo excepciones específicas, sin embargo, como se ha dado a conocer mediante la presente investigación, se ha preferido la prescripción de dosis individuales en la mayoría de los casos, lo cual ocurre tanto por falta de abastecimiento como desconocimiento de la normativa vigente; ante ello, se recomienda la difusión y capacitación mediante espacios de debate y diálogo entre los profesionales de la salud a cargo de las estrategias de control y prevención de la tuberculosis en nuestro medio local.
4. Se recomienda la realización de investigaciones que aborden la asociación de la administración de DFC y la incidencia de otras RAFA, como es el caso de las reacciones digestivas, dermatológicas, etc.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alarcón Valentina, Alarcón Edith, Figueroa Cecilia, Mendoza-Ticona Alberto. Tuberculosis en el Perú: situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. Rev. perú. med. exp. salud publica [Internet]. 2017 Abr [citado 2021 Jul 22] ; 34(2): 299-310. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342017000200021&lng=es
2. Norma técnica de salud para la atención de las personas afectadas por tuberculosis. MINSA-Perú. Lima, 2018. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20190404114640.pdf>
3. Muñoz del Carpio-Toia A, Sánchez-Pérez HJ, Verges de López C, López-Dávila LM, Sotomayor-Saavedra MA, Sorokin P. Tuberculosis en América Latina y el Caribe: reflexiones desde la bioética. pers. bioét. 2018; 22(2): 331-357. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/pebi/v22n2/0123-3122-pebi-22-02-00331.pdf>
4. Payam Nahid, Susan E. Dorman, Narges Alipanah, Pennan M. Barry, Jan L. Brozek, Adithya Cattamanchi, Lelia H. Chaisson, Richard E. Chaisson, Charles L. Daley, Malgosia Grzemska, Julie M. Higashi, Christine S. Ho, Philip C. Hopewell, Salmaan A. Keshavjee, Christian Lienhardt, Richard Menzies, Cynthia Merrifield, Masahiro Narita, Rick O'Brien, Charles A. Peloquin, Ann Raftery, Jussi Saukkonen, H. Simon Schaaf, Giovanni Sotgiu, Jeffrey R. Starke, Giovanni Battista Migliori, Andrew Vernon, Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 63, Issue 7, 1 October 2016, Pages e147–e195. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/63/7/e147/2196792>

5. Peña M., Carlos. Nuevas perspectivas terapéuticas en tuberculosis. Rev Chil Enferm Respir 2015; 31: 170-176. Disponible en:
<https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcher/v31n3/art05.pdf>
6. Blomberg, Bjorn; Spinaci, Sergio; Fourie, Bernard; Laing, Richard. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. Bulletin of the World Health Organization, 2001, 79 (1) 61-68. Disponible en:
[https://www.who.int/bulletin/archives/79\(1\)61.pdf](https://www.who.int/bulletin/archives/79(1)61.pdf)
7. Pecho-Silva S. Tratamiento de tuberculosis MDR / XDR en Perú. ¿Vamos por buen camino?. Rev Peru Investig Salud [Internet]. 19 de junio de 2020 [citado 22 de julio de 2021];4(3):134-7. Disponible en:
<http://diu.unheval.edu.pe/revistas/index.php/repis/article/view/699>
8. AGUAYO C MIGUEL, RODRÍGUEZ D JUAN CARLOS. Hígado y terapia antituberculosa. Rev. chil. enferm. respir. [Internet]. 2011 Mar [citado 2021 Jul 22] ; 27(1): 53-57. Disponible en:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482011000100010&lng=es
9. Mamani-Poma Augusto. Reacción adversa a fármacos antituberculosos (RAFA). Una realidad en Bolivia. J. Selva Andina Res. Soc. [Internet]. 2018 [citado 2021 Jul 22] ; 9(1): 62-63. Disponible en:
http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2072-92942018000100006&lng=es
10. Vera O, Calderón TE, Granado MR, Moreno NE, Romañuk C. Reacción adversa causada por fármacos antituberculosos en un paciente con tuberculosis pulmonar y meníngea. Rev. OFIL·ILAPHAR [Internet]. 2020 [citado 2021 Jul 22] ; 30(2): 147-149. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-714X2020000200147&lng=es

11. Yengle, María. Reacciones adversas cutáneas a fármacos antituberculosos. DERMATOL PERU 2015; VOL 25 (2). Disponible en:
https://www.dermatologiaperuana.pe/assets/uploads/revista_QMbD_02_Articulo_de_revision_25-2.pdf
12. Luz Victoria Reto Valiente, José Castillo Vergara, Patricia Pichilingue Reto, Oscar Alfredo Pichilingue Prieto. Hepatotoxicidad por Fármacos Antituberculosos en Pediatría. REV. GASTROENTEROL. PERÚ 2005; 25: 362-365. Disponible en:
<http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v25n4/a09v25n4>
13. Tania María Díaz Covarrubias-López, Rafael Laniado-Laborín. Reacciones adversas a los fármacos antituberculosis en pacientes con esquemas mixtos. Neumol Cir Torax, Vol. 75, No. 2, Abril-junio 2016. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2016/nt162d.pdf>
14. Farazi A, Sofian M, Jabbariasl M, Keshavarz S. Adverse reactions to antituberculosis drugs in Iranian tuberculosis patients. Tuberc Res Treat. 2014;2014:412893. doi: 10.1155/2014/412893. Epub 2014 Nov 24. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4260370/>
15. Díaz Covarrubias-López Tania María, Laniado-Laborín Rafael. Reacciones adversas a los fármacos antituberculosis en pacientes con esquemas mixtos. Neumol. cir. torax [revista en la Internet]. 2016 Jun [citado 2021 Jul 28]; 75(2):149-154. Disponible en:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462016000200149&lng=es

16. Llerena Zegarra, E., De sosa Márquez, Y., Cabrera Rivero, J., Pecho Silva, S., Lizarbe Castro, V., Cornejo García, J. Manual de Manejo de Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosis. Sociedad Peruana de Neumología. Lima, 2016. Disponible en:
<http://www.spneumologia.org.pe/index.php/noticias/1-manual-de-manejo-de-reacciones-adversas-a-farmacos-antituberculosos>
17. José Francisco García Rodríguez. Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso. *Galicia Clin* 2008; 69 (1): 21-28. Disponible en:
<https://galiciaclinica.info/PDF/1/11.pdf>
18. Chen, R., Wang, J., Zhang, Y. *et al.* Key factors of susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Arch Toxicol* **89**, 883–897 (2015).
<https://doi.org/10.1007/s00204-015-1473-1>
19. Gallardo CR, Rigau Comas D, Valderrama Rodríguez A, Roqué i Figuls M, Parker LA, Caylà J, Bonfill Cosp X. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD009913. Disponible en:
<https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009913/appendices/es>
20. Instituto Nacional de Salud del Perú. Eficacia y seguridad del tratamiento contra tuberculosis pulmonar sensible con dosis fijas combinadas frente a dosis individuales: revisión sistemática. Romina a. Tejada, Karen Huamán, Elizabeth Anaya. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud. Octubre de 2018. Disponible en:
<https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/authenticated%2C%20administrador%2C%20editor/publicaciones/2019-06-19/RS%2002-2018%20DFC%20en%20el%20tratamiento%20de%20TB%20pulmonar%20sensible.pdf>

21. IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso del esquema de dosis fijas combinadas (fase inicial y fase de continuación) en comparación con sus presentaciones por separado (tabletas sueltas), para el tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible al tratamiento en adultos. Dictamen de Recomendación de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 001-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú, 2019. Disponible en:
http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_REC_001_SDEPFYOTS_2019.pdf
22. Velásquez GE, Davies GR, Mitnick CD. Making up the difference: ensuring the bioequivalence of fixed-dose combinations for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018 May 1;22(5):473-474. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5940349/>
23. Albanna AS, Smith BM, Cowan D, Menzies D. Fixed-dose combination antituberculosis therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2013 Sep;42(3):721-32. doi: 10.1183/09031936.00180612. Epub 2013 Jan 11. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23314904/>
24. Lima GC, Silva EV, Magalhães PO, Naves JS. Efficacy and safety of a four-drug fixed-dose combination regimen versus separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Microbiol.* 2017 Apr-Jun;48(2):198-207. doi: 10.1016/j.bjm.2016.12.003. Epub 2016 Dec 23. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28063922/>
25. A. Bartacek, D. Schütt, B. Panosch, M. Borek. Comparison of a four-drug fixed-dose combination regimen with a single tablet regimen in smear-positive pulmonary tuberculosis. *INT J TUBERC LUNG DIS* 2009 13(6):760–766. Disponible en:
<https://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2009/00000013/00000006/art00014;jsessionid=2f26wq0ee22db.x-ic-live-01#>

26. Al-Shaer, M.H., Mansour, H., Elewa, H. *et al.* Treatment outcomes of fixed-dose combination versus separate tablet regimens in pulmonary tuberculosis patients with or without diabetes in Qatar. *BMC Infect Dis* **17**, 118 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2231-1>
27. El-Kholy, M.M., Sadek, S.H. & Mahran, O. Fixed-dose combination versus separate drug formula for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *Egypt J Bronchol* **12**, 346–351 (2018). https://doi.org/10.4103/ejb.ejb_61_17
28. Wu JT, Chiu CT, Wei YF, Lai YF. Comparison of the safety and efficacy of a fixed-dose combination regimen and separate formulations for pulmonary tuberculosis treatment. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015 Jun;70(6):429-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26106962/>
29. Lienhardt C, Cook SV, Burgos M, et al. Efficacy and Safety of a 4-Drug Fixed-Dose Combination Regimen Compared With Separate Drugs for Treatment of Pulmonary Tuberculosis: The Study C Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011;305(14):1415–1423. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/896632>
30. Machin D, C. M. (1997). Sample size tables for clinical studies. En C. M. Machin D, *Sample size tables for clinical studies* (págs. 19-20). España: 2ª ed. Blackwell Science Ltd.
31. Pasco, Julie. Body mass index and measures of body fat for defining obesity and underweight: a cross-sectional, population-based study." *BMC obesity* (2014); 12 (1): 9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26217501/>
32. Williams B, Spiering W, Agabiti E, Azizi M, Burnier M, Clement D, et al. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2019; 72(2):160.e1-e78. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-esh-2018-sobre-el-articulo->

[S0300893218306791](http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3466.pdf)

33. Ministerio de Salud – Dirección de Prevención de Enfermedades No Transmisibles y Oncológicas. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención. Primera Edición. 2016; 1-66. Disponible en:
<http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3466.pdf>
34. W-J. Su, R-P. Perng. Fixed-dose combination chemotherapy (Rifater®/Rifinah®) for active pulmonary tuberculosis in Taiwan: a two-year follow-up. INT J TUBERC LUNG DIS 6(11):1029–1032. Disponible en:
<https://www.ingentaconnect.com/contentone/iuatld/ijtld/2002/00000006/00000011/art00014?crawler=true>
35. Aissa Sana, Mabrouk Sonia, Abdelghani Ahmed, Benzarti Wafa, Sfaxi Raoudha, Gargouri Imen, Ben Salem Halima, Garrouche Abdelhamid, Hayouni Abdelaziz, Benzarti Mohamed. Safety and acceptability of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis. European Respiratory Journal Sep 2016, 48 (suppl 60) PA2714. Disponible en:
https://erj.ersjournals.com/content/48/suppl_60/PA2714
36. Tiempos de pandemia 2020 - 2021 / Ministerio de Salud - Lima: Ministerio de Salud; 2021. Disponible en:
<http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/5485.pdf>
37. Tuberculosis - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 18 de abril de 2022]. Disponible en:
<https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis>
38. MINSA - DPCTB :: Portal de Información [Internet]. [citado 18 de abril de 2022]. Disponible en:
<http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/DashboardDPCTB/PerfilTB.aspx>

39. Marcos F, Blanco A, Yzusqui M, Vizueté A, Magallanes JO. Tuberculosis. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. Abril de 2014; 11(52):3054-62. Disponible en:
<https://www.medicineonline.es/es-tuberculosis-articulo-S0304541214707395>
40. Dombret MC. Tuberculosis pulmonar en el adulto. EMC. Marzo de 2018; 22(1):1-9. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1636541017878739>
41. Pesantes G, Vásquez G, Carrión S, Chiluisa C. Toxicidad hepática por medicamentos. Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento. Abril del 2019; 3(2): 350-371.
<https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/451>
42. World Health Organization, Stop TB Initiative (World Health Organization). Treatment of Tuberculosis: Guidelines. Fourth Edition. 2010; 1-160. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23741786/>
43. Thomas E, García L, Mieres M, López M. Hepatotoxicidad por medicamentos. Rev Urug Med Interna. 2016; 3: 21-31. Disponible en:
https://www.medicinainterna.org.uy/wp-content/uploads/2016/06/Rumi_Sup_03_Noviembre2016.pdf
44. Tejada C. Hepatotoxicidad por Fármacos. REV CLÍN MED FAM. Enero del 2016; 3(3): 177-191. Disponible en:
https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2010000300006

45. Restrepo JC, Muñoz, JF, Correa G, Zuleta J, Londoño M, Botero A, et al. Hepatotoxicidad detectada en un hospital de cuarto nivel en la ciudad de Medellín. Acta Médica Colombiana. Diciembre 2008; 33(4): 261-267. Disponible en:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482008000400002
46. Cano A, Cifuentes LM, Amariles PJ. Toxicidad hepática causada por medicamentos: revisión estructurada. Rev Colomb Gastroenterol. 19 de Diciembre de 2017; 32(4):337. Disponible en:
<http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v32n4/0120-9957-rcg-32-04-00337.pdf>
47. Ortega A, Andrade RJ. Hepatopatías de origen tóxico y farmacológico. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. Mayo de 2016; 12(10):545-52.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541216300427>
48. Mendoza L. Factores asociados al desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2012 al 2016. Repositorio URP. 2018; 1-62. Disponible en:
<http://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/1224>
49. Limaylla La Torre. Perfil bioquímico hepático en pacientes ambulatorios de consultorios externos de dermatología del hospital militar central con tratamiento antimicótico oral, de setiembre 2007 a marzo 2008. Repositorio UNMSM. 2012; 1-99. Disponible en:
<https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/2595>
50. Faustino V, Díaz K. Factores asociados a reacción adversa medicamentosa en pacientes sometidos a tratamiento antituberculoso. Repositorio UPAO. 2015; 1-44. Disponible en:
<http://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/2085>

ANEXOS

ANEXO 01

RESOLUCIÓN DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



UPAO

Facultad de Medicina Humana
DECANATO

Trujillo, 09 de noviembre del 2021

RESOLUCIÓN N° 2302-2021-FMEHU-UPAO

VISTO, el expediente organizado por Don (ña) **LUNA PERALTA ALEJANDRO RAFAEL** alumno (a) de la Escuela Profesional de Medicina Humana, solicitando **INSCRIPCIÓN** de proyecto de tesis Titledo **"ASOCIACION DEL TRATAMIENTO CON DOSIS FIJAS COMBINADAS EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR SENSIBLE Y LA INCIDENCIA DE RAFA HEPÁTICA"**, para obtener el Título Profesional de Médico Cirujano, y;

CONSIDERANDO:

Que, el (la) alumno (a) **LUNA PERALTA ALEJANDRO RAFAEL** ha culminado el total de asignaturas de los 12 ciclos académicos, y de conformidad con el referido proyecto revisado y evaluado por el Comité Técnico Permanente de Investigación de la Escuela Profesional de Medicina Humana, de conformidad con el Oficio N° **1276-2021-CI-FMEHU-UPAO**;

Que, de la Evaluación efectuada se desprende que el Proyecto referido reúne las condiciones y características técnicas de un trabajo de investigación de la especialidad;

Que, de conformidad a lo establecido en la sección III – del Título Profesional de Médico Cirujano y sus equivalentes, del Reglamento de Grados y Títulos Artículo del 26 al 29, el recurrente ha optado por la realización del **Proyecto de Tesis**;

Que, habiéndose cumplido con los procedimientos académicos y administrativos reglamentariamente establecidos, por lo que el Proyecto debe ser inscrito para ingresar a la fase de desarrollo;

Estando a las consideraciones expuestas y en uso a las atribuciones conferidas a este despacho;

SE RESUELVE:

- Primero.- AUTORIZAR** la inscripción del Proyecto de Tesis Titledo **"ASOCIACION DEL TRATAMIENTO CON DOSIS FIJAS COMBINADAS EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR SENSIBLE Y LA INCIDENCIA DE RAFA HEPÁTICA"**, presentado por el (la) alumno (a) **LUNA PERALTA ALEJANDRO RAFAEL** en el registro de Proyectos con el N° **6004** por reunir las características y requisitos reglamentarios declarándolo expedito para la realización del trabajo correspondiente.
- Segundo.- REGISTRAR** el presente Proyecto de Tesis con fecha **09.11.21** manteniendo la vigencia de registro hasta el **09.11.23**.
- Tercero.- NOMBRAR** como Asesor de la Tesis al profesor (a) **LIBERATO SALINAS YURI EDISON**
- Cuarto.- DERIVAR** al Señor Director de la Escuela Profesional de Medicina Humana para que se sirva disponer lo que corresponda, de conformidad con la normas institucionales establecidas, a fin que el alumno cumpla las acciones que le competen.
- Quinto.- PONER** en conocimiento de las unidades comprometidas en el cumplimiento de lo dispuesto en la presente resolución.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.


EN BLAN PLASENCIA
Decano (a)


SECRETARIA DE FACULTAD
ADELA CACERES ANDONAIRE
Secretaria de Facultad

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTEÑOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECRETARIA DE FACULTAD
ADELA CACERES ANDONAIRE

ANEXO 2

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“ASOCIACION DEL TRATAMIENTO CON DOSIS FIJAS COMBINADAS EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR SENSIBLE Y LA INCIDENCIA DE RAFA HEPÁTICA”

Fecha:.....

N° de HC:.....

N° de paciente:...

1. DATOS GENERALES

- a. Edad: ___ años
- b. Sexo: MASCULINO___ FEMENINO___
- c. IMC: <18.5kg/m²___ >18.5kg/m²___
- d. Diabetes Mellitus: SI___ NO___
- e. Hipertensión arterial: SI___ NO___

2. VARIABLE DEPENDIENTE

- a. RAFA hepática: Si___ NO___

i. Perfil hepático:

- TGO:
- TGP:
- FA:

3. VARIABLE INDEPENDIENTE

- Uso de dosis fijas combinadas: SI___ NO___