



UNIVERSIDAD ANDINA “SIMÓN BOLIVAR”

**SEDE CENTRAL
Sucre – Bolivia**

MAESTRÍA EN “FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA”

**“PREVALENCIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS
ANTITUBERCULOSOS (RAFA) EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS
PULMONARY SU ASOCIACIÓN CON FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS,
EN LOS DISTRITOS DE VALLE HERMOSO, EL TEJAR Y SAN JOSÉ DEL
MUNICIPIO DE SUCREDE JUNIO 2011 A JUNIO 2012”**

**Tesis presentada para obtener el
Grado Académico de Magister en
"Farmacología básica y Clínica"**

Alumna: Beberly C. Piérola Vargas

**SUCRE – BOLIVIA
2013**



UNIVERSIDAD ANDINA “SIMÓN BOLIVAR”

**SEDE CENTRAL
Sucre – Bolivia**

MAESTRÍA EN “FARMACOLOGIA BÁSICA Y CLÍNICA”

**“PREVALENCIA DE LAS REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS
ANTITUBERCULOSOS (RAFA) EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS
PULMONAR Y SU ASOCIACIÓN CON FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS,
EN LOS DISTRITOS DE VALLE HERMOSO, EL TEJAR Y SAN JOSÉ DEL
MUNICIPIO DE SUCRE DE JUNIO 2011 A JUNIO 2012”**

**Tesis presentada para obtener el
Grado Académico de Magister en
"Farmacología básica y Clínica"**

Alumna: Beberly C. Piérola Vargas

Asesora: Prof. Gabriela Díaz Véliz

SUCRE – BOLIVIA

2013

DEDICATORIA

A Dios, por darme la oportunidad de vivir y brindarme los medios necesarios para continuar mi formación profesional, por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por haberme permitido llegar hasta donde he llegado, porque hizo realidad un sueño anhelado.

Agradezco a la Jefatura de Farmacia del SEDES y al Programa Departamental de Tuberculosis por la colaboración brindada.

A mi Tutora de tesis, Prof. Gabriela Díaz Véliz por su valiosa colaboración, quien con sus conocimientos, su experiencia, ha logrado en mí que pueda terminar el presente trabajo de Tesis.

A todos los Docentes de la Maestría de la Universidad Andina Simón Bolívar por los conocimientos impartidos.

Definitivamente este trabajo no se habría podido realizar sin la colaboración de muchas personas que me brindaron su ayuda; siempre resultará difícil agradecer a todos aquellos que de una u otra manera me han colaborado en el presente trabajo de investigación, porque nunca alcanza el tiempo, el papel o la memoria para mencionar o dar con justicia todos los créditos y méritos a quienes se lo merecen. Por tanto, quiero agradecerles a todos ellos cuanto han hecho por mí, para que este trabajo saliera adelante de la mejor manera posible.

RESUMEN

Las Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos describen los eventos adversos asociados con el uso de los mismos a dosis terapéuticas y pueden constituir un serio obstáculo para el tratamiento, comprometiendo la eficacia del mismo, por lo que son consideradas una dificultad de Salud Pública en el mundo y en Bolivia. El objetivo de la presente investigación fue determinar los factores asociados a la prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA), en pacientes con tuberculosis pulmonar en tres Distritos de Primer Nivel (Valle Hermoso, El Tejar, San José) del Municipio de Sucre, Chuquisaca Bolivia, Junio 2011 a Junio del 2012. La metodología empleada fue cuantitativa, observacional, descriptiva, analítica y transversal. Se revisó todas las historias clínicas y fichas de tratamiento de los pacientes con tuberculosis pulmonar de los tres distritos en estudio, que sumaron un total de 49. Para el análisis estadístico de los resultados se recurrió al programa estadístico SPSS v20 y Epidat. La prevalencia de aparición de RAFA leve a moderada asociada al tratamiento antituberculoso en los Distritos en estudio fue de 20,4%.

La prevalencia de los pacientes que presentaron RAFA fue de 80% en el distrito de Valle Hermoso y 10% en los otros 2 distritos en estudio (El Tejar y San José). Las razones de prevalencia mayores a uno, presentaron las siguientes categorías: grupos de edad de 21 – 59 años y mayores a 60 años; con predominio del sexo femenino 25%.

El 80% de las RAFA se presentó dentro de los 10 primeros días de iniciado el tratamiento, con predominio de las RAFA a nivel gástrico (80%), a nivel dérmico (10%), cefaleas (50%) y artralgia (10%).

Palabra clave: Tuberculosis, Farmacovigilancia, RAFA.

ABSTRACT

Adverse antituberculosis drugs reactions describes harmful effects associated with their use at therapeutic doses and can be a serious obstacle to the treatment, compromising their effectiveness, for this reason they are considered a difficulty for Public Health in the world and in Bolivia. The aim of this investigation was to determine the factors associated with the prevalence of adverse reactions to antituberculosis drugs (RAFA), in patients with pulmonary tuberculosis in three Districts from First Level (Valle Hermoso, The Tejar, San Jose) of the Municipality of Sucre, Chuquisaca Bolivia, and June 2011 to June 2012. The methodology was quantitative, observational, descriptive, analytical and transversal. All medical records of patients with pulmonary tuberculosis in the three districts under study, were reviewed (N=49). Statistical analysis of the result was performed using SPSS v20 and prevalence Epidat. The prevalence of mild to moderate RAFA associated with tuberculosis treatment in the districts under study was 20.4%.

The prevalence of patients who presented RAFA was 80% in the district of Valle Hermoso and 10% in the other two districts under study (The Tejar and San Jose). The prevalence ratios greater than one, submitted the following categories: age groups 21-59 years and above 60 years, with a predominance of females 25%.

80% of the RAFA were observed within the first 10 days of starting treatment, predominantly gastric RAFA (80%), skin level (10%), headache (50%) and arthralgia (10%).

Keyword: Tuberculosis, Pharmacovigilance, RAFA.

ÍNDICE

CAPÍTULO I	1
1. INTRODUCCIÓN	2
1.1. Antecedentes de la investigación	7
1.1.1. Planteamiento del problema	7
1.2. Justificación	7
1.3. Hipótesis	9
1.4. Objetivos	9
1.4.1. Objetivo general	9
1.4.2. Objetivos específicos	9
2. MARCO TEÓRICO Y CONTEXTUAL	12
2.1. Marco contextual	12
2.2. Marco teórico	13
2.2.1. Historia	13
2.2.2. Epidemiología	15
2.2.3. Grupos de edad afectados por la tuberculosis (Anexo N° 2)	17
2.2.4. Esquemas de tratamiento de la Tuberculosis	18
2.2.5. Dosificación de los medicamentos antituberculosos	19
2.2.6. Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos (RAFA)	20
2.2.7. Fármacos para el tratamiento antituberculoso y principales reacciones adversas	21
CAPÍTULO III	31
3. MARCO METODOLÓGICO	32
3.1. Enfoque, tipo y diseño de investigación	32
3.1.1. Tipo y diseño de investigación	32
3.2. Población y muestra	32
3.3. Unidad de estudio	33
3.4. Criterios de inclusión y exclusión	33
3.5. Recolección de la información	33
3.6. Variables de estudio	34
3.6.1. Definición conceptual, operacional e instrumentación de variables	

.....	34
3.7. Procesamiento y Análisis de la Información	35
CAPÍTULO IV.....	36
4. PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	37
4.1. Resultados descriptivos	37
4.2. Resultados bivariados.....	47
4.3. Discusión de resultados.....	57
4.4. Conclusiones	59
4.5. Recomendaciones	60
ANEXOS	66
Anexos N° 1 Distribución del municipio de Sucre Urbano por Distritos	67
Anexos N° 2 Vigilancia epidemiológica tuberculosis y lepra gestión 2012....	68
Anexos N° 3 Esquema de tratamiento casos nuevos.....	69
Anexos N° 4 Esquemas de tratamiento casos previamente tratados	70
Anexos N° 5 Esquema de tratamiento casos pediátricos.....	71
Anexos N° 6 Dosificación de medicamentos antituberculosos	72
Anexos N° 7 Dosificación: Casos nuevos adultos 2 RHEZ/4 RH.....	73
Anexos N° 8 Dosis estándar por esquema de tratamiento.....	74
Anexos N° 9 Reacciones adversas	75
Anexos N° 10 Carta de solicitud de Historia clínica de tuberculosis.....	76
Anexos N° 11 Ficha de tratamiento.....	77
Anexos N° 12 Carta de solicitud de datos sobre reacciones adversas.....	78
Anexos N° 13 Hoja de registro	79

ÍNDECE DE TABLAS

Tabla N° 1	Distribución de pacientes con Tuberculosis Pulmonar según Distritos. Municipio de Sucre Junio 2011- Junio 2012	37
Tabla N° 2	Distribución de pacientes con Tuberculosis Pulmonar según edad. Municipio de Sucre Junio 2011- Junio 2012	38
Tabla N° 3	Distribución de pacientes con Tuberculosis Pulmonar según Sexo. Municipio de Sucre Junio 2011- Junio 2012	39
Tabla N° 4	Día en que pacientes con tuberculosis pulmonar presentaron RAFA posterior al inicio de su tratamiento. Municipio de Sucre junio 2011 – junio 2012	40
Tabla N° 5	Prevalencia de RAFAS en pacientes con Tuberculosis Pulmonar. Municipio de Sucre Junio 2011- Junio 2012	41
Tabla N° 6	Distribución de la población de estudio según tipo de RAFA manifestada Gastropatías	42
Tabla N° 7	Distribución de la población de estudio según tipo de RAFA manifestada a nivel dérmico	43
Tabla N° 8	Distribución de la población de estudio según tipo de RAFA manifestada rash cutáneo	44
Tabla N° 9	Distribución de la población de estudio según otros síntomas que manifestaron los pacientes con RAFA	45
Tabla N° 10	Resumen de pacientes con tuberculosis pulmonar que presentaron RAFA	46
Tabla N° 11	Prevalencia de RAFA en la población estudiada según Sexo del Municipio de Sucre junio 2011-2012	47
Tabla N° 12	Relación entre la RAFA y Sexo. Municipio de Sucre junio 2011-2012	48
Tabla N° 13	Prevalencia de RAFA en la población estudiada según Edad. Municipio de Sucre junio 2011- junio 2012	49
Tabla N° 14	Relación entre la RAFA y Grupo de edad mayor o igual a 60 años y menores de 20 años. Municipio de Sucre junio	50

	2011- junio 2012	
Tabla N° 15	Relación entre la RAFA y Grupo de edad mayor o igual a 60años y de 21 a 59 años. Municipio de Sucre junio 2011-2012	51
Tabla N° 16	Prevalencia de RAFA en la población estudiada según Distritos del Municipio de Sucre junio 2011-2012	52
Tabla N° 17	Relación entre las RAFA y los Distritos de Valle Hermoso y El Tejar del Municipio de Sucre. Junio 2011- Junio 2012	53
Tabla N° 18	Relación entre las RAFA y los Distritos de Valle Hermoso y San José del Municipio de Sucre. Junio 2011- Junio 2012	54
Tabla N° 19	Prevalencia de RAFA por distritos según sexo y edad	55
Tabla N° 20	Prevalencia de RAFA de acuerdo al día en que se presentó posterior al inicio del tratamiento en la población en estudio. Municipio de Sucre junio 2011 – junio 2012	56

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico N° 1	Distribución de pacientes con Tuberculosis Pulmonar según Distritos. Municipio de Sucre Junio 2011- Junio 2012	37
Gráfico N° 2	Distribución de pacientes con Tuberculosis Pulmonar según edad. Municipio de Sucre Junio 2011- Junio 2012	38
Gráfico N° 3	Distribución de pacientes con Tuberculosis Pulmonar según Sexo. Municipio de Sucre Junio 2011- Junio 2012	39
Gráfico N° 4	Día en que pacientes con tuberculosis pulmonar presentaron RAFA posterior al inicio de su tratamiento. Municipio de Sucre junio 2011 – junio 2012	40
Gráfico N° 5	Prevalencia de RAFAS en pacientes con Tuberculosis Pulmonar. Municipio de Sucre Junio 2011- Junio 2012	41
Gráfico N° 6	Distribución de la población de estudio según tipo de RAFA manifestada Gastropatías	42
Gráfico N° 7	Distribución de la población de estudio según tipo de RAFA manifestada a nivel dérmico	43
Gráfico N° 8	Distribución de la población de estudio según tipo de RAFA manifestada rash cutáneo	44
Gráfico N° 9	Distribución de la población de estudio según otros síntomas que manifestaron los pacientes con RAFA	45
Gráfico N° 10	Prevalencia de RAFA en la población estudiada según Sexo del Municipio de Sucre junio 2011-2012	47
Gráfico N° 11	Prevalencia de RAFA en la población estudiada según Edad. Municipio de Sucre junio 2011-2012	49
Gráfico N° 12	Prevalencia de RAFA en la población estudiada según Distritos del Municipio de Sucre junio 2011-2012	52
Gráfico N° 13	Prevalencia de RAFA de acuerdo al día en que se presentó posterior al inicio del tratamiento en la población en estudio. Municipio de Sucre junio 2011 – junio 2012	56

ABREVIATURAS

a. c.	Antes de Cristo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
BCG	Bacillus Calmette - Guerin
DOTS	Tratamiento directamente observado
E	Etambutol
H	Isoniacida
Kg.	Kilogramo
mg	Miligramos
ml.	Mililitro
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PNCT	Programa Nacional de Control de Tuberculosis
R	Rifampicina
RAFA	Reacciones adversa a fármacos antituberculosos
RAM	Reacciones adversa a los medicamentos
S	Estreptomina
SEDES	Servicio Departamental de Salud
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
TAES	Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado
TB	Tuberculosis
TB-DR/MDR	Tuberculosis drogoresistente / Multidrogoresistente
TBP	Tuberculosis Pulmonar
TGN	Tesoro General de la Nación
UCM	Centro de Monitoreo de Uppsala
VIH	Virus Inmunodeficiencia Humana
Z	Pirazinamida

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

El conocimiento sobre la toxicidad derivada del uso de los medicamentos, genera especial preocupación tanto entre los pacientes, prescriptores, dispensadores, como en las autoridades reguladoras; debido a que cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso muerte. Se estima que las reacciones adversas son entre la cuarta a sexta causa de mortalidad en algunos países^{1, 2}.

En 1968, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el marco del Programa Internacional para la monitorización de medicamentos propuso la formación de un centro de Farmacovigilancia Internacional, localizado en Uppsala, Suecia (Centro de Monitoreo de Uppsala UCM)².

La farmacovigilancia cobra mayor importancia en la etapa de post comercialización de un fármaco debido a que la información reunida durante la fase de pre-comercialización, con respecto a las posibles reacciones adversas, es inevitablemente incompleta, puesto que las pruebas en animales son insuficientemente predictivas de la seguridad en seres humanos. Incluso, en los ensayos clínicos; los pacientes se seleccionan y se limitan en el número, y las condiciones de uso difieren de la práctica médica habitual. Finalmente, puede no disponerse de información suficiente sobre: reacciones adversas graves e infrecuentes, toxicidad crónica, uso en grupos especiales, o respecto a interacciones farmacológicas. Todo ello debe ser estudiado después que el fármaco se ha comercializado durante algunos años³.

Dentro del Programa de la OMS para el Monitoreo Internacional de Medicamentos participan 86 países miembros activos; Bolivia se incorporó como miembro activo el 18 de Mayo de 2012^{2, 4}.

Como se describe en el documento de la OMS, Alianza Mundial para la

Seguridad del Paciente, uno de los principales elementos de los programas para mejorar la seguridad de los pacientes es tener la capacidad y la calidad de captar la información más completa posible sobre las reacciones adversas y errores de medicación para que pueda ser usada como fuente de conocimiento y como base para acciones preventivas en el futuro⁵.

Los requerimientos de salud y el uso de medicamentos en diferentes países varían considerablemente por muchas razones: la incidencia de la enfermedad, las económicas, las étnicas, las culturales, la dieta, el nivel de desarrollo y el sistema regulatorio de medicamentos. Las decisiones concernientes de efectividad y seguridad necesitan ser consideradas en el contexto específico de cada país. En este sentido la vigilancia sobre la seguridad y efectividad de los medicamentos debe volverse un área prioritaria dentro de la Salud Pública⁶.

En Bolivia el centro de farmacovigilancia empieza a funcionar en la ciudad de La Paz, el 14 de junio de 2011. Con el objetivo de garantizar a la población boliviana medicamentos seguros, eficaces y de calidad⁴.

El Programa Departamental de Tuberculosis Chuquisaca no cuenta con datos estadísticos de RAFA Leve a Moderada, solo cuenta con los reportes de RAFA grave que se presentan en el Departamento⁷tampoco se conoce la asociación de factores sociodemográficos a la prevalencia de RAFA.

En un estudio descriptivo que se realizó en el municipio de ciudad de Sandino del departamento de Managua (Nicaragua) de junio 2005-noviembre 2006 donde se estudiaron a 61 pacientes con tuberculosis de los cuales el 88% eran pacientes nuevos con tuberculosis pulmonar que ingresaron al esquema acortado de tratamiento (esquema I). Se encontró que el 62.3% de los pacientes refirieron haber sufrido RAFA mayoritariamente en el esquema acortado, de estas el 81.5% fueron reacciones leves y el 18.5% reacciones graves cualquiera de ellas puede provocar actitudes de rechazo al tratamiento y disminuir la adherencia del mismo favoreciendo el abandono. Más del 60% de

las reacciones se presentaron en la primera fase del tratamiento por lo cual es de vital importancia su identificación, manejo y seguimiento adecuado. De manera porcentual estas fueron más frecuentes en las mujeres. Al parecer el sexo femenino tiene mayor vulnerabilidad para el desarrollo de reacciones adversas, hecho similar al encontrado en un estudio realizado en 36 municipios de 7 Silais de Nicaragua 2003-2004⁸.

En una tesis realizada por Alfredo José pardo cabello en Granada (España) sobre reacciones adversas medicamentosas fatales en pacientes hospitalizados se da a conocer que en numerosos estudios han examinado la tasa de RAM(s) en relación a la edad. En la encuesta dirigida por Onder los factores predisponentes para padecer una reacción grave fueron la edad, con un OR de 1.5 para el grupo de 65 a 79 años, que se eleva a 1.53 en los mayores de 80 años⁹.

La asociación del sexo en reacciones adversas medicamentosas ha sido sugerida en varios estudios. Puche encontró diferencias significativas solo en un tercio de los estudios revisados quedando estadísticamente sin definir dicha asociación. Gray en un estudio realizado en Wisconsin afirma que las mujeres son dos veces más propensas a informar RAM(s) que los hombres. Grymonpre detecto que las mujeres son más propensas a desarrollar reacciones adversas. En la encuesta dirigida por Onder el sexo femenino fue predictor independiente de reacción adversa⁹.

Las reacciones adversas que producen los fármacos en los ancianos tienen algunas peculiaridades diferenciales en relación a lo que sucede en los adultos jóvenes y las más importantes son las siguientes.

En primer lugar distintos estudios fármaco-epidemiológicos han llevado a la conclusión de que la incidencia de reacciones adversas en general se duplica entre los 60 y los 70 años independientemente del tipo de medicación que se maneje. Ello lleva a tener siempre presente la idea de que cualquier

medicamento en personas de más de 70 años tiene una importante capacidad potencial de producir una reacción adversa¹⁰. Por el hecho de ser mayores presentan cambios en el metabolismo generalmente relacionados con la disminución de las funciones renal y hepática.¹¹ La perfusión sanguínea en el hígado es de 40% menor y las enzimas hepáticas responsables del metabolismo de las drogas también están disminuidas¹².

En una revista médica se cita que en base a los artículos consultados, se concluyó que el sexo femenino cuenta con un mayor índice de riesgo para presentar una reacción adversa medicamentosa en comparación con el sexo masculino¹³.

Respecto a la edad, los adultos mayores de 60 años son los individuos que resultan más afectados por la reacción adversa medicamentosa (RAM)¹³. También se menciona que los ancianos presentan un riesgo especial de desarrollar efectos adversos a los medicamentos. La frecuencia de reacciones adversas entre los ancianos es de 2 a 7 veces mayor que en la población menor de 60 años esto es debido en parte al hecho de que los ancianos consumen más fármacos, y durante períodos más prolongados de tiempo, que los más jóvenes. A esto se añade que los ancianos son más sensibles a los efectos perjudiciales de ciertos fármacos, como consecuencia de las alteraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas que presentan¹⁴.

En un estudio retrospectivo de 519 pacientes con tuberculosis pulmonar realizado por Schaberg T et al. en Alemania, fue necesario suspender algún fármaco en el 23% de los pacientes por la presencia de efectos secundarios severos, y los más frecuentes fueron la hepatotoxicidad (11%), el exantema (6%) y las artralgias (2%). En otro estudio realizado por Yee et al. (2003) en Canadá entre 430 pacientes con tuberculosis activa, se indica que la incidencia de efectos secundarios mayores fue de 1,48 por 100 personas-meses de exposición (IC 95%: 1,31-1,61) para pirazinamida, comparado con 0,49 (IC95%: 0,42-0,55) para isoniacida, 0,43 (IC95% 0,37-0,49) para rifampicina y

0,07 (IC95%: 0,04-0,1) para etambutol¹⁵.

En Bolivia durante la gestión 2010 fueron notificados 192 casos de RAFA grave distribuidas de la siguiente manera: La Paz 101 casos (52.6%); Oruro 4 casos (2.1%); Cochabamba 34 casos (17.7 %); Chuquisaca 3 casos (1.6%); Tarija 15 casos (7.8%); Santa Cruz 31 (16.1%); Beni 2 casos (1%); Pando 2 casos (1%) Potosí no reporto ningún caso (0%)¹⁶.

En un estudio de auditorías clínicas de reacciones adversas (OPS/OMS 2010) en establecimientos de salud de primer nivel y hospitales de referencia en La Paz, Cochabamba y Santa Cruz, se encontró que el 10.6% de 395 pacientes registrados el primer trimestre del 2010 registraron RAFA severa (12.7% en La Paz y 7.9% en Santa Cruz). Las reacciones adversas a nivel hepático fueron las más frecuentes (3.8%); seguido del dérmico (3%); gastrointestinal (0.5%) y solo (0.25%) de otras manifestaciones¹⁶.

En un estudio realizado en Cochabamba entre el 2002 y el 2005 se encontró una incidencia de RAFA severas del 21%, siendo los más afectados entre 25 y 34 años, con predominio del sexo femenino cuya curación fue solo del 4.7% la mortalidad alcanzó al 35.7% y el porcentaje entre abandono y suspensión del tratamiento fue de 30.9% de los casos y de RAFA leve a moderada hubo una incidencia de 35%¹⁷.

Estas reacciones se presentan en el 3% de las personas con tuberculosis (TBC), es decir, de los 8.000 a 8.500 pacientes que se detectan al año en Bolivia, cerca de 200 sufren de esta condición. Entre enero y septiembre de 2011 se registraron 135 personas con RAFA. La mayoría de los casos -(más del 30%)-se presentó en el departamento de La Paz¹⁸.

El presente trabajo se realizó para determinar los factores sociodemográficos asociados a la prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos que presentaron los pacientes con tuberculosis pulmonar (TBP) en tratamiento

en los Distritos inmersos en el estudio. Los datos obtenidos permitirán conocer y concientizar al personal de salud sobre la importancia que tiene el reportar las RAFA sean estas leves a moderadas o graves para poder de esta manera asistir a los pacientes en forma adecuada y evitar los posibles abandonos que pudiesen darse debido a las RAFA.

1.1. Antecedentes de la investigación

1.1.1. Planteamiento del problema

¿Cuáles son los factores sociodemográficos asociados a la prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA) en pacientes con tuberculosis pulmonar, en los distritos de valle hermoso, el tejtar y san José del Municipio de Sucre de junio 2011 a junio 2012?

1.2. Justificación

A lo largo de la historia de la medicina se ha presentado innumerables casos de reacciones adversas a fármacos, siendo éste un problema sanitario real.

Así; por ejemplo el uso de la Talidomida fue suspendido debido a la epidemia de focomelia en recién nacidos, hecho que motivó a “vigilar” el uso de los medicamentos a partir de 1960.¹⁹

La cerivastatina fue aprobada como agente regulador de los lípidos plasmáticos en 1997. Antes de finales de 2000 se habían notificado al Centro Colaborador de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica Internacional de Uppsala (Suecia) un total de 549 casos de rabdomiolisis asociados a ese fármaco. El 8 de agosto de 2001 el fabricante retiró voluntariamente la cerivastatina del mercado aduciendo que incrementaba el riesgo de rabdomiolisis²⁰y muchos otros fármacos salieron del comercio en diferentes países por presentar reacciones adversas.

Las RAFA se presentan en personas que tienen intolerancia a la medicación que combate su enfermedad. Esta situación puede derivar, incluso, en la muerte del paciente. Por lo general, las RAFA derivan de factores de riesgo como la desnutrición, el alcoholismo, hepatopatías (afecciones del hígado), infección por Virus Inmunodeficiencia Humana (VIH), nefropatías (enfermedades de los riñones), diabetes, embarazo, parasitosis, edad, sexo y otros¹⁸.

La frecuencia de las RAFA es variable, y de acuerdo a las cifras internacionales oscila entre 0,07 a 11,9%, aunque la mayoría de las veces no requiere la suspensión de los medicamentos²¹.

Las reacciones adversas a medicamentos es considerada una dificultad de Salud Pública en el mundo y en Bolivia más aún porque recién en junio de 2011 comenzó a funcionar el centro de farmacovigilancia en la ciudad de La Paz y en Sucre a partir del 27 marzo del 2012⁴.

El presente trabajo de investigación, inicialmente surge de una inquietud personal basada en las experiencias de trabajo del día a día, donde se observa la ausencia de información y seguimiento de las reacciones adversas de los tratamientos farmacológicos en general, ya que es muy reciente la implementación de la Farmacovigilancia a nivel Nacional.

De acuerdo a la información obtenida del Programa Departamental de Tuberculosis Chuquisaca, se pudo evidenciar que a esas dependencias no llegan los reportes de RAFA leve a moderada solo llegan los reportes de RAFA grave que se presentan en el Departamento.⁷ Es así; que tomando en cuenta que la Tuberculosis es una patología que tiene una incidencia muy alta tanto a nivel Nacional como departamental, es que surge la iniciativa de realizar la revisión de las Historias clínicas y fichas de tratamiento de los pacientes con tuberculosis pulmonar para verificar si en dichos documentos se encontraban

reportados las posibles reacciones adversas al tratamiento antituberculoso; dado que no existen a nivel departamental datos estadísticos sobre todo de las RAFA leves a moderadas que pueden ser una causa importante no sólo de consulta médica, abandono del tratamiento y hasta desarrollar resistencia al tratamiento con fármacos de primera línea. Constituyéndose de esta manera el presente trabajo investigativo en un aporte a la Salud Pública en general y al Programa Tuberculosis del Departamento en particular; los datos de factores asociados a la prevalencia de RAFA a obtenerse podrán ser utilizados para un adecuado seguimiento al tratamiento de los pacientes.

1.3. Hipótesis

Los principales factores sociodemográficos que influyen en la prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA) en pacientes con tuberculosis pulmonar, en los distritos de Valle Hermoso, San José y El Tejar del Municipio de Sucre; de junio del 2011 a junio del 2012 son: edad y sexo .

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

Determinar los factores sociodemográficos como factores de riesgo asociados a la prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA), en pacientes con tuberculosis pulmonar, en los Distritos de Valle Hermoso, El Tejar y San José del Municipio de Sucre (Chuquisaca - Bolivia), de Junio 2011 a Junio del 2012.

1.4.2. Objetivos específicos

1. Determinar la prevalencia de las RAFA en los expedientes clínicos.
2. Evaluar la prevalencia de las RAFA encontradas en las historias clínicas.
3. Estratificar a los pacientes que presentaron RAFA según factores

sociodemográficos: edad y sexo.

4. Clasificar a los pacientes que presentaron RAFA según el Distrito al que pertenecen.
5. Evaluar y establecer el momento en que se manifestaron las RAFA, una vez iniciado el tratamiento antituberculoso.
6. Determinar la asociación de la edad, sexo y la procedencia en la prevalencia de RAFA.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO Y CONTEXTUAL

2.1. Marco contextual

El presente estudio se desarrolló en el Municipio de Sucre (capital del Estado plurinacional de Bolivia) ubicado en la Provincia Oropeza del Departamento de Chuquisaca, cuenta con una superficie de 1.876,91 Km² y forma parte de la unidad geomorfológica denominada "Cordillera Andina Oriental", de acuerdo a la división cartográfica está dividido en ocho Distritos urbano y rural (Anexo N°1); de los cuales se consideró para el presente trabajo de investigación tres Distritos urbanos (Valle Hermoso, El Tejar, y San José) pertenecientes a la Coordinación de Red de Salud I Sucre²².

Valle hermoso (Distrito III), cuenta con 9.16 Km² este distrito se caracteriza por ser predominantemente destinado a viviendas pero con potencial a desarrollarse en él un parque industrial. Este distrito concentra a medianas empresas en el rubro de cerámica, cerveza, sombreros.

El Tejar (Distrito IV) cuenta con 3.65 Km², este distrito tiene características ocupacionales en vivienda, pero con pequeñas empresas dedicadas a la industria de la cerámica, además cuenta con actividad de agricultura intensiva en hortalizas.

San José (Distrito V) cuenta con 8.00 Km², es el distrito con menor porcentaje de viviendas en relación con los otros distritos urbanos, se puede decir que es un distrito dormitorio donde la mayoría de los habitantes se dedican a la construcción.²²

La población asignada para la gestión 2012 a los distritos por la coordinación de red de salud I Sucre fue la siguiente: Valle Hermoso 57.011, San José 33.700, y El Tejar 32.940 habitantes²³.

La población de los Distritos donde se realizó el estudio corresponde a un nivel social de mediano abajo, muchos tienen una economía precaria cuya principal actividad es el comercio informal y trabajos eventuales. El analfabetismo es relativamente elevado; donde se puede encontrar una población campesina inmigrante del área rural, zonas mineras o que regresan de lugares donde realizaron trabajos tales como la zafra en Bolivia y de países vecinos de fábricas textiles, construcción principalmente²³.

2.2. Marco teórico

2.2.1. Historia

La Tuberculosis (TB) es un problema social, porque afecta a un gran número de personas en la población sin tomar en cuenta clase social, raza, zona geográfica, edad, sexo y se puede localizar en cualquier órgano del cuerpo humano, lo cual constituye una enfermedad prevalente en la sociedad²⁴.

La Tuberculosis (TB), es la más antigua epidemia que afecta a la especie humana y la que más daño le ha hecho a lo largo de toda su historia²⁵, denominada antiguamente “peste blanca”, es la enfermedad infectocontagiosa producida por un solo agente patógeno *Mycobacterium tuberculosis*, manifestada con mayor frecuencia en el mundo, ocasiona 9 millones de casos nuevos de tuberculosis y aproximadamente 2 millones de muertes cada año, 95% de los casos y 98% de las muertes se producen en los países en vías de desarrollo. La Tuberculosis es la segunda causa de muerte en todo el mundo, seguido únicamente del VIH^{26, 27}.

A través de estudios de paleomicrobiología, ha sido posible reconocer el ADN de su agente causal en lesiones vertebrales de las momias egipcias que datan de 2000 años a.c. y en momias peruanas de 1000 años de antigüedad²⁶.

La poca atención que se le dio en testimonios escritos, hace pensar que la

tuberculosis humana tuvo poca importancia en la antigüedad. La creación de populosas ciudades y la extensa pobreza de la Europa feudal fueron los factores que favorecieron el desarrollo de la epidemia.

La tuberculosis era poco frecuente o desconocida en América, la que fue traída a las colonias por inmigrantes europeos.

A comienzos del siglo XX era aún casi desconocida en África subsahariana y rara en regiones del norte. A mediados del siglo XX la enfermedad no era aún conocida en Nueva Guinea, Papúa e Indonesia²⁸.

En Bolivia desde 1920, recién se conocen acciones que tuvieran finalidad de lucha contra la tuberculosis, año que se crea el Primer Laboratorio de Anatomía Patológica en la ciudad de Sucre²⁹.

La guerra del Chaco en 1932 marcó un hito importante en la historia de esta patología en el país, ya que permitió su expansión principalmente entre indígenas que hasta entonces eran vírgenes del bacilo de Koch²⁹.

La llegada masiva de soldados tuberculosos a las ciudades obligó a la creación de Hospitales de atención especializada. Por Resolución Suprema del 23 de mayo de 1935, se creó el Departamento Nacional de Lucha contra la Tuberculosis, determinando el procedimiento para la inversión de fondos destinados a este servicio²⁹.

En 1956 se organizó la lucha contra esta enfermedad a partir de decisiones políticas de gobierno, conformándose el Departamento Nacional de Tuberculosis, organizándose servicios de epidemiología de la tuberculosis, control, supervisión y servicios de vacunación BCG²⁹.

En 1962 la lucha contra la tuberculosis contaba en su estructura con cuatro Hospitales Broncopulmonares y Unidades de Bronco neumología en algunos

Departamentos. Este mismo año con asesoría de la OPS/OMS se formuló el Programa Nacional de Control de Tuberculosis (PNCT) basado en el Plan y Programa cooperativo para el control de la Tuberculosis²⁹.

En 1970 se emitieron las primeras normas en el país con estándares internacionales. Todas las actividades se integraron a la asistencia del primer nivel de atención (postas y centros de salud), en un plan nacional de lucha contra la tuberculosis²⁹.

La actual norma emitida en 2008 se aplica en los tres niveles de atención en salud del sistema público y privado, al que se suman las Fuerzas Armadas, la seguridad social con carácter obligatorio y gratuito para los pacientes³⁰.

2.2.2. Epidemiología

Uno de los problemas de Salud Pública mundial es la Tuberculosis, actualmente el número de personas con esta patología es elevado más aun por la relación con el Virus de Inmunodeficiencia Humana y el SIDA. La OMS estimó para el 2009, 9.4 millones de nuevos casos de TB; 1.3 millones de muertes por TB-VIH negativos; y 0.4 millones de enfermos por TB- HIV positivos. La mayoría de los casos se registraron en Asia, pero las tasas fueron más elevadas en el África sub-sahariana; 22 países concentran el 85% de todos los casos de TB del mundo, conocidos también como países de alta carga. El único país de la Región de las Américas incluido en este grupo es Brasil³¹.

En las Américas, la OMS estimó que en el año 2009 ocurrieron 270.000 nuevos casos de tuberculosis, lo que representa el 3% de la carga mundial. Brasil, Perú y Haití concentraron el 53% de ellos³¹.

Para el 2009, la tasa de incidencia estimada para las Américas fue de 29 casos de TB en todas sus formas por 100 mil habitantes, En el año 2009, en la

Región de las Américas se detectaron 79% de casos nuevos de TB de “todas las formas”. En el 2008, de la cohorte de casos de TB- BK+ nuevos, solo el 77% fue tratado exitosamente. Esto ocurrió debido a la insuficiente calidad de aplicación de DOTS, especialmente referido al tratamiento directamente observado, a deficiencias en los sistemas de información, a la co-infección TB-VIH y al alta Prevalencia de TB-DR/MDR (tuberculosis drogoresistente/multidrogoresistente), entre otros. De acuerdo a estimaciones de la OMS, en la Región de las Américas hubo 8.600 (5.000 – 12.000) casos de TB-MDR en el 2008; en el 2009 se estima que existieron 6.300 casos de TB-MDR -de los cuales se reportaron 2.900 (48% de los esperados)- y se inscribieron al tratamiento más del 100% de los notificados, posiblemente debido a la inclusión en el tratamiento de los pacientes prevalentes de años anteriores. En base a encuestas de vigilancia de la resistencia, las prevalencias más elevadas de la TB-MDR en casos nuevos se observan en República Dominicana, Ecuador, Guatemala y Perú ($\geq 3\%$ de prevalencia). El 94% de los casos estimados corresponden a doce países (Perú, Brasil, Ecuador, México, Haití, República Dominicana, Argentina, Guatemala, Colombia, Bolivia, Honduras y Venezuela)³¹.

Bolivia es el segundo país con tasa de incidencia estimada y el tercero con tasa de incidencia notificada de tuberculosis en Sudamérica, luego de Perú y Brasil³⁰.

Por los altos índices de una enfermedad que se puede prevenir y curar, el país se encuentra bajo observación por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El 2010 se registraron en el país (Bolivia) 8.533 casos diagnosticados, de los cuales 7.860 eran nuevos y 673 de re tratamiento de la enfermedad. Se calcula que la población enferma con tuberculosis era de 10.000 habitantes³⁰.

En la gestión 2011 se reportaron 8.110 casos de tuberculosis en todas sus formas (tasa de incidencia de 76,3 por cada 100.000 habitantes) de las cuales

6.350 son casos de tuberculosis pulmonar, presentándose mayormente en varones que en mujeres. Se registraron 243 casos de tuberculosis en niños y 71 en personas privadas de libertad de 22 centros penitenciarios Sin embargo, Pando y Tarija presentaron los mayores porcentajes de curación que pueden ser variables, de 90,3% y 88,5% respectivamente³².

De acuerdo a la situación epidemiológica y la tasa de incidencia en Bolivia según departamentos en 100.000 habitantes, Santa Cruz presenta un 80,2%, Tarija 64,9%, Pando 60,7%, Beni 51,9%, Chuquisaca 49,8%, La Paz 45,7%, Cochabamba 41,4%, Potosí 26,3% y Oruro el 22,4%³².

En el Departamento de Chuquisaca en la gestión 2009 hubo 348 pacientes con TBP (83%); en la gestión 2010 hubo 361 pacientes con TBP (83.7%); y en la gestión 2011 hubo 377 pacientes con TBP (82.4%). La tasa de incidencia notificada de TBP X 100.000 hab. Fue para la gestión 2007 de **55.4**, gestión 2008 de **55.0**, gestión 2009 de **46.0**, gestión 2010 de **50.5**, gestión 2011 el número de pacientes con TBP fue 171, representando un **54.8**⁷.

La enfermedad de TB no sólo implica un sufrimiento individual para la persona que la padece, sino para la comunidad circundante. Es por ello que el manejo de esta enfermedad no debe ser exclusivamente individualizado; desde un punto de vista de salud pública, se debe implementar medidas para controlar su transmisión y diseminación en la comunidad. Las intervenciones en Salud Pública, implican dos acciones importantes: el control y la prevención. Éstas se sustentan en las evidencias epidemiológicas relacionadas a la frecuencia y distribución del problema³³.

2.2.3. Grupos de edad afectados por la tuberculosis (Anexo N° 2)

La tuberculosis afecta principalmente a los adultos jóvenes, es decir, en la edad más productiva. Pero todos los grupos de edad están en riesgo. Más del 95% de las muertes por tuberculosis ocurrieron en países de ingresos bajos y

medianos, esta enfermedad es una de las tres causas principales de muerte en las mujeres entre los 15 y los 44 años³⁴.

En 2011, aproximadamente medio millón de niños (de 0 a 14 años) enfermaron de tuberculosis, y una media de 64000 murieron por esta causa³⁴.

En Bolivia el Programa Nacional de Control de la Tuberculosis informó que el grupo etáreo comprendido entre los 15 y 45 años de edad, es el más afectado³⁵.

La tuberculosis es una enfermedad silenciosa y muy agresiva, además muy certera, porque está produciendo mayor cantidad de muertes, huérfanos, afectando a gente joven, de la tercera edad y de clase media, no necesariamente pobre³².

2.2.4. Esquemas de tratamiento de la Tuberculosis

La tuberculosis humana sigue siendo una de las causas principales de muerte en el mundo y su tratamiento es todavía una verdadera batalla de pronóstico incierto. El escaso arsenal de drogas antituberculosas disponibles no ha tenido adiciones de nuevos fármacos antituberculosos específicos en los últimos 30 años, por lo que el éxito del tratamiento depende en gran medida de su estricto cumplimiento³⁶.

En Bolivia a partir de 1953, el Tesoro General de la Nación (TGN) cubre todos los gastos de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Por lo tanto el diagnóstico y tratamiento son completamente gratuitos³⁵.

En el tratamiento antituberculoso estandarizado se utilizan cuatro drogas, rifampicina (R), isoniacida (H), etambutol (E) y pirazinamida (Z), durante la primera fase de dos meses (llamada intensiva), la cual se continúa con una segunda fase de cuatro meses con dos drogas (R e H). Como se ve, R e H

forman parte de ambas fases y constituyen las drogas más importantes del tratamiento³⁶.

La evidencia científica y operacional fundamenta el tratamiento de la tuberculosis en bases bacteriológicas y operacionales es así que actualmente en Bolivia se utilizan los siguientes esquemas de tratamiento:

Esquema I, para todos los casos nuevos de tuberculosis pulmonar (TBP) y extra pulmonar. Se divide en dos fases de tratamiento **fase I y fase II**; se utilizan los siguientes medicamentos: Rifampicina (R), Isoniacida (H), Pirazinamida (Z) y Etambutol (E). En la **fase I** se administran RH, Z, E (52 dosis) durante dos meses. **Fase II** se administra solo RH (104 dosis) durante cuatro meses³⁷ (Anexo N°3)

Esquema II, (casos previamente tratados), abandonos recaídas fracaso de esquema terapéutico I. Se divide en tres fases de tratamiento, se utiliza RH, Z,E. más estreptomycin (S). En la **fase I** se administra RH, Z, S, E, (52 dosis) durante dos meses. **Fase II** se administra RH, Z, E (26 dosis) durante un mes. **Fase III** se administra RH, E (130 dosis) durante cinco meses³⁷. (Anexo N°4).

Esquema III (Pediátrico) se divide en dos fases.**Fase I** se administra RH, Z. (52 dosis) durante 2 meses. **Fase II** se administra RH, (104 dosis) durante 4 meses.

A los niños <4 años se administra rifampicina 100mg/5ml en jarabe y a > 4 años RH combinada en comprimidos.²⁶ (Anexo N° 5)

2.2.5. Dosificación de los medicamentos antituberculosos

Se realiza en base al peso de los pacientes es así; que para: la **S** la dosis diaria es de 15mg/kg peso pudiendo administrarse como dosis máxima diaria 1000 mg; la dosis diaria **H** es de 5mg/kg peso pudiendo administrarse como dosis

máxima diaria 300 mg; La **R** tiene como dosis diaria 10mg/kg peso pudiendo administrarse hasta 600 mg diarios; la **Z** dosis diaria 25mg/kg peso dosis máxima 2000 mg y el **E** 15 mg/kg peso³⁷(Anexo N° 6y 7).

Con el objetivo de lograr altas tasas de curación para todos los casos y especialmente de tuberculosis infecciosa, el PNCT (Programa Nacional Contra la Tuberculosis) implemento la estrategia DOTS o Tratamiento Acortado Directamente Observado, La determinación de implementar las CAJAS DOTS (KITS de tratamiento) en todo el país favorece el control, manejo y almacenamiento del tratamiento. Así; mismo se aplica la estrategia TAES o Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado basado en la toma de las drogas antituberculosas por parte del paciente, supervisado por personal de salud para asegurar el cumplimiento del tratamiento³⁸. (Anexo N° 8)

2.2.6. Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos (RAFA)

RAFA, la denominación Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos describe los eventos adversos asociados con el uso de los mismos a dosis terapéuticas y pueden constituir un serio obstáculo para el tratamiento, comprometiendo la eficacia del mismo³⁹. (Anexo N° 9)

Las RAFA se pueden clasificar:

- a) Según el mecanismo que desencadena el evento (toxicidad, intolerancia, hipersensibilidad).
- b) Según el órgano afectado (dérmico, gástrico, hepático, renal, sanguíneo, otros).
- c) Según la severidad
 - **Leve**, manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad que no requieren ninguna medida terapéutica importante y/o que ameriten la suspensión del tratamiento, no compromete el estado general del paciente (primer nivel).

- **Moderada**, manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente, pero que requieren medidas terapéuticas y/o la suspensión del tratamiento (segundo nivel).
- **Grave**, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización y pueden producir hasta la muerte, con compromiso del estado general del paciente (tercer nivel) ¹⁶.

2.2.7. Fármacos para el tratamiento antituberculoso y principales reacciones adversas

La era moderna de la tuberculosis comenzó en 1946 con la demostración de la eficacia de la estreptomina (S). En 1952 se comercializó otro fármaco, la isoniacida (H) que convirtió a la tuberculosis en una enfermedad curable en la mayoría de los pacientes; y la administración complementaria de la rifampicina (R) en 1970 permitió lograr una terapia combinada aún más eficaz.

La duración de la quimioterapia disminuyó progresivamente desde casi los 2 años antes de la disponibilidad de la rifampicina hasta los 9 meses, con la administración conjunta de la isoniacida y rifampicina y los 6 meses cuando se empezaron a utilizar politerapias con (H), (R) y pirazinamida (Z)²⁷.

En la actualidad, el mejor ejemplo de monoterapia es la profilaxis con isoniacida indicada erróneamente a un caso de TB y no a un infectado; los bacilos sensibles mueren y los naturalmente resistentes a la droga (1 de cada millón) proliferan provocando una TB monoresistente a isoniacida²⁶.

En pacientes con tuberculosis, no puede limitarse a indicar un esquema adecuado de tratamiento; igualmente es importante asegurar la adherencia del paciente al tratamiento y monitorizar su evolución, incluyendo la prevención y tratamiento de los efectos secundarios que puedan presentarse. El reconocimiento temprano de las reacciones adversas a los fármacos y su

adecuado abordaje es uno de los pilares de un buen tratamiento⁴⁰.

Los medicamentos de acción tuberculosa pueden **clasificarse** en drogas de **primera línea** y drogas de **segunda línea**.

Las drogas antituberculosas de **primera línea** se denominan así por ser más potentes, mejor toleradas y más baratas, y son la base del tratamiento de los casos iniciales de tuberculosis. Se incluyen bajo, este denominador cinco fármacos: isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomina²⁹.

El resto de los fármacos con acción antituberculosa disponibles actualmente se denominan de **segunda línea**, por ser menos eficaces, más tóxicos (excepto las quinolonas) y mucho más caros. Por esto, no está indicado emplear ninguno de ellos sin haber agotado antes los llamados de primera línea⁴⁰.

La Isoniacida (H), Es la droga más bactericida y de menor costo, es un pro-fármaco que necesita ser activado por una catalasa bacteriana. Ejerce efecto bactericida principalmente sobre aquellas poblaciones de Mycobacterium tuberculosis con crecimiento acelerado. Actúa inhibiendo la síntesis de ácidos micólicos de la pared bacteriana, es activada por la catalasa y peroxidasa del M. Tuberculosis, e inactivada por acetilación hepática⁴⁰.

- **Absorción:** La isoniacida tiene una excelente absorción y difusión por vía oral. La velocidad y el grado de absorción disminuyen cuando se ingiere con alimentos. La Cmax se alcanza 1-2 h después de la administración^{40, 41}.
- **Distribución:** se distribuye ampliamente en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales. El volumen de distribución es de unos 43 L. La unión a proteínas es muy baja, aproximadamente de 0-10%⁴¹.
- **Metabolismo:** La isoniacida se acetila mediante la N-acetiltransferasa a

N-acetilisoniazida, tras lo cual se biotransforma a ácido isonicotínico y a monoacetilhidrazina. La monoacetilhidrazina se asocia a hepatotoxicidad debido a la formación de un metabolito reactivo intermedio. La velocidad de acetilación está determinada genéticamente; los acetiladores lentos se caracterizan por una relativa falta de N-acetiltransferasa hepática⁴¹.

- **Eliminación:** La semivida de eliminación es generalmente de 1-4 h, pero puede variar entre 0,5-6 h, dependiendo de la velocidad de acetilación. Aproximadamente un 75-95% de la dosis se excreta por los riñones en 24 h, principalmente como los metabolitos inactivos N-acetilisoniazida y ácido isonicotínico⁴¹.

Dosis terapéutica de la isoniacida es de 5 mg/ kg de peso.

Reacción adversa, El efecto adverso más frecuente es la polineuritis, que es dosis dependiente y se debe a una competencia de las coenzimas derivadas de la piridoxina (vitamina B6). Se expresa inicialmente por parestesias de los pies, con sensación de ardor y quemadura, dolor ascendente en las extremidades inferiores y pérdidas de los reflejos rotuliano y aquiliano. Las manifestaciones motoras son más raras. Menos frecuente, pero mucho más importante, es la toxicidad hepática, la hepatitis franca solo se presenta en alrededor del 0.5% de los casos que la reciben en monoterapia como tratamiento preventivo, y entre el 2% y el 3% cuando se administra asociada a la rifampicina⁴⁰.

La toxicidad hepática por isoniacida tiene una mortalidad de alrededor del 10%, constituyéndose así, a pesar de su baja incidencia, en el principal inconveniente serio de este medicamento. Se cree que se debería a la hidrazina, un metabolito de la isoniacida producido por una hidrolasa fácilmente inducible por la rifampicina, lo que explicaría su mayor frecuencia cuando ambas drogas se administran asociadas⁴⁰.

Hay una larga lista de efectos secundarios de la isoniacida que han sido descritos más infrecuentemente: anorexia, nauseas, acné, alopecia, trastornos menstruales⁴⁰.

La Rifampicina (R), ejerce, tanto in vitro como in vivo efectos bactericidas sobre *Mycobacterium tuberculosis*. También muestra una actividad variable frente a otras especies atípicas de *Mycobacterium*. In vivo, la rifampicina no sólo ejerce su efecto bactericida sobre los microorganismos en los espacios extracelulares sino también en los intracelulares. A diferencia de la isoniacida tiene un amplio espectro frente a gérmenes grampositivos y gramnegativos, actúa inhibiendo la síntesis del ADN, por inactivación de la polimerasa ARN dependiente del ADN micobacteriano^{40, 41}.

Su notable efectividad se basa en la rapidez de su acción, ya que ejerce su acción bactericida a los pocos minutos que entra en contacto con las bacterias, mientras que la isoniacida demora horas en comenzar a ejercer su potente efecto bactericida⁴⁰.

La dosis recomendada de rifampicina es de 10 mg/ kg peso, en una toma única salvo en la meningitis tuberculosa, donde es conveniente administrar 15 mg/kg. Las reacciones adversas más frecuentes son hepáticas, que si bien por si sola es de muy baja frecuencia, aumenta cuando se asocia a la isoniacida⁴⁰.

- **Absorción:** La rifampicina tiene buena absorción por vía oral absorbiéndose rápidamente cuando se administra con el estómago vacío. La velocidad y el grado de absorción disminuyen cuando se administra junto con alimentos. La Cmax se alcanza aproximadamente en 2 horas tras la administración^{29, 41}.
- **Distribución:** Se distribuye rápidamente por todo el organismo. La concentración en el líquido cefalorraquídeo es, sin embargo, generalmente baja, excepto en los casos de meningitis. El volumen de

distribución es de unos 55 L. La unión a proteínas es elevada (80%)⁴¹.

- **Metabolismo:** La rifampicina se desacetila dando el metabolito activo desacetilrifampicina. La rifampicina y la desacetilrifampicina se excretan por la bilis y la rifampicina sufre ciclo enterohepático⁴¹.
- **Eliminación:** Aproximadamente un 10% de la dosis se excreta inalterada por orina. La semivida de eliminación es inicialmente de 3-5 h, disminuyendo a 2-3 h durante la administración repetida. La velocidad de eliminación aumenta durante los primeros 6 a 10 días de tratamiento, debido a la autoinducción de las enzimas oxidativas microsomales hepáticas. Tras dosis altas, la excreción puede ser más lenta por saturación de la excreción biliar⁴¹.

Reacción adversa, La rifampicina puede ejercer dos acciones adversas sobre el hígado de muy diferente significación clínica:

1. Ictericia transitoria, por competencia con la conjugación y eliminación de la bilirrubina, sin síntomas de enfermedad y sin signos de daño hepático.
2. Hepatitis, que se expresa por ictericia franca, acompañada de síntomas digestivos y elevación de las transaminasas más de 3 a 5 veces sobre su valor normal⁴⁰.

Rara vez pueden aparecer manifestaciones idiosincráticas graves, como crisis hemolíticas, nefritis intersticial, glomérulo nefritis, insuficiencia renal aguda, hipotensión, crisis de disnea y shock anafiláctico, todas las cuales implican la suspensión inmediata y permanente del fármaco⁴⁰.

Han sido descritas otras reacciones secundarias a la rifampicina, que afortunadamente ocurren con baja frecuencia. Tal vez la más importante sea la intolerancia digestiva, con náuseas, anorexia y dolor abdominal vago, especialmente en personas de edad. También puede aparecer enrojecimiento y

prurito, con o sin rash cutáneo, especialmente de la cara y cuero cabelludo al inicio del tratamiento⁴⁰.

La Pirazinamida (Z), no se conoce con exactitud el mecanismo de acción de la pirazinamida. Las cepas de Mycobacterium tuberculosis excretan una enzima, la pirazinamidasa que convierte la pirazinamida en ácido pirazinoico. Es posible que este metabolito sea, al menos parcialmente, el responsable de la actividad de la pirazinamida: estudios "in vitro" han puesto de manifiesto que el ácido pirazinoico reduce el pH a un nivel que impide el crecimiento de la M. tuberculosis. La pirazinamida exhibe una acción bacteriostática o bactericida según las concentraciones que alcance en el lugar infectado y de la susceptibilidad del microorganismo es una droga particularmente activa a PH ácido, tiene una proporción elevada de mutantes resistentes naturales^{40, 42}.

- **Absorción:** La pirazinamida se administra por vía oral, absorbiéndose rápidamente después de su administración. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en las dos primeras horas, y las concentraciones plasmáticas máximas de su metabolito principal se alcanzan entre las 4 y 8 horas⁴².
- **Distribución:** Se distribuye ampliamente por todo el organismo, es capaz de atravesar las meninges inflamadas, tiene muy buena difusión en el Líquido Céfalo Raquídeo. No se sabe si la pirazinamida es capaz de atravesar la barrera placentaria, pero se ha documentado su excreción en la leche materna. La semi-vida plasmática de la pirazinamida es de 9-10 horas pero puede aumentar hasta 26 horas en casos de insuficiencia renal^{40, 42}.
- **Metabolismo:** Se metaboliza en el hígado, la pirazinamida es hidrolizada a ácido pirazinoico que constituye el principal metabolito activo, y este ácido es subsiguientemente hidroxilado para su eliminación⁴².

- **Excreción:** Su excreción es renal, sobre todo por filtración glomerular⁴².

Reacción adversa, Los casos de hepatitis fulminante que se comunicaron con el empleo de la Z, se debieron a la administración de dosis demasiado elevadas (40 a 50 mg/kg peso). Debe tenerse en cuenta que aunque la toxicidad hepática de la Z es infrecuente, puede ser muy grave, especialmente en alcohólicos o portadores de hepatopatías crónicas⁴⁰.

Las manifestaciones secundarias derivadas de su interferencia con el metabolismo de las purinas son las artralgias⁴⁰.

El Etambutol (E): Es un medicamento de origen sintético, bacteriostático, actúa interfiriendo la síntesis de la pared bacteriana, moderadamente bactericida a las dosis usuales. Se desconoce cuál es el mecanismo exacto de sus efectos bactericidas, si bien parece actuar inhibiendo la síntesis del RNA lo que impide su multiplicación. El etambutol solo es efectivo frente a microorganismos en fase de división activa. No se han observado resistencias cruzadas entre el etambutol y otros fármacos antituberculosos. Tiene la ventaja de ser solo activo para el género Mycobacterium, siendo uno de los más efectivos entre los fármacos antituberculosos de primera línea^{34, 37}.

- **Absorción:** Se administra por vía oral, tiene buena tolerancia digestiva siendo absorbido en un 75-80%. Las concentraciones séricas máximas se obtienen a las 2-4 horas³⁷.
- **Distribución:** Se distribuye ampliamente por todo el organismo, encontrándose en altas concentraciones en los riñones, los pulmones y la saliva. Atraviesa las meninges inflamadas alcanzando niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo^{40, 43}.

El etambutol atraviesa la barrera placentaria ocasionando unas

concentraciones en el feto que equivalen al 30% de las observadas en la madre⁴².

- **Metabolismo:** El etambutol se metaboliza parcialmente en el hígado⁴³.
- **Eliminación:** La semi-vida de eliminación es de 3.5 horas, pudiendo aumentar hasta 15 horas en la insuficiencia renal. Siendo eliminado en la orina (65% de la dosis) y en las heces. También se excreta en la leche materna, donde alcanza concentraciones iguales a las plasmáticas. No se han observado, sin embargo, reacciones adversas sobre el feto o el lactante⁴³.

La dosis de etambutol actualmente recomendadas son de 15 a 20 mg/ kg de peso⁴⁰.

Reacción adversa, El etambutol es un medicamento muy bien tolerado, aunque excepcionalmente puede producir neuritis óptica retrobulbar, caracterizada por disminución de la agudeza visual, visión borrosa, pérdida de la percepción de los colores rojo y verde y si no se suspende a tiempo ceguera. Afortunadamente se trata de una toxicidad dosis dependiente, bastante rara con las dosis que se recomiendan.

Raramente el etambutol puede elevar la uricemia y desencadenar gota. Se elimina principalmente por los riñones⁴⁰.

La Estreptomicina(S) es un antibiótico (aminoglucósido) derivada del *Streptomyces griseus*, actúa solo a PH alcalino o neutro solo se administra por vía intramuscular. Muestra actividad antimicrobiana contra las bacterias gram negativas específicamente las de tipo aerobio, como es el *Mycobacterium tuberculosis* causante de la tuberculosis. También actúa sobre algunos cocos gram positivos, no debe usarse como monoterapia, La estreptomicina al penetrar la pared y la membrana celular de las bacterias, se fija a la subunidad

30S y no deja que se forme el complejo de iniciación por lo tanto interfiere con la síntesis proteica de las bacterias^{40, 44}.

- **Absorción:** Tiene una buena biodisponibilidad I.M., alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas en 1 hora (t_{máx}). Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) son de 18 µg/ml con dosis I.M. de 7.5 mg/kg y de 38 µg/ml con dosis I.M. de 15 mg/kg⁴⁵.
- **Distribución:** La estreptomycinina presenta un volumen aparente de distribución de 0.3 l/kg. Difunde rápidamente a los fluidos y tejidos orgánicos, penetrando también en los fluidos pleural y ascítico. Penetra en las paredes de los abscesos tuberculosos, alcanzando niveles adecuados en los tejidos. No difunde a través de la barrera meníngea, no obstante, en presencia de inflamación meníngea, alcanza pequeñas concentraciones en el líquido céfalo-raquídeo, muy inferiores a las plasmáticas. La estreptomycinina difunde a través de la placenta, alcanzando concentraciones sanguíneas fetales equivalentes al 50% de las plasmáticas maternas. La tasa de unión a las proteínas plasmáticas es del 33-50%⁴⁵.
- **Metabolismo:** El 10-30% de la dosis es metabolizada en el hígado, no estando identificados los metabolitos principales.
- **Eliminación:** Se excreta en un 96% por la orina (un 55% en forma inalterada) y en un 1% por la bilis. El aclaramiento total es de 80-100 ml/min y la semivida de eliminación (t_{1/2}) de 2.5-5.3 h (hasta 100 h en insuficiencia renal). El 50% de la dosis es eliminable mediante hemodiálisis y un 20-25% mediante diálisis peritoneal⁴⁵.

Reacciones adversas, tiene frecuente toxicidad sobre el octavo par craneal produciendo alteraciones de equilibrio, sordera y son frecuentes las manifestaciones de hipersensibilidad⁴⁰.

El sulfato de estreptomina, puede producir daño a nivel vestibular, que es dosis dependiente y aumenta con la edad, determinando trastornos de equilibrio que pueden ser muy invalidantes. La sordera, por lesión de la rama auditiva del octavo par craneal, es muy rara⁴⁰.

Han sido descritos, con mucho menor frecuencia, numerosos otros efectos adversos de la estreptomina: renales (albuminuria, cilindruria, y uremia, por daño de los túbulos proximales); hematológicos (anemia hemolítica y aplásica, agranulocitosis, trombocitopenia)⁴⁰.

Neuromusculares (por bloqueo de la placa motora, especialmente durante anestias con derivados del curare)⁴⁰.

Durante las primeras semanas de su empleo, la estreptomina puede producir una sensación de hormigueo y de parestesia peribucal, acompañada o no de mareos. Se debe a una inhibición de la histaminasa que puede ser controlada con la reducción de las dosis o la administración previa de un antihistamínico.⁴⁰

CAPÍTULO III

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1. Enfoque, tipo y diseño de investigación

El enfoque del estudio es cuantitativo, recolecta datos de un fenómeno objetivo observable en un tiempo y lugar determinado.

3.1.1. Tipo y diseño de investigación

El diseño fue de tipo observacional, descriptivo, analítico y transversal

- **Observacional.** Porque la investigadora examina la distribución de un evento, sin modificar los factores que pueden influir.
- **Descriptivo.** Porque se describe la distribución de una exposición o resultado.
- **Transversal.** Porque en el estudio se midió los factores socio-demográficos asociados a la prevalencia de las RAFA en una población, en un periodo de tiempo.
- **Analítico.** En el estudio se evaluó la relación entre la variable dependiente e independientes.

3.2. Población y muestra

Población. Se realizó el estudio al total de pacientes (49) a los que se les diagnosticó tuberculosis pulmonar en los Distritos de Valle Hermoso, El Tejar y San José del Municipio de Sucre, de junio 2011 a junio 2012.

Muestra. No se tomó tamaño de muestra porque se trabajó con la totalidad de la población estudiada (pacientes con tuberculosis pulmonar).

3.3. Unidad de estudio

Paciente Diagnosticado con tuberculosis Pulmonar que presento RAFA, que habita en uno de los distritos en estudio (Valle Hermoso, El Tejar y San José) del Municipio de Sucre.

3.4. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión: Pacientes con TB pulmonar que iniciaron tratamiento a partir de junio del 2011 a junio del 2012.

Criterios de exclusión: Pacientes con otra morbilidad que reciben tratamiento farmacológico previo al diagnóstico de tuberculosis pulmonar.

3.5. Recolección de la información

Previo a la recolección de datos se solicitó, en forma escrita y mediante la Jefatura de Farmacia del SEDES, la autorización para que los Jefes de los Distritos donde se iba a realizar el estudio (Anexo N° 10), autorizaran a los responsables de los Puestos de Salud facilitar las historias clínicas y las fichas de tratamiento (Anexo N°11) de todos los pacientes con TBP (tuberculosis pulmonar) entre junio 2011 a junio 2012.

Así mismo solicité al jefe del Programa de Tuberculosis Chuquisaca (Anexo N° 12) me facilitara los datos sobre RAFA que se hubiesen presentado entre junio 2011 a junio 2012.

Posteriormente se fue personalmente a cada uno de los puestos de salud de los Distritos a recabar la información que se precisaba de cada una de las historias clínicas de los pacientes con tuberculosis pulmonar.

Las historias clínicas y las fichas de tratamiento fueron utilizadas como fuente

primaria de información y los datos recolectados se transcribieron a una hoja de registro. (Anexo N°13)

3.6. Variables de estudio

Variable Dependiente: Las reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA)

Variables Independientes:

- Edad
- Sexo
- Distritos
- Tiempo desde el inicio del tratamiento en que se presentó las RAFA

3.6.1. Definición conceptual, operacional e instrumentación de variables

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Categorías	Definición instrumental
Determinar la prevalencia de RAFA	RAFA (S)	Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) entendidas como efectos no deseados que aparecen tras su administración a dosis terapéuticas según s [OMS],	Reacciones adversas a fármacos antituberculosos, según el manual de normas técnicas en tuberculosis	- Leve a moderado - Grave	Hoja de registro
Catalogar a los pacientes que presentaron RAFA según:	Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento	Según grupos de edad	- < 20 años - 21 a 59 años - >= 60 años	Hoja de registro
	Sexo	División del género humano en dos grupos: mujer y varón	Según género	- Femenino - Masculino	Hoja de registro
	Distrito	Demarcaciones en que se subdivide un territorio una población	Según territorio y población	- Valle Hermoso - Tejar - San José	Hoja de registro
Tiempo a que se presentó las RAFA	Días	Periodo de 24 horas desde la medianoche hasta la media noche siguiente	Tiempo transcurrido desde que se inició el tratamiento hasta que se presentó RAFA	- Del 2° al 4° - Del 7° a 10° - Después del 10° - Sin RAFA	Hoja de registro

3.7. Procesamiento y Análisis de la Información

Los datos obtenidos a través de las hojas de registros, se tabularon en la base de datos del programa estadístico SPSS v20, con este programa se determinó la distribución de tablas de frecuencias y tablas de contingencias de las variables en estudio. Para la presentación de las gráficas en forma de barras y tortas se recurrió al uso del programa Excel 2010 debido a que los recursos para generar gráficos de calidad con el SPSS son limitados y se empleó el programa Epidat 3.1 con las tablas tetragóricas para relacionar la asociación de las variables de estudio, para tal efecto se determinó la prevalencia, razones de prevalencia, intervalos de confianza al 95%, Chi-cuadrado con la Corrección de Yates y la probabilidad (p). Las diferencias se consideraron significativas a un nivel $p < 0,05$.

CAPÍTULO IV

4. PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

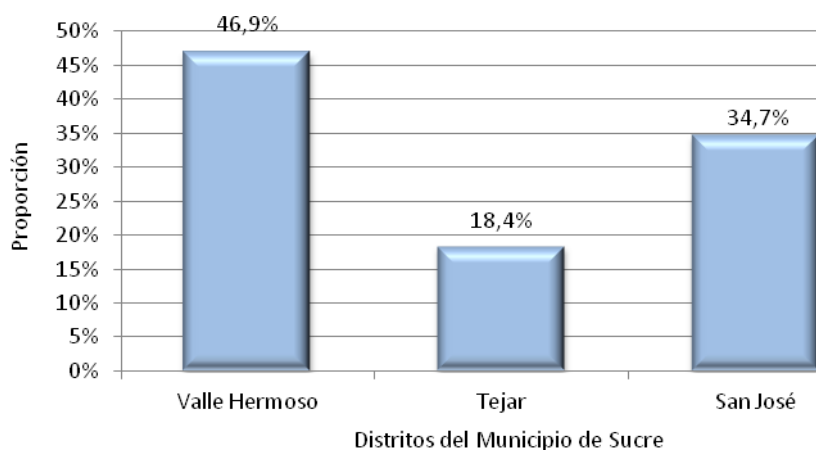
4.1. Resultados descriptivos

Tabla N° 1 Distribución de pacientes con Tuberculosis Pulmonar según Distritos. Municipio de Sucre Junio 2011- Junio 2012

Distritos	Frecuencia	Porcentaje
Valle Hermoso	23	46,9%
Tejar	9	18,4%
San José	17	34,7%
Total	49	100,0%

Fuente: Revisión de historias clínicas y fichas de tratamiento

Gráfico N° 1 Distribución de pacientes con Tuberculosis Pulmonar según Distritos. Municipio de Sucre Junio 2011- Junio 2012



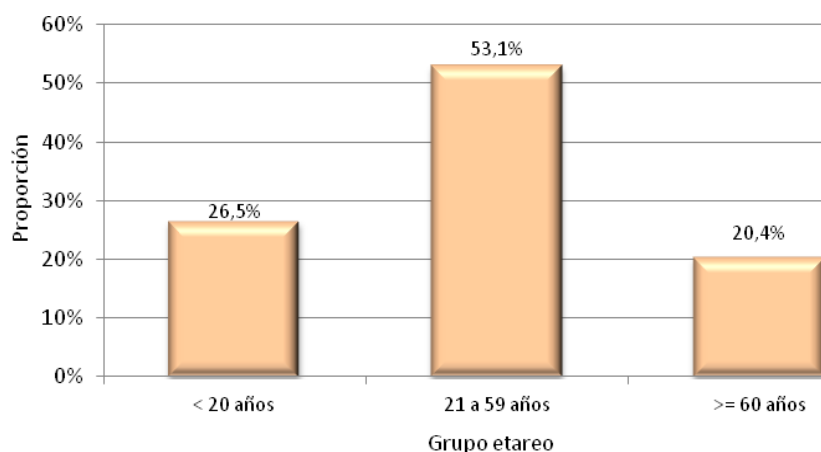
Se observa que el 46,9% de población en estudio se encuentra en el Distrito de Valle Hermoso en relación al 18,4% que se encuentran en el Distrito de El Tejar.

Tabla N° 2 Distribución de pacientes con Tuberculosis Pulmonar según edad. Municipio de Sucre Junio 2011- Junio 2012

Grupo etario	Frecuencia	Porcentaje
< 20 años	13	26,5%
21 a 59 años	26	53,1%
>= 60 años	10	20,4%
Total	49	100,0%

Fuente: Revisión de historias clínicas y fichas de tratamiento

Gráfico N° 2 Distribución de pacientes con Tuberculosis Pulmonar según edad. Municipio de Sucre Junio 2011- Junio 2012



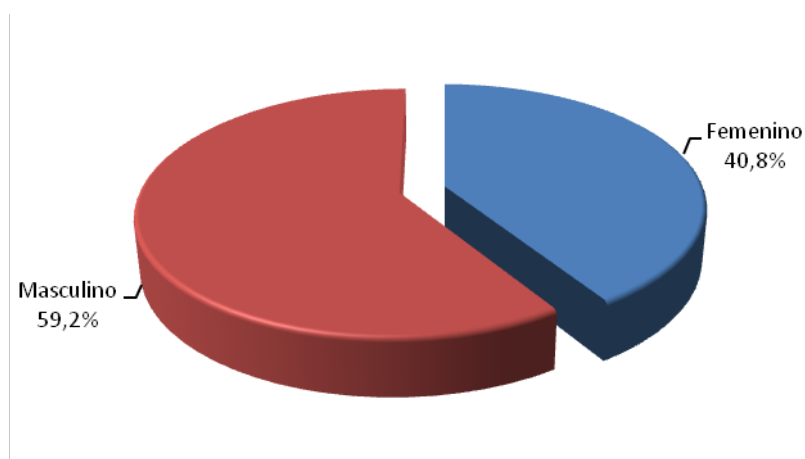
Existe una mayor frecuencia de pacientes con tuberculosis pulmonar en el grupo etario de 21 a 59 años de edad con un porcentaje de 53,1%.

Tabla N° 3 Distribución de pacientes con Tuberculosis Pulmonar según Sexo. Municipio de Sucre Junio 2011- Junio 2012

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	20	40,8%
Masculino	29	59,2%
Total	49	100,0%

Fuente: Revisión de historias clínicas y fichas de tratamiento

Gráfico N° 3 Distribución de pacientes con Tuberculosis Pulmonar según Sexo. Municipio de Sucre Junio 2011- Junio 2012



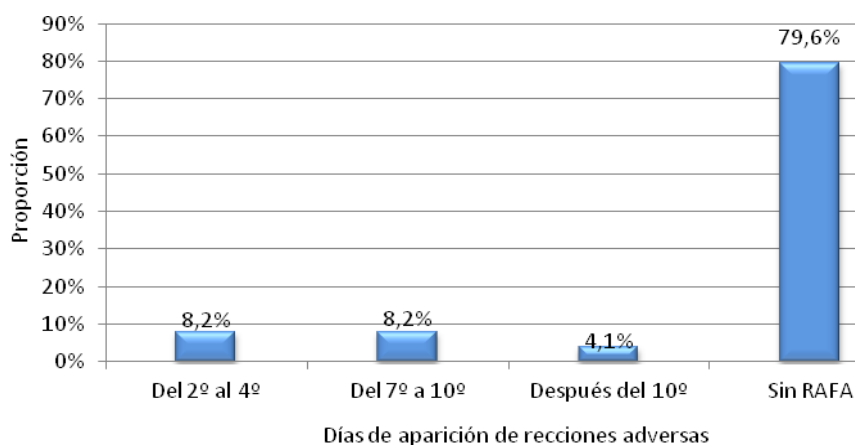
Se puede observar que el 59,2% de la población en estudio son de sexo masculino en relación al 40,8% que son de sexo Femenino existiendo una mayor prevalencia de casos en el sexo masculino.

Tabla N° 4 Día en que pacientes con tuberculosis pulmonar presentaron RAFA posterior al inicio de su tratamiento. Municipio de Sucre junio 2011 – junio 2012

Días en que se presentó las RAFA	Frecuencia	Porcentaje
Del 2º al 4º	4	8,2%
Del 7º a 10º	4	8,2%
Después del 10º	2	4,1%
Sin RAFA	39	79,6%
Total	49	100,0%

Fuente: Revisión de historias clínicas y fichas de tratamiento

Gráfico N° 4 Día en que pacientes con tuberculosis pulmonar presentaron RAFA posterior al inicio de su tratamiento. Municipio de Sucre junio 2011 – junio 2012



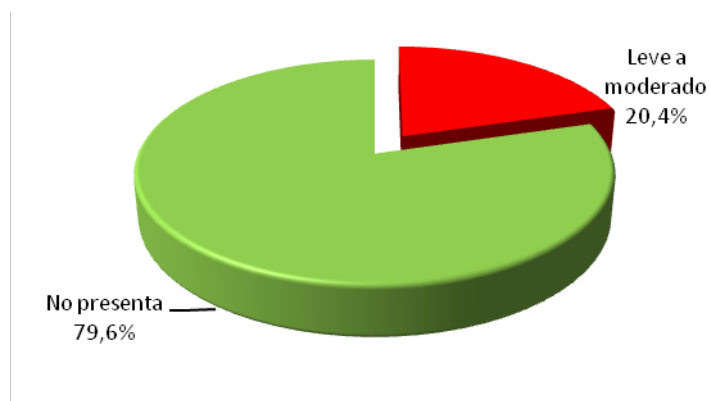
Los datos plasmados en la Tabla y Gráfico N° 4 muestra que el 8,2% de las RAFA se manifestaron entre el 2º - 10º días.

Tabla N° 5 Prevalencia de RAFAS en pacientes con Tuberculosis Pulmonar. Municipio de Sucre Junio 2011- Junio 2012

RAFAS	Frecuencia	Porcentaje
Leve a moderado	10	20,4%
No presenta	39	79,6%
Total	49	100,0%

Fuente: Revisión de historias clínicas y fichas de tratamiento

Gráfico N° 5 Prevalencia de RAFAS en pacientes con Tuberculosis Pulmonar. Municipio de Sucre Junio 2011- Junio 2012



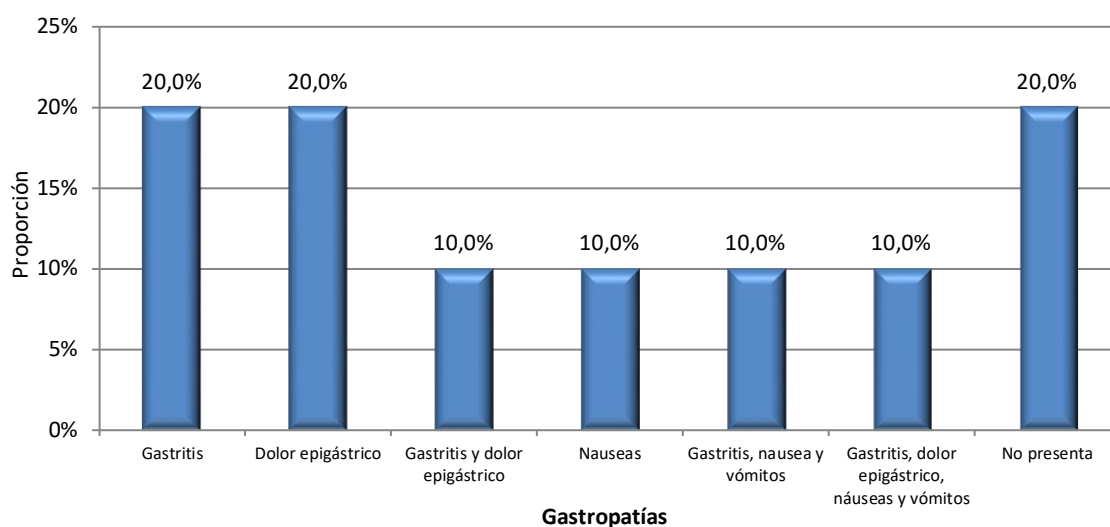
La prevalencia de RAFA leve a moderada, en los tres distritos del Municipio de Sucre fue de 20,4%.

Tabla N° 6 Distribución de la población de estudio según tipo de RAFA manifestada Gastropatías

Gastropatías	Frecuencia	Porcentaje
Sólo Gastritis	2	20,0%
Sólo Dolor epigástrico	2	20,0%
Gastritis y dolor epigástrico	1	10,0%
Sólo Nauseas	1	10,0%
Gastritis, nausea y vómitos	1	10,0%
Gastritis, dolor epigástrico, náuseas y vómitos	1	10,0%
RAFA distinta a gastropatía	2	20,0%
Total	10	100,0%

Fuente: Revisión de historias clínicas y fichas de tratamiento

Gráfico N° 6 Distribución de la población de estudio según tipo de RAFA manifestada Gastropatías



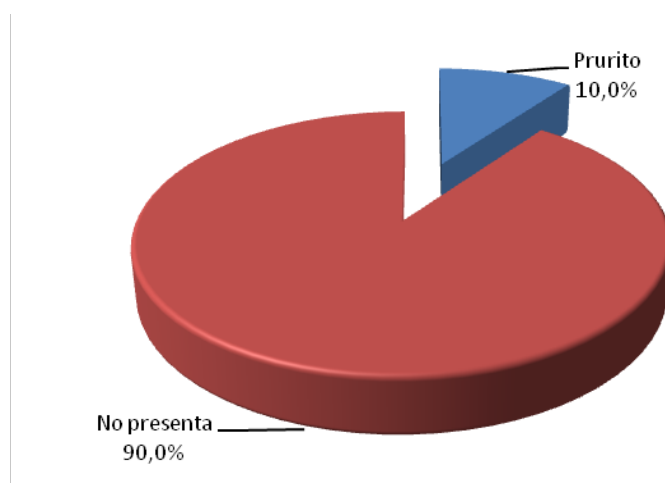
En el Gráfico N° 6, se observa que de los pacientes con tuberculosis pulmonar que presentaron RAFA el 80% fue relacionado con algún tipo de manifestación a nivel gástrico.

Tabla N° 7 Distribución de la población de estudio según tipo de RAFA manifestada a nivel dérmico

A nivel dérmico	Frecuencia	Porcentaje
Prurito	1	10,0%
No presenta	9	90,0%
Total	10	100,0%

Fuente: Revisión de historias clínicas y fichas de tratamiento

Gráfico N° 7 Distribución de la población de estudio según tipo de RAFA manifestada a nivel dérmico



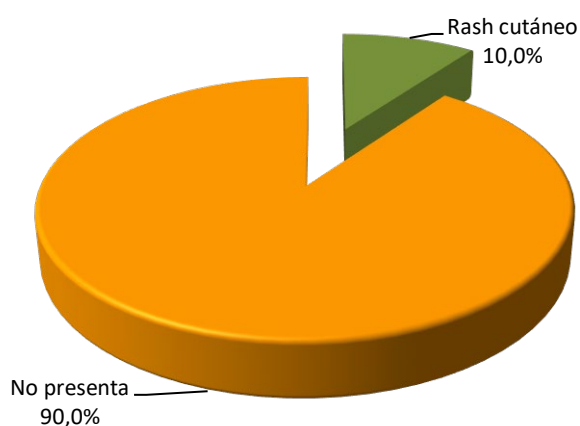
De los 10 pacientes con tuberculosis pulmonar que presentaron RAFA el 10% presentó prurito.

Tabla N° 8 Distribución de la población de estudio según tipo de RAFA manifestada rash cutáneo

A nivel dérmico	Frecuencia	Porcentaje
Rash cutáneo	1	10,0%
No presenta	9	90,0%
Total	10	100,0%

Fuente: Revisión de historias clínicas y fichas de tratamiento

Gráfico N° 8 Distribución de la población de estudio según tipo de RAFA manifestada rash cutáneo



De los 10 pacientes con tuberculosis pulmonar que presentaron RAFA el 10% presentó rash cutáneo.

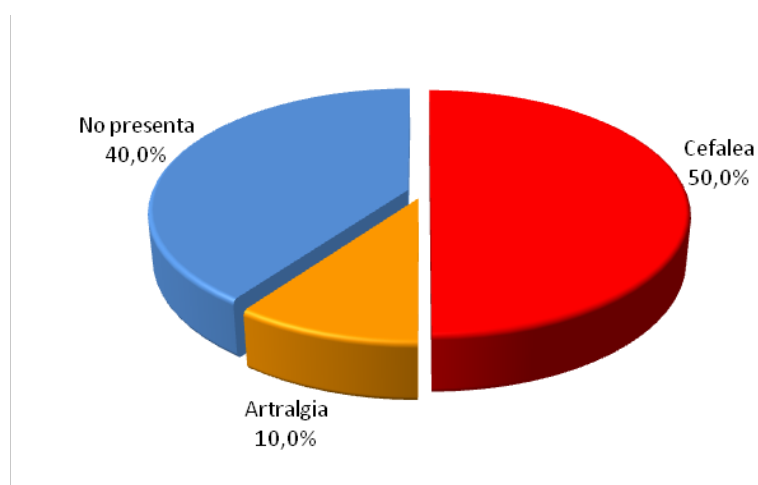
Se debe hacer notar que un mismo paciente fue el que tuvo ambas manifestaciones de prurito y rash cutáneo.

Tabla N° 9 Distribución de la población de estudio según otros síntomas que manifestaron los pacientes con RAFA

Otros síntomas	Frecuencia	Porcentaje
Cefalea	5	50,0%
Artralgia	1	10,0%
No presenta	4	40,0%
Total	10	100,0%

Fuente: Revisión de historias clínicas y fichas de tratamiento

Gráfico N° 9 Distribución de la población de estudio según otros síntomas que manifestaron los pacientes con RAFA



El 50% de los pacientes con RAFA presentaron cefalea y 10% artralgia.

Tabla N° 10 Resumen de pacientes con tuberculosis pulmonar que presentaron RAFA

Pacientes	RAFA(S)								Total
	Gastritis	Nauseas	Vómitos	Dolor epigástrico	Artralgias	Prurito	Cefalea	Rash Cutáneo	
PJF	-	-	-	Si	-	-	-	-	1
MCC	-	-	-	Si	-	-	Si	-	2
SHZ	Si	-	-	Si	-	-	Si	-	3
TLF	-	-	-	-	Si	-	-	-	1
UCF	-	Si	-	-	-	Si	Si	Si	4
BOJ	Si	Si	Si	-	-	-	Si	-	4
BIC	-	-	-	-	-	-	Si	-	1
APB	Si	-	-	-	-	-	-	-	1
ACG	Si	Si	Si	Si	-	-	-	-	4
RCR	Si	-	-	-	-	-	-	-	1
Total	5	3	2	4	1	1	5	1	22

Fuente: Revisión de historias clínicas y fichas de tratamiento

Se evidencia que la Gastritis, asociada o no a dolor epigástrico, y la cefalea fueron las principales RAFA que se presentaron en los pacientes con TBC pulmonar.

Por otra parte, se observó un total de 22 RAFA en los 10 pacientes, con una distribución que nos señala que el máximo de RAFA por paciente fue de cuatro.

Tres pacientes (30%) presentaron cuatro RAFA; Cinco pacientes (50%) presentaron una RAFA; un paciente (10%) presento dos RAFA y un paciente (10%) presento tres RAFA.

4.2. Resultados bivariados

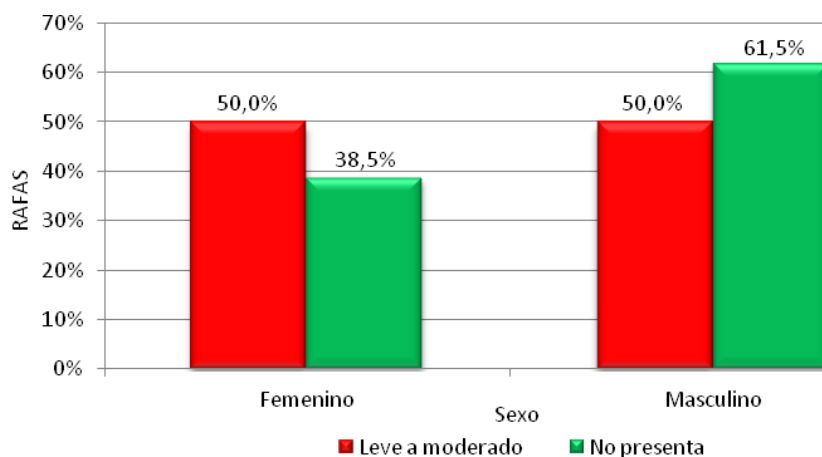
Se presenta los resultados de la relación entre las variables de exposición y las RAFA con el cálculo de las medidas de impacto correspondientes en cada caso.

Tabla N° 11 Prevalencia de RAFA en la población estudiada según Sexo del Municipio de Sucre junio 2011-2012

DISTRITOS	RAFA				TOTAL
	Leve a moderado		No presenta		
	Nº	%	Nº	%	
Femenino	5	50,0	15	38,5	20
Masculino	5	50,0	24	61,5	29
TOTAL	10	100,0	39	100,0	49

Fuente: revisión de historias clínicas y fichas de tratamiento

Gráfico N° 10 Prevalencia de RAFA en la población estudiada según Sexo del Municipio de Sucre junio 2011-2012



Tanto el sexo femenino como masculino presentaron un 50% de RAFA leve a moderada. No presentó RAFA el 61,5% del sexo masculino y 38,5% del sexo femenino.

Tabla N° 12 Relación entre la RAFA y Sexo. Municipio de Sucre junio 2011-2012

Sexo	RAFA		Total
	Presente	Ausente	
Femenino (Expuesto)	5	15	20
Masculino (No expuesto)	5	24	29
Total	10	39	40

Fuente: revisión de historias clínicas y fichas de tratamiento

Prevalencia de la enfermedad	Estimación	IC (95,0%)	
-----	-----	-----	-----
En expuestos	0,250000	-	-
En no expuestos	0,172414	-	-
Razón de prevalencias	1,450000	0,48221	4,360093
-----	-----	-----	-----

Prueba Ji-cuadrado de asociación estadístico	Valor p	
-----	-----	-----
Sin corrección	0,4387	0,5078
Corrección de Yates	0,0910	0,7629

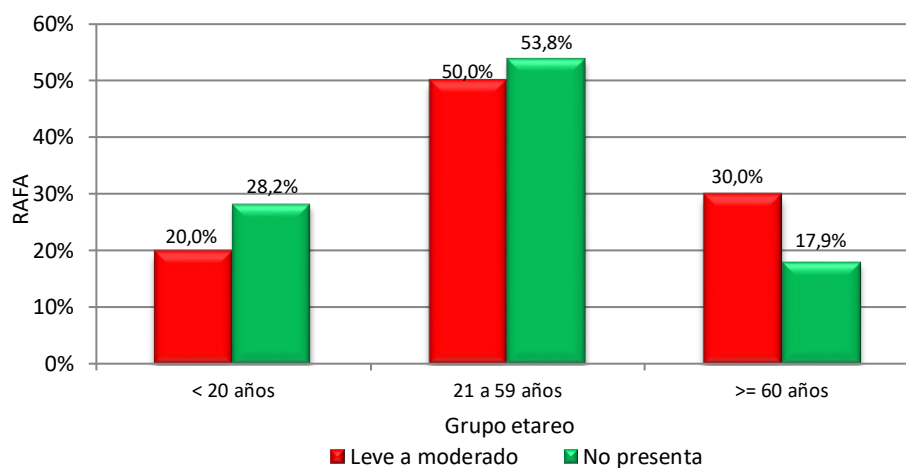
La prevalencia en el sexo femenino fue de 25% y en el masculino 17,2%. El sexo femenino presentó un RP=1,45 (IC: 0,4822-4,3600) es decir que existe 1,45 veces más riesgo en las mujeres de presentar RAFA en relación a los hombres. Esta variable no presentó significancia estadística, el valor de p de la prueba de Ji-cuadrado con la corrección de Yates es 0,7629 (>0,05).

**Tabla N° 13 Prevalencia de RAFA en la población estudiada según Edad.
Municipio de Sucre junio 2011- junio 2012**

DISTRITOS	RAFA				TOTAL
	Leve a moderado		No presenta		
	N°	%	N°	%	
< 20 años	2	20,0%	11	28,2%	13
21 a 59 años	5	50,0%	21	53,8%	26
>= 60 años	3	30,0%	7	17,9%	10
TOTAL	10	100,0	39	100,0	49

Fuente: revisión de historias clínicas y fichas de tratamiento

**Gráfico N° 11 Prevalencia de RAFA en la población estudiada según Edad.
Municipio de Sucre junio 2011-2012**



La presente Gráfica indica que la mayor prevalencia de RAFA leve a moderado se presentó en el grupo etario de 21 a 59 años con el 50% y mayores a 60 años con 30%.

Tabla N° 14 Relación entre la RAFA y Grupo de edad mayor o igual a 60 años y menores de 20 años. Municipio de Sucre junio 2011- junio 2012

Grupo de edad	RAFA		Total
	Presente	Ausente	
>= 60 años (Expuesto)	3	7	10
< 20 años (No expuesto)	2	11	13
Total	5	18	23

Fuente: revisión de historias clínicas y fichas de tratamiento

Prevalencia de la enfermedad	Estimación	IC (95,0%)	
-----	-----	-----	-----
En expuestos	0,300000	-	-
En no expuestos	0,153846	-	-
Razón de prevalencias	1,950000	0,398472	9,542691
-----	-----	-----	-----

Prueba exacta de Fisher	Valor p
-----	-----
Unilateral	0,3668
Bilateral	0,6175

La prevalencia de RAFA en el grupo de edad de mayores o iguales a 60 años es 30,0% y menores de 20 años 15,3%. La probabilidad de RAFA es 1,95 veces más en pacientes mayores o iguales a 60 años en relación a pacientes menores de 20 años. Por tanto pacientes con edades mayores a los 60 años parecería ser un factor de riesgo pero el intervalo de confianza (IC 95%: 0,3984 - 9,5426), incluye la unidad por lo que la asociación no es significativa y el valor de p de la prueba de test de Fisher es 0,6175 (>0,05).

Tabla N° 15 Relación entre la RAFA y Grupo de edad mayor o igual a 60 años y de 21 a 59 años. Municipio de Sucre junio 2011-2012

Grupo de edad	RAFA		Total
	Presente	Ausente	
>= 60 años (Expuesto)	3	7	10
21 a 59 años (No expuesto)	5	21	26
Total	8	28	36

Fuente: Revisión de historias clínicas y fichas de tratamiento

Prevalencia de la enfermedad	Estimación	IC (95,0%)	
-----	-----	-----	-----
En expuestos	0,300000	-	-
En no expuestos	0,192308	-	-
Razón de prevalencias	1,560000	0,455239	5,345762
-----	-----	-----	-----
Prueba Ji-cuadrado de asociación estadístico		Valor p	
-----	-----	-----	-----
Sin corrección	0,4846	0,4863	
Corrección de Yates	0,0618	0,8037	
Prueba exacta de Fisher	Valor p		
-----	-----	-----	-----
Unilateral	0,3886		
Bilateral	0,6576		

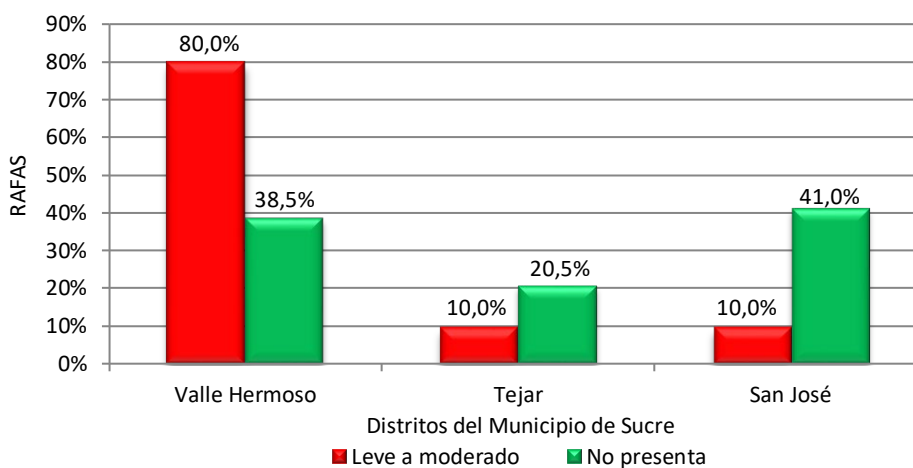
La prevalencia de RAFA en el grupo de edad de mayores o iguales a 60 años 30% y en grupo de edad de 21 a 59 años 19,2%. La probabilidad de presentar RAFA es 1,56 veces más en pacientes mayores o iguales a 60 años en relación al grupo de 21 a 59 años. Por tanto pacientes con edades mayores a los 60 años parecería ser un factor de riesgo pero el intervalo de confianza (IC 95%: 0,4552 - 5,3457), incluye la unidad por lo que la asociación no es significativa y el valor de p de la prueba de test de Fisher es 0,6576 (>0,05).

**Tabla N° 16 Prevalencia de RAFA en la población estudiada según
Distritos del Municipio de Sucre junio 2011-2012**

DISTRITOS	RAFA				TOTAL
	Leve a moderado		No presenta		
	Nº	%	Nº	%	
Valle Hermoso	8	80,0	15	38,5	23
Tejar	1	10,0	8	20,5	9
San José	1	10,0	16	41,0	17
TOTAL	10	100,0	39	100,0	49

Fuente: Revisión de historias clínicas y fichas de tratamiento

**Gráfico N° 12 Prevalencia de RAFA en la población estudiada según
Distritos del Municipio de Sucre junio 2011-2012**



En la Tabla y Gráfico se observa que del total de pacientes que presentaron RAFA de leve a moderada, el 80,0% de encuentra en el Distrito de Valle Hermoso.

Tabla N° 17 Relación entre las RAFA y los Distritos de Valle Hermoso y El Tejar del Municipio de Sucre. Junio 2011- Junio 2012

Distritos	RAFA		Total
	Presente	Ausente	
Valle Hermoso (Expuesto)	8	15	23
Tejar (No expuesto)	1	8	9
Total	9	23	32

Prevalencia de la enfermedad	Estimación	IC (95,0%)	
-----	-----	-----	-----
En expuestos	0,347826	-	-
En no expuestos	0,111111	-	-
Razón de prevalencias	3,130435	0,454037	21,583328
-----	-----	-----	-----

Prueba exacta de Fisher	Valor p
-----	-----
Unilateral	0,1865
Bilateral	0,3830

La probabilidad de presentar RAFA es 3,13 veces más en los pacientes con tuberculosis pulmonar del distrito de Valle Hermoso en relación a los pacientes con tuberculosis pulmonar del distrito de El Tejar. Por lo que probablemente la procedencia podría ser un factor de riesgo pero esta asociación no es significativa porque el intervalo de confianza (IC 95%: 0,4540 – 21,5833) incluye la unidad y el valor de p de la prueba de test de Fisher es 0,3830 (>0,05).

Tabla N° 18 Relación entre las RAFA y los Distritos de Valle Hermoso y San José del Municipio de Sucre. Junio 2011- Junio 2012

Distritos	RAFA		Total
	Presente	Ausente	
Valle Hermoso (Expuesto)	8	15	23
San José (No expuesto)	1	16	17
Total	9	31	40

Prevalencia de la enfermedad	Estimación	IC (95,0%)	
-----	-----	-----	-----
En expuestos	0,347826	-	-
En no expuestos	0,058824	-	-
Razón de prevalencias	5,913043	0,814711	42,915957
-----	-----	-----	-----

Prueba exacta de Fisher	Valor p
-----	-----
Unilateral	0,0335
Bilateral	0,0536

La probabilidad de presentar RAFA es 5,91 veces mayor en los pacientes de Valle Hermoso en relación a los pacientes del distrito de San José. Por lo que ser de Valle Hermoso parecería ser un factor de riesgo pero la asociación no es significativa porque el intervalo de confianza (IC 95%: 0,8147 – 42,9159) incluye la unidad y el valor de p de la prueba de test de Fisher es 0,0536 (>0,05).

Tabla N° 19 Prevalencia de RAFA por distritos según sexo y edad

Variables		Distritos	RAFAS		Total
			Leve/Moderada	No Presenta	
Sexo	Masculino	Valle Hermoso	4	8	12
		Tejar	1	6	7
		San José	0	10	10
		Total	5	24	29
	Femenino	Valle Hermoso	4	7	11
		Tejar	0	2	2
		San José	1	6	7
		Total	5	15	20
Grupo de edad	< 20 años	Valle Hermoso	2	6	8
		Tejar	0	1	1
		San José	0	4	4
		Total	2	11	13
	21 a 59 años	Valle Hermoso	4	8	12
		Tejar	0	6	6
		San José	1	7	8
		Total	5	21	26
	Mayores o igual 60 años	Valle Hermoso	2	1	3
		Tejar	1	1	2
		San José	0	5	5
		Total	3	7	10

Fuente: Revisión de historias clínicas y fichas de tratamiento

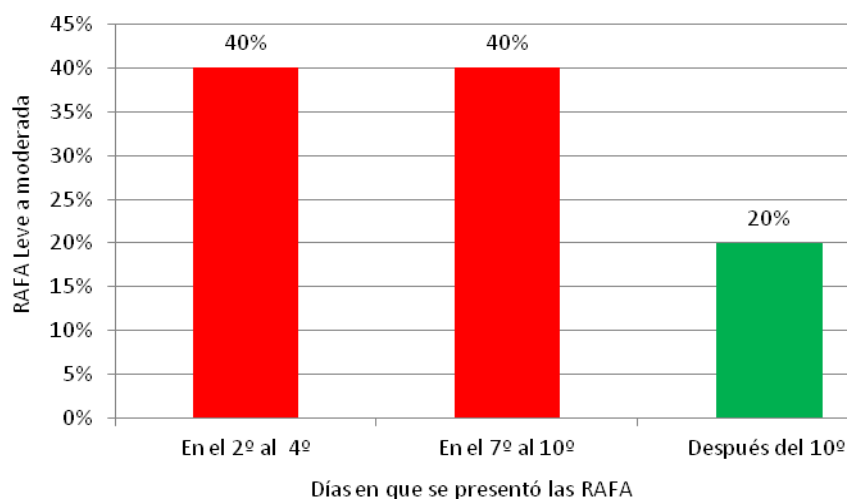
En la tabla N° 19 se observa que de los 8 pacientes que presentaron RAFA en el distrito de Valle Hermoso 4 pacientes son de sexo femenino y 2 pacientes mayores a 60 años.

Tabla N° 20 Prevalencia de RAFA de acuerdo al día en que se presentó posterior al inicio del tratamiento en la población en estudio. Municipio de Sucre junio 2011 – junio 2012

Días en que se presentó las RAFA	Leve a moderado	
	N°	%
Del 2° al 4°	4	40%
Del 7° al 10°	4	40%
Después del 10°	2	20%
Total	10	100%

Fuente: Revisión de historias clínicas y fichas de tratamiento

Gráfico N° 13 Prevalencia de RAFA de acuerdo al día en que se presentó posterior al inicio del tratamiento en la población en estudio. Municipio de Sucre junio 2011 – junio 2012



Se puede concluir que el 80% de las RAFA se presentó antes de los 10 días después de iniciado el tratamiento.

4.3. Discusión de resultados

La prevalencia de RAFA leve a moderada en los distritos de Valle Hermoso, El Tejar y San José del Municipio de Sucre alcanzó el 20.4%. Este tipo de RAFA generalmente no son reportadas por lo que no existen datos estadísticos en el Programa Departamental de Tuberculosis de Chuquisaca. Sin embargo, este porcentaje es menor en comparación a los estudios realizados en: el municipio de ciudad de Sandino del departamento de Managua (Nicaragua) de junio 2005-noviembre 2006 donde se estudiaron a 61 pacientes con tuberculosis pulmonar que ingresaron al esquema acortado de tratamiento el 81.5% presentó RAFA leves. En Cochabamba en 144 pacientes con tuberculosis que iniciaron tratamiento entre los años 2002 y 2005, el 35% presentó RAFA de leve a moderada. Por otra parte, en un estudio de auditorías clínicas de reacciones adversas (OPS/OMS 2010) en establecimientos de salud de primer nivel y hospitales de referencia en La Paz, Cochabamba y Santa Cruz, se encontró que el 10.6% de 395 pacientes registrados el primer trimestre del 2010 registraron RAFA severa^{8, 16, 17}.

Sexo. En la investigación el sexo femenino presentó una prevalencia de RAFA del 25% mayor al del sexo masculino 17,2%, dato similar al obtenido.

Edad. La mayor prevalencia de RAFA leve a moderado se presentó en el grupo de edad de 21 a 59 años con el 50 % y mayores a 60 años con 30%. En el estudio realizado en Granada (España) igualmente hace referencia a varios estudios donde la edad al parecer es un factor predisponente para desarrollar reacciones adversas, con un OR de 1.5 para el grupo de 65 a 79 años, que se eleva a 1.53 en los mayores de 80 años⁹.

También se explica la mayor probabilidad de desarrollar reacciones adversas en los adultos mayores por estudios fármaco-epidemiológicos que han llevado a la conclusión de que la incidencia de reacciones adversas en general se duplica entre los 60 y los 70 años independientemente del tipo de medicación

que se maneje. Por el hecho de ser mayores presentan cambios en el metabolismo generalmente relacionados con la disminución de las funciones renal y hepática¹¹. La perfusión sanguínea en el hígado es de 40% menor y las enzimas hepáticas responsables del metabolismo de las drogas también están disminuidas¹², todo como consecuencia de las alteraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas que presentan los adultos mayores¹⁴.

Procedencia. Los pacientes con tuberculosis pulmonar del distrito de Valle Hermoso presentan mayor riesgo de RAFA en relación a los pacientes de los distritos de El Tejar y San José. Esto debido a que de los 8 pacientes que presentaron RAFA en el distrito de Valle Hermoso 4 son del sexo femenino y 2 adultos mayores (Tabla N°19) y como se mencionó anteriormente estos dos grupos sociodemográficos son los más propensos a presentar reacciones adversas a los medicamentos, cabe mencionar que la mayor parte de la población en estudio también se encontraba en el distrito de valle hermoso (tabla N° 1), al hacer las correcciones de acuerdo al número de habitantes de cada distrito, se corrobora que la tasa por mil habitantes es menor en el Distrito de El Tejar (0,27 ‰), mientras que la tasa en Valle Hermoso (0,40 ‰), es similar a la encontrada en San José (0,50 ‰).

Tiempo de aparición de las RAFA. El 80% de las RAFA se presentó antes de los 10 días después de iniciado el tratamiento. El momento de aparición de RAFA coincide con la literatura donde el mayor porcentaje se presentan durante el primer mes, con una incidencia marcada en la primera semana. En el estudio realizado en la ciudad de Cochabamba el 93% de las RAFA se presentaron en el primer mes de iniciado el tratamiento con predominio de las RAFA leve a moderada y más del 40% se presentaron durante la primera semana, en el estudio que se realizó en Managua (Nicaragua) más del 60% de las reacciones se presentaron en la primera fase del tratamiento^{8, 17}.

4.4. Conclusiones

- La prevalencia de aparición de RAFA leve a moderada asociada al tratamiento antituberculoso en los Distritos en estudio oscila entre 80%(Valle Hermoso) y 10%(San José).
- Entre 21 y 59 años se presentó una prevalencia del 50%; y en pacientes de 60 años o más la prevalencia fue del 30%. Estos fueron los grupos etáreos más afectados con RAFA de leve a moderada. La probabilidad de presentar RAFA es 1,56 veces más en pacientes mayores o iguales a 60 años en relación al grupo de 21 a 59 años y 1,95 veces más en relación a pacientes menores de 20 años. parece ser un factor de riesgo, para presentar RAFA, el hecho de ser mayor o igual, a 60 años.
- se observó que el sexo femenino, es más propenso a desarrollar RAFA en el estudio presentó una prevalencia del 25%. La probabilidad de presentar RAFA es 1.45 veces más en el sexo femenino en relación al sexo masculino. Sin embargo, sería interesante continuar con esta investigación con el fin de aumentar el número de observaciones para obtener la significancia estadística de algunos de los resultados.
- Los pacientes con tuberculosis pulmonar en tratamiento del distrito de Valle Hermoso presentaron una probabilidad de desarrollar RAFA de 3,13 veces más en relación a los pacientes de El Tejar y 5,91 veces más en relación a los pacientes de San José.
- El 80% de las RAFA se presentó dentro de los 10 primeros días de iniciado el tratamiento, con predominio de las RAFA a nivel gástrico (80%), ceféales (50%), a nivel dérmico (10%), y artralgias (10%).
- En los 10 pacientes con RAFA se describieron un total de 22 eventos adversos, con una distribución de frecuencia máxima de 4 veces de RAFA por paciente.

4.5. Recomendaciones

- Los servicios de salud deben utilizar los datos obtenidos, principalmente del Programa Tuberculosis, para el seguimiento exhaustivo de los pacientes en tratamiento para notificar precozmente la presentación de las RAFA tanto leves o a moderadas y de este modo evitar el abandono y resistencia al tratamiento antituberculoso.
- Realizar una adecuada dosificación de los medicamentos utilizados en el tratamiento antituberculoso.
- Es necesario capacitar al personal de salud, sobre todo de primer nivel, para que sepan reconocer y reportar las RAFA leve a moderada en la tarjeta correspondiente, ya que actualmente solo reportan las RAFA graves.
- Además, se recomienda realizar un correcto llenado de las historias clínicas de los pacientes con tuberculosis ya que para el presente trabajo la mayor parte de la información hubo que recolectarlas de las fichas de tratamiento.
- El personal de salud debe garantizar el seguimiento de todos los casos con RAFA con el registro y la anotación completa en forma prolija, con una descripción clara y precisa en todos sus aspectos: administrativos, clínicos, bacteriológicos y sobre todo: efectuar la supervisión y el monitoreo de su evolución por el personal médico tomando en cuenta los desenlaces y la opinión de los pacientes sobre la terapia antituberculosa.
- Proseguir nuevos estudios para alcanzar resultados e información de mayor significación estadística en todos los casos de TB en tratamiento con respecto de la presentación de las RAFAS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World alliance for patient safety who, draft Guidelines for Adverse Event Reporting and Learning System from Information to action, 2005, EIP/ SPO.
2. Organización Mundial de la Salud, Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, Boletín N° 9. La Farmacovigilancia Garantía de Seguridad en el Uso de los Medicamentos, Ginebra Suiza, Octubre 2004.
3. Armijo J, González M. Estudio de seguridad de medicamento: Métodos para detectar las reacciones adversas y valoración de la relación causa–efecto. Cap.10; 162 a 165; [acceso 12/06/2012]. Disponible en:<http://web.udl.es/Biomath/Bioestadistica/Dossiers/Articles/1/Ensayo%20c1%20ADnico%20Reacciones%20adversas.pdf>
4. Ministerio de Salud y Deportes Bolivia, Farmacovigilancia en el Estado Plurinacional de Bolivia, Boletín Informativo N° 1, 2012; 2, 8
5. Organization Mundial de Saluda. The WHO and its “World Alliance for Patient Safety” initiative Editorial Arch Argent Pediatric 2009; 107(5); 385-386, [acceso 30/06/2012]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v107n5/v107n5a01.pdf>
6. Organización Mundial de la Salud. Por una estrategia nacional que garantice medicamentos seguros y su uso apropiado, AIDEMEMOIRE 2008
7. Vedia M. Programa Departamental de Tuberculosis Chuquisaca.
8. Gutiérrez R A. reacciones adversas medicamentosas en pacientes con diagnóstico de tuberculosis, municipio ciudad de Sandino. Junio 2005-noviembre 2006 Managua Nicaragua abril 2008; 47-49; [acceso 28/02/2013]. Disponible en: <http://cedoc.cies.edu.ni/digitaliza/t424/doc-contenido.pdf>
9. Pardo A J. Reacciones medicamentosas fatales en pacientes hospitalizados. España: Universidad de Granada; 2008. 27-32, [acceso 28/02/2013]. Disponible en: <http://digibug.ugr.es/bitstream/10481/1815/1/17340093.pdf>
10. Farmacoterapia en ancianos. Reacciones adversas. [acceso 8/03/2013]. Disponible en: <http://2011.elmedicointeractivo.com/farmacia/temas/tema19->

20-21/ancianos6.htm

11. Dapena M, Nieto M, Fontecha B. Ingreso hospitalario atribuible a efectos adversos medicamentosos. Rev. Española de geriatría y gerontología; [acceso 10/03/2013]. Disponible en: <http://pendientedemigracion.ucm.es/info/fmed/medicina.edu/Geriatria/adversas.htm>
12. Campos M E. Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna Vol. 12 N°1 ,1999.Revisiones. El grave problema de la reacción adversa a medicamentos; [acceso 10/03/2013]. Disponible en: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/spmi/v12n1/graveproble.htm>
13. Campos M, De Leon S, Archer C, Orozco R. Incidence and risk factors for cuteness adverse drug reactions in an intensive care unit. Ver. De investigación clínica 2005.57, (6): [acceso 10/03/2013]. Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com/revista-medica/reacciones-adversas-medicamentosas/3/>
14. Aproximación al tratamiento farmacológico de los ancianos. [acceso 12/03/2013]. Disponible en: <http://www.easp.es/web/documentos/MBTA/00001176documento.pdf>
15. García J F. Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso. Vol. 69, Galicia España, 2008; 21-23; [acceso 3 /08/2012]. Disponible en: www.meiga.info/guias/EATB.asp
16. Ministerio de Salud y Deportes Bolivia. Guía de manejo de reacciones adversas a fármacos antituberculosos de primera línea.1ra ed. La paz, Bolivia. Editorial Artes Gráficas, 2011; 13-16
17. López A, Hernández P. Reacciones Adversas a fármacos antituberculosos en hospitales de III nivel, caja nacional de salud-hospital Viedma abril 2002 a abril 2005. [acceso 3/04/2012]. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2074-46092007002800006&lng=es&nrm=iso,
18. Zapana V. Gente con TBC intolerante a fármacos será atendida gratis. Pagina siete La paz - Bolivia. 2012 enero 31

19. Ministerio de Salud Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T 2011.1; [acceso 18/07/2012]. Disponible en: http://opinion_publica.anmat.gov.ar/proyectos/41.pdf
20. Organización Mundial de la Salud, Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Ginebra Suiza, 2004; 3; [acceso 18/07/2012]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf>,
21. Farga V. Enfermedades Respiratorias, Rev. Chile, Vol. 27, N° 1 Santiago de Chile, Marzo 2011; 53 - 57; [acceso 3/08/2012]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482011000100010
22. Gobierno Municipal de Sucre. Plan de Desarrollo Municipal de Sucre, Chuquisaca, Bolivia Jun. 13, 2012; [acceso 20/10/2012]. Disponible en: http://www.slideshare.net/doctora_edilicia/010101-sucre
23. Coordinación de Red I Sucre Bolivia
24. Vidal R, De Sousa M L. Tuberculosis: una perspectiva actual. Rev. JANO, Medicina y Humanidades vol.60 N° 1380 Elsevier 2012. [acceso 10/10/2012]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/jano-medicina-humanidades-1/tuberculosis-una-perspectiva-actual-12003181--2001#f32287d5e33efa738c9fa841182a9fe6>
25. Caylà A J, Caminero A J, Ancochea J. Tuberculosis y solidaridad Arch Bronconeumol. 2008; 44:657-9. Barcelona España [acceso 12/09/]. Disponible en: http://www.archbronconeumol.org/bronco/ctl_servlet?_f=40&ident=13130402
26. Ecchini E. Infectología y enfermedades infecciosas. 1ra ed. Buenos Aires - Argentina: Journal SA; 2011. 75-80
27. Mandell D, Bennett. Enfermedades infecciosas principios y prácticas. 7ª ed. España: Elsevier S.L; 2012. 3126 – 3129
28. Braselli A. Introducción al curso de Tuberculosis [acceso 20/10/2012]. Disponible en: http://www.infecto.edu.uy/revisiontemas/tema24/introcurso_tbc.html

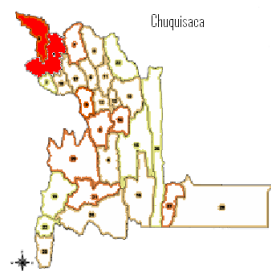
29. Ministerio de Salud y Deportes. Plan Estratégico para el control de la Tuberculosis en Bolivia 2008- 2015. Pág.6-7 .1ra ed. La paz, Bolivia.2008
30. Organización Panamericana de la Salud, Bolivia es el tercer país con más enfermos de tuberculosis. La Paz Bolivia, Publicado en prensa escrita: “Cambio”, 21 de Octubre 2012; [acceso 23/10/2012]. Disponible en:http://www.cambio.bo/sociedad/20110528/bolivia_es_el_tercer_pais_con_mas_enfermos_de_tuberculosis_46266.htm
31. Organización Panamericana de la Salud. Plan de expansión del manejo programático de la tuberculosis resistente a medicamentos antituberculosos Washington, D.C., 2011; 8,9[acceso 3/08/2012]. Disponible en:http://www.google.com.bo/#hl=es&sclient=psy-ab&q=Organizaci%C3%B3n+Panamericana+de+la+Salud.+Plan+de+expansi%C3%B3n+del+manejo+program%C3%A1tico+de+la+tuberculosis+resistente+a+medicamentos+antituberculosos+&oq=Organizaci%C3%B3n+Panamericana+de+la+Salud.+Plan+de+expansi%C3%B3n+del+manejo+program%C3%A1tico+de+la+tuberculosis+resistente+a+medicamentos+antituberculosos+&gs_l=serp.3...1766.8926.1.27800.78.12.0.0.0.0.0.0..0.0...0.1...1c.1j2.nPh3mSjSmes&pbx=1&bav=on.2,or.r_gc.r_pw.r_qf.&fp=f19bb721743afd39&bpcl=38093640&biw=1024&bih=582
32. Nuevo Sur. Tarija ocupa el segundo lugar en Bolivia de tuberculosis. Publicado él: viernes, 29 de junio de 2012; [acceso 9/09/2012].Disponible en: <http://cablenoticias10.blogspot.com/2012/06/tarija-ocupa-segundo-lugar-en-bolivia.html#.UKI5kWEDFjk>
33. Coni E Ch M, Malbrán C. Asociación Alemana de Asistencia al Enfermo con Lepra y Tuberculosis pág. 1[acceso 6/07 2012].Disponible en: http://www.redbioquimicasf.com.ar/bibliografia/bacterio/curso_tbc/curso_tbc_5_lectura_3.pdf
34. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva N° 104. Octubre 2012[acceso 18/10/2012] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/index.html>
35. La Razón. El tratamiento de la tuberculosis es gratuito, pero la gente no responde. [acceso 19/09/2012]Disponible

- en:<http://www.bolivia.com/noticias/autonoticias/DetalleNoticia25671.asp>
36. De La Iglesia A I, Morbidoni H R. Mecanismos de acción y de resistencia a rifampicina e isoniacida en *Mycobacterium tuberculosis*: nueva información sobre viejos conocidos. *Revista de Microbiología* (2006) 38: 97-98 Argentina
 37. Ministerio de Salud y Deportes Bolivia. Manual de Normas Técnicas en Tuberculosis. 2da. ed. La Paz - Bolivia. Editorial Sagitario 2009. 63-66
 38. Fondo de las Naciones Unidas para el Desarrollo- Fondo Global. Memoria anual 2008;18;[acceso 15/08/2012]. Disponible en: <http://www.pnud.bo/webportal/Portals/0/Memoria%20Final%20TB%20I.pdf>
 39. Palmero D, Cruz V, Museli T, Pavlovsky H, Fernández J, Waisman J. Reacciones adversas a fármacos en tuberculosis multirresistente, Buenos Aires Argentina, Vol. 70, N° 5. Septiembre/Octubre 2010; [acceso 5/07/2012]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802010000500005
 40. Farga C V, Caminero Luna J A. Tuberculosis. 3ra ed. Buenos Aires Argentina: mediterráneo 2011. 240-253
 41. Fármacos antituberculosos. Rifampicina e Isoniacida. [acceso 20/11/2012]. Disponible en: <http://adolfoneda.com/rifampicinaisoniazida/>
 42. Fármacos antituberculosos. Pirazinamida. [acceso 20/11/2012]. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p029.htm>
 43. Fármacos antituberculosos. Etambutol. [acceso 20/11/2012]. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/e033.htm>
 44. Pardo Á. Tuberculosis y estreptomina. [acceso 20/11/2012]. Disponible en: <http://tuberculosisiestreptomina.blogspot.com/>
 45. Fármacos antituberculosos. Estreptomina. [acceso 20/11/2012]. Disponible en: <http://www.infodoctor.org/vademecum/index.php/Estreptomina>

ANEXOS

Anexos N° 1 Distribución del municipio de Sucre Urbano por Distritos

Distribución del municipio de Sucre Urbano por Distritos



Anexos N° 2 Vigilancia epidemiológica tuberculosis y lepra gestión 2012

Dpto.	< de 1 año		1 a 4 años		5 a 9 años		10 a 20 años		21 a 59 años		60 y más		Totales		
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	Total-M	Total-F	Total
Beni	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	2	3	2	5
Chuquisaca	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	2
Cochabamba	0	0	0	3	2	0	1	2	3	8	6	1	12	14	26
La Paz	0	1	2	0	0	0	7	3	45	34	18	4	72	42	114
Oruro	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	2
Pando	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
Potosí	0	2	3	0	0	0	0	3	2	3	0	1	5	9	14
Santa Cruz	0	0	1	0	0	1	7	1	9	11	0	3	17	16	33
Tarija	0	0	0	1	0	0	2	2	4	7	3	3	9	13	22
Total	0	3	6	4	3	1	18	11	66	65	28	14	121	98	219

M: Masculino

F: Femenino

Fuente: <http://www.sns.gob.bo/snis/default.aspx>

Anexos N° 3 Esquema de tratamiento casos nuevos

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

Casos nuevos

Esquema I 2/RHZE4/RH

FASES	NÚMERO DE DOSIS Y MEDICAMENTO	FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Primera	52 dosis (2meses) de administración diaria con RH, Z y E Excluyendo domingo	Tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES) por personal de salud, en caso excepcional por promotores de salud capacitados (DOTS)
Segunda	104 dosis (4meses) de administración diaria con RH, Excluyendo domingo	Tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES) por personal de salud, en caso excepcional por promotores de salud capacitados (DOTS)

Anexos N° 4 Esquemas de tratamiento casos previamente tratados

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

Casos previamente tratados

Esquema II 2RHZES/1RHZE/5RHE

FASES	NÚMERO DE DOSIS Y MEDICAMENTO	FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Primera	52 dosis (2 meses) de administración diaria con RH, Z, E y S. Excluyendo domingo	Tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES) por personal de salud, en caso excepcional por promotores de salud capacitados (DOTS)
Segunda	26 dosis (1 meses) de administración diaria con RH, Z y E. Excluyendo domingo	Tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES) por personal de salud, en caso excepcional por promotores de salud capacitados (DOTS)
Tercera	130 dosis (5 meses) de administración diaria con RH, E. Excluyendo domingo	Tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES) por personal de salud, en caso excepcional por promotores de salud capacitados (DOTS)

Anexos N° 5 Esquema de tratamiento casos pediátricos

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

Casos Pediátricos

Esquema III

2/RHZ/4RH

FASES	NUMERO DE DOSIS Y MEDICAMENTO	FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Primera	52 dosis (2meses) de administración diaria con RH, Z. Excluyendo domingo	Tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES) por personal de salud, en caso excepcional por promotores de salud capacitados (DOTS)
Segunda	104 dosis (4meses) de administración diaria con RH Excluyendo domingo	Tratamiento acortado estrictamente supervisado (TAES) por personal de salud, en caso excepcional por promotores de salud capacitados (DOTS)

Anexos N° 6 Dosificación de medicamentos antituberculosos

DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS

	PRESENTACIÓN			DOSIFICACIÓN	
	Frasco	Tableta	Tableta asociada	Dosis diaria	Dosis Máxima
Estreptomicina	1 frasco/ 1 g			15 mg/kg peso	1000 mg
Isoniacida		1tab/100 mg		5 mg/kg peso	300 mg
Rifampicina	Frasco-jarabe 100mg/5ml		1tab R/H 300/150mg	10 mg/kg peso	600mg
Pirazinamida		1tab/500 mg		25 mg/kg peso	2000 mg
Etambutol		1tab/400 mg		15 mg/kg peso	

Anexos N° 7 Dosificación: Casos nuevos adultos 2 RHEZ/4 RH

DOSIFICACIÓN: CASOS NUEVOS ADULTOS 2RHEZ/4RH

Peso corporal al inicio del tratamiento	Fase inicial 2 meses (52 dosis) sin domingos			Fase II (104 dosis) diarios sin domingos
	RH	E	Z	RH
30 - 35	1	1 y 1/2	1 y 1/2	1
36 - 45	1 y 1/2	2	2	1 y 1/2
46 - 55	2	2	2 y 1/2	2
56 - 65	2	2 y 1/2	3	2
> 65	2	3	3 y 1/2	2

Anexos N° 8 Dosis estándar por esquema de tratamiento

DOSIS ESTÁNDAR POR ESQUEMA DE TRATAMIENTO


Medicamento	Esquema I	Esquema II	Esquema III 0 - 4 años	Esquema III > a 5 años	Quimioprofilaxis < a 5 años
ISONIACIDA (H)	XXXXX	XXXXX	156tab.	XXXXX	156 tab.
RIFAMPICINA JARABE (R)	312 tab.	416 tab.	26 jarabe	XXXXX	XXXXXX
RIFAMPICINA+ISONIACIDA (R/H)	312 tab.	416 tab.	XXXXX	78 tab.	XXXXXX
PIRAZINAMIDA (H)	156 tab.	234 tab.	52 tab.	156 tab.	XXXXXX
ETAMBUTOL (E)	130 tab.	529 tab.	XXXXX	XXXXX	XXXXXX
ESTREPTOMICINA(S)	XXXXX	52 F.A.	XXXXX	XXXXX	XXXXXX
AGUA DESTILADA	XXXXX	52amp.	XXXXX	XXXXX	XXXXXX
JERINGAS DE 5 CC	XXXXX	52 pieza	XXXXX	XXXXX	XXXXXX

Anexos N° 9 Reacciones adversas


REACCIONES ADVERSAS

PRINCIPALES REACCIONES ADVERSAS QUE PUEDEN PRESENTAR LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA TB			
<i>Medicamento</i>	<i>Reacciones adversas</i>	<i>Signos y síntomas</i>	<i>Actuación recomendada</i>
Isoniacida (Z)	Elevación enzimas hepáticas, hepatitis, neuropatía, efecto sistema nervioso central	Náusea, vómito, dolor abdominal, abtemia, coluria, sensación hormigueo en manos y pies	Neuropatía más frecuente en alcohólicos, diabéticos y embarazada. Administrar vit. B6 25mg/día. Riesgo hepatitis incrementado con la edad y consumo de alcohol. Ver interacciones. <i>Control basal y periódicos de enzimas hepáticas</i>
Rifampicina (R)	Hepatitis, trastorno GI, hemorragia, efecto SNC, hipersensibilidad, reacciones cutáneas. Pigmentación naranja fluidos orgánicos.	Náusea, vómito, dolor abdominal, abtemia, cefalea, insomnio, coluria, síntomas semejante gripe (más frecuente en tto.intern.)	Ver interacciones: numerosas e importantes. <i>Control basal y periódicos de enzimas hepáticas y plaquetas</i>
Pirazinamida (Z)	Hepatitis, reacciones cutáneas, trastorno GI, eritema, hiperuricemia, gota (raro)	Malestar estomacal, artralgias	Tratar hiperuricemia solo si el paciente tiene síntomas. <i>Control basal y periódicos de enzimas hepáticas y niveles de ácido úrico</i>
Etambutol (E)	Neuritis óptica, hiperuricemia (más raro que anterior).	Alteración en la visión y percepción color, artralgias	No recomendado en niños, excepto en TB resistente. <i>Pruebas visuales mensuales</i>
Estreptomina (S) Amikacina Kanamicina	Ototoxicidad, toxicidad renal, reacciones cutáneas. Bloqueo unión neuromuscular	Hipoacusia, disfunción vestibulares. Parestesias peribucales. Mareo	Evitar o reducir dosis en adultos > 60 años. <i>Control basal y mensual audición y función renal</i>
Quinolonas (FQ)	Malestar GI, alteraciones sistema nervioso central, reacciones cutáneas, fotosensibilidad	Anorexia, náuseas, vómitos, mareos, cefalea	Evitar en niños y embarazadas (riesgo de artropatía). Ver interacciones
Protionamida (Pt)	Hepatitis, malestar GI, alteraciones sistema nervioso central, reacciones cutáneas, hipoglucemia, neuropatía periférica	Anorexia, náuseas, vómitos, mareos, cefalea, reacciones psicóticas, depresión	Mejor tolerancia al ingerir con zumo o leche, al acostarse. Evitar en embarazo. Precaución alcoholismo. <i>Control basal y periódicos de enzimas hepáticas, glucemia, estado mental</i>
Capreomicina (Cm)	Similares a estreptomina, hipopotasemia, hipocalcemia y hipomagnesemia.	Similares a estreptomina, menor riesgo ototoxicidad.	No en embarazo y niños. <i>Control basal y mensual audición, función renal, electrolitos en sangre</i>
Ácido para-aminosalicílico (PAS)	Hepatitis, malestar GI, efecto antitiroideo, hipersensibilidad, hipopotasemia	Anorexia, náuseas, molestias abdominales, hipotiroidismo y bocio (administración prologada).	Evitar en IR, ICC. Precaución en hipertensos si se emplea la sal sódica. Disminuir dosis en intolerancia GI. <i>Control basal y periódicos de enzimas hepáticas, electrolitos, tiroxina</i>
Cicloserina (Cs)	Hepatitis, alteraciones sistema nervioso central, trastornos del comportamiento, hipersensibilidad	Irritabilidad, cefalea, temblores, convulsiones, letargia, insomnio, coma, tendencia al suicidio	No utilizar en epilepsia, trastornos mentales o alcoholismo. Precaución en IR. Vitamina B6 puede disminuir efectos SNC. <i>Control basal y periódicos de enzimas hepáticas, neurológicos y estado mental</i>
Rifabutina	Hepatitis, uveítis, malestar GI, hipersensibilidad, neutropenia, trombocitopenia, artralgia, hiperpigmentación piel.	Anorexia, náuseas, vómitos.	Reducir dosis en IR. No niños. Ver interacciones. <i>Control basal y periódicos de pruebas hematológicas, de enzimas hepáticas y oftalmológicas</i>

Anexos N° 10 Carta de solicitud de Historia clínica de tuberculosis


Gobierno Autónomo de CHUQUISACA

GOBIERNO AUTÓNOMO DE CHUQUISACA
SERVICIO DEPARTAMENTAL DE SALUD



Sucre, 10 de septiembre de 2012.
CITE JDF NRO. 280/2012

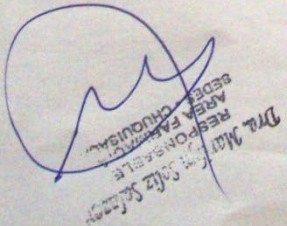
Señora:
 Dr. Rómulo Garnica
JEFE MÉDICO DISTRITO SANTA BÁRBARA SUR
 Presente.-


REF.: SOLICITUD PRÉSTAMO HISTORIAS TB.

Distinguido Doctor:

Mediante la presente, solicito a su autoridad el préstamo de Historias clínicas de TB de cada uno de los servicios de salud que componen el Distrito con el objetivo de recabar datos de Reacciones adversas a medicamentos RAFAS que hubieran presentado reacciones adversas a medicamentos de TB y puedan ser reportados en las tarjetas amarillas para su envío al Centro Nacional de Fármaco vigilancia.

No dudando de su gentil atención, saludo a usted muy atentamente.


 Dra. María José Salazar
 Responsable
 Área Farmacovigilancia
 SEDES Chuquisaca



 Recibido
 Roberto F. Armas
 Jefe de Oficina
 M.S.P. 657 C.M. Chuquisaca

SUCRE CAPITAL CONSTITUCIONAL DEL ESTADO PLURINACIONAL DE BOLIVIA

Sucre: Calle Rosendo Villa 202 esquina calle Urriolagoitia - Fax: 6912720 - Casilla N° 109
 Teléfonos: Recepción: 64-54891 / 64-54136 · Dirección: 64-54093 · Planificación: 64-55058 · RR.HH: 64-53146 · Administración: 64-53147
 Epidemiología: 64-54361 · PAI: 64-51422 · ITS/SIDA: 64-39262 · Tuberculosis: 64-40190 · Chagas: 64-53703

Anexos N° 11 Ficha de tratamiento

FICHA DE TRATAMIENTO
Anverso de la ficha



MINISTERIO DE SALUD Y DEPORTES

FICHA DE TRATAMIENTO

PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE LA TUBERCULOSIS

DATOS GENERALES

N° DE HISTORIA CLÍNICA: 423
 MUNICIPIO: EL ALTO
 ESTABLECIMIENTO: Abasco
 ORIGINADO POR: Dr. Augusto Loza
 NOMBRES Y APELLIDOS: Felisa Covales
 N° DE CÉDULA DE IDENTIDAD U.R.U.: 441159 LP
 EDAD: 50 años
 DIRECCIÓN ACTUAL DEL DOMICILIO: Calle Marco Kapac Nro. 52, EL ALTO
 DIRECCIÓN ALTERNATIVA: Chapaca "Sindicato Esceella"
 FECHA DE INICIO DEL TRATAMIENTO: 18 de mayo de 2009

TIPO DE TUBERCULOSIS

EXTRADIMENSIONAL
 ANTECEDENTE DE TRATAMIENTO
 NUEVO
 RECAÍDA*
 ABANDONO RECUPERADO
 CRÓNICO
 TRANSFERENCIA RECIBIDA*
 OTRO (ESPECIFICAR)

ESQUEMA DE TRATAMIENTO

FASE I - AUTOMATADO 2HRZE / 4RH
 FASE II - RETRATAMIENTO 2HRZE / 5HRZE / 5HRZE
 FASE III - PEDIÁTRICO 2HRZ / 4RH

ESQUEMA ESPECIAL

OTRO: _____

POSICIÓN POR KILO / PESO

1ª FASE: X + H = 2 Tab. / E = 2V 2 Tab. / 2 - 3 Tab.
 ORIGINADO POR: Dr. Augusto Loza
 2ª FASE: _____
 ORIGINADO POR: Lic. Felisa Morales
 3ª FASE: _____
 ORDENADO POR: _____

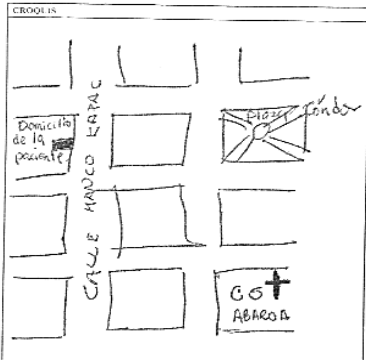
DIAGNÓSTICO

RESULTADO	1ª MUESTRA	2ª MUESTRA	3ª MUESTRA	PESO (Kg)
FECHA	08/12/09	05/14/09	05/12/09	59 Kilos
OTRO	N	N	N	

SEGUIMIENTO

MES	RESULTADO HAAR	PESO (Kg)	FECHA CONSULTA	FECHA ** RAPA
1	07/27/09			
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				

CROQUIS



En este cuadro registre la sigla de FASE y APELLIDO de la persona que observó el tratamiento con sus acciones de observador y que (X) en caso de no cumplir con la norma del tratamiento.

Mes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
Fase	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	F	F	F	F	F
Apellido	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM

* DETALLAR MES Y AÑO DEL TRATAMIENTO PREVIAMENTE EN TRANSFERENCIA RECIBIDA AÑO Y AÑO FECHA Y LUGAR DE PROCEDENCIA.
 ** ADMINISTRAR TONICIDAD ANTIABASCA

Reverso de la ficha

II FASE O FASE DE CONTINUACIÓN

En este cuadro registre la sigla de FASE y APELLIDO de la persona que observó el tratamiento con sus acciones de observador y que (X) en caso de no cumplir con la norma del tratamiento.

Mes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Fase																															
Apellido	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM	EM
Observador	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F

III FASE O FASE DE CONTINUACIÓN DEL ESQUEMA II

En este cuadro registre la sigla de FASE y APELLIDO de la persona que observó el tratamiento con sus acciones de observador y que (X) en caso de no cumplir con la norma del tratamiento.

Mes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Fase																															
Apellido																															
Observador																															

CONDICIONES DE EFECTOS

CURADO
 TRATAMIENTO TERMINADO 19 / 10 / 2009
 ABANDONO
 TRANSFERENCIA SIN CONFIRMAR

CONTACTOS

FECHA	NOMBRES Y APELLIDOS	GRADO DE PARIENTESCO	EDAD	SR	RESULTADO ÚLTIMO	POS	QUIMIO FISIOLÓGICO	OBSERVACIONES
19/05/09	Felisa Covales Apaza	Nieta	2 años				SI	
19/05/09	Rigoberto Apaza	Esposo	55 años					Sin molestias
19/05/09	Sara Apaza	Hija	50 años					Sin molestias

REGISTRAR A TODOS LOS CONTACTOS
 REGISTRAR EN OBSERVACIONES SI LOS CONTACTOS ESTÁN EN TRATAMIENTO O ANTERIORMENTE EN TRATAMIENTO Y/O FECHA DE QUIMIOPROFILAXIS
 OBSERVACIONES: Paciente con tratamiento muy irregular con 29 días de interrupción en primera fase

Anexos Nº 12 Carta de solicitud de datos sobre reacciones adversas