

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMÁN GUERRERO



**Malnutrición como factor de riesgo para reacción
adversa a fármacos antituberculosos en pacientes
con tuberculosis en el Hospital Militar Central
durante el período julio 2012 a julio 2017**

Presentado por el Bachiller:

Miguel Angel Junior Vega Arango

Tesis para para optar el título de Médico Cirujano

Asesor de tesis:

Mg. Magdiel José Manuel Gonzales Menéndez

LIMA – PERÚ

- 2018 -

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por su tiempo y constante apoyo, a mi asesor y amigos por su colaboración, paciencia y orientación.

DEDICATORIA

*Ante todo, a Dios, a mis padres por todo el cariño, esfuerzo, trabajo y sacrificio
realizado en todos estos años.*

*A mi mamá Chelo y mamá Nina dos ángeles que me guían desde el cielo la cual
me brindan la fuerza y lucidez para afrontar cada reto en mi vida.*

*A mi tía Micha, una madre, la cual siempre estuvo para apoyarme y confiar en mí
desde que tengo uso de razón,*

A mi hermana por la paciencia, cariño y momentos vividos a lo largo de mi vida.

A mi abuelo por todo el cariño incondicional y momentos felices vividos.

*A todos mis amigos con los que he compartido en estos años de mi vida, por
ultimo a todos mis maestros por guiarme en este largo camino y brindarme sus
conocimientos pues sin ellos nada de esto hubiera sido posible.*

RESUMEN

Objetivo: Demostrar que la malnutrición es factor de riesgo asociado para reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis en el Hospital Militar Central en el periodo Julio 2012 – Julio 2017.

Material y métodos: analítico, observacional, retrospectivo de casos y controles. La población seleccionada fueron pacientes con tuberculosis en tratamiento en el Hospital Militar Central Coronel Arias Schreiber en el período Julio 2012 – Julio 2017. Se tomó como muestra 61 casos, pacientes con tuberculosis en tratamiento que desarrollaron reacción adversa a fármacos antituberculosos y 122 controles, pacientes con tuberculosis en tratamiento que no desarrollaron reacción adversa a fármacos antituberculosos. La información fue recogida en el formulario de recolección de datos se analizó la magnitud de la asociación entre los factores de interés y el evento resultado mediante el OR con un intervalo de confianza al 95% y se aplicó el estadístico chi cuadrado con un nivel de significancia estadísticamente menor a 0,05.

Resultados: De los 183 pacientes, 96.2% eran varones, la edad promedio fue de 24.70, el IMC promedio fue de 21.73, se encontró como factor de riesgo para el desarrollo de reacción adversa a fármacos antituberculosos a la malnutrición :(OR = 3.901; IC: 1,982 – 7,677), a la desnutrición (OR = 3.240; IC 1.452 – 7,228) y sobrepeso (OR = 2.743; IC: 1,11 – 6,772). No existe asociación estadísticamente significativa entre edad y reacción adversa a fármacos antituberculosos.

Conclusión: Se concluye que la malnutrición, es factor de riesgo para el desarrollo de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis en tratamiento. La importancia de conocer este factor de riesgo nos permite proponer medidas que disminuyan su frecuencia y su impacto negativo en los pacientes con tuberculosis.

Palabras clave: Malnutrición; Reacción adversa a fármacos antituberculosos; Tuberculosis.

ABSTRACT

Objective: To demonstrate that malnutrition is an associated risk factor for adverse effects in antituberculous drugs in patients with tuberculosis in the Central Military Hospital in the period July 2012 – July 2017.

Material and methods: analytical, observational, retrospective of cases and controls. The selection of patients with tuberculosis at the Central Military Hospital Coronel Arias Schreiber in the period July 2012 - July 2017. We took as sample 61 cases, patients with tuberculosis in treatment who develop an adverse reaction to antituberculous drugs and 122 controls, patients with tuberculosis in treatment that do not develop an adverse reaction to antituberculous drugs. The information was collected in the data collection form

The magnitude of the relationship between the factors of interest and the event was analyzed with the 95% confidence interval and the minor statistical stage with a level of statistical significance less than 0.05.

Results: Of the 183 patients, 96.2% were male, the average age was 24.70, the average BMI was 21.73, and malnutrition was found to be a risk factor for the development of an adverse reaction to antituberculosis drugs: (OR = 3.901, CI: 1.982 - 7.677), malnutrition (OR = 3.240, CI 1.452 - 7.228) and overweight (OR = 2.743, CI: 1.11 - 6.772). There is no statistically significant association between age and adverse reaction to antituberculous drugs.

Conclusion: It is concluded that malnutrition is a risk factor for the development of adverse reactions to antituberculous drugs in patients with tuberculosis under treatment. The importance of knowing this risk factor allows us to propose measures that decrease its frequency and its negative impact on patients with tuberculosis.

Key words: Malnutrition; Adverse reaction to antituberculosis drugs; Tuberculosis.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es un grave problema de salud pública de morbilidad importante a nivel mundial. Según el Instituto nacional de estadística e informática (INEI) se estima que alrededor de 120,000 nuevos casos con tuberculosis han sido notificados, debido a su alta prevalencia en nuestro medio es una prioridad sanitaria para así poder identificarlas, brindar un correcto tratamiento y seguimiento.

Múltiples investigaciones han estudiado los factores asociados a desencadenar la tuberculosis y una mala adherencia al tratamiento a lo largo de estos últimos años, entre ellos se han descrito como factores de riesgo la exposición al alcohol, desnutrición, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipoalbuminemia, infección por Virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH) y hepatitis virales B y C.

Como es sabido, en nuestro medio el desequilibrio alimentario es una constante. Según el Ministerio de salud (MINSa) estima que el 17.7% de la población en el país presenta desnutrición; la prevalencia de sobrepeso en adultos es de 44.7% y obesidad 23% a nivel nacional, cifras que llevan a implementar políticas de salud pública efectivas con el objetivo de disminuir los indicadores de riesgo para la salud.

La malnutrición por tanto es uno de los grandes problemas de salud pública la cual incrementa el riesgo a desarrollar enfermedades, entre ellas la tuberculosis y desencadena una mala adherencia al tratamiento de esta provocando reacciones adversas farmacológicas.

Debido a los problemas que produce y a la carencia de estudios sobre este tema, han motivado la necesidad de investigar a la malnutrición como factor de riesgo asociado a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis en el Hospital Militar Central Coronel Arias Schreiber, con el fin de tomar medidas preventivas promocionales y beneficiando así la salud de la población.

El presente estudio está dividido en las siguientes partes: Capítulo I: Problema de investigación, capítulo II: Marco Teórico, capítulo III: Hipótesis, capítulo IV: Metodología, capítulo V: Resultados y Discusión, Conclusiones y Recomendaciones.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	2
RESUMEN.....	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN.....	6
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	9
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	10
1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	10
1.4. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA: LINEA DE INVESTIGACIÓN	11
1.5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	12
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	13
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	13
2.2. BASES TEÓRICAS.....	14
2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES.....	16
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	18
3.1. HIPÓTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS.....	18
3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN	18
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	19
4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	19
4.2. POBLACIÓN, MUESTRA Y UNIDAD DE ANÁLISIS	20
4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	22
4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	22
4.5. PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR ASPECTOS ÉTICOS EN LA INVESTIGACIÓN CON SERES HUMANOS.....	22
4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	22
CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	24
5.1. RESULTADOS.....	24
5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	36
CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	41
CONCLUSIONES	41
RECOMENDACIONES	41
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
ANEXOS.....	48

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente se cuenta con limitados datos estadísticos mundiales sobre malnutrición como factor de riesgo para reacciones adversas a fármacos antituberculosos. En el ámbito internacional, se realizó un estudio en India, titulado: *Undernutrition & tuberculosis in india: Situation analysis & the way forward* en donde encontraron que la desnutrición aumenta el riesgo de toxicidad de los fármacos antituberculosos y que los pacientes subnutridos tienen mayor riesgo de la hepatotoxicidad, que es un efecto secundario importante.¹ En el escenario latinoamericano un estudio realizado en Bolivia encontró a la desnutrición como un factor de riesgo siendo identificado en la triada alcoholismo – anemia – desnutrición como uno de los grupos de riesgo más significativos para el desarrollo de RAFA en pacientes con tratamiento antituberculoso teniendo como evolución de la RAFA: que se recuperaron 75%, se hospitalizaron 56% y fallecieron 15%.²

Sin embargo el estudio “Factors Associated with Anti-Tuberculosis Medication Adverse Effects” realizado en Perú en el año 2011, tuvo como objetivo de reconocer la influencia de factores de riesgo respecto a la aparición de reacciones adversas a fármacos antituberculosos, por medio de un estudio de casos y controles retrospectivo en el que se incluyeron a 720 pacientes; de los cuales 144 presentaron reacción adversa a fármacos; identificando como factores de riesgo a la presencia de edad avanzada, anemia y malnutrición, esta última se encontró que la frecuencia de malnutrición en el grupo de casos fue de 43% mientras que en el grupo de controles fue de solo 33%.³ Además, en otro estudio peruano, realizado en San Juan de Miraflores, Lima titulado “Factores asociados a supervivencia en pacientes con tuberculosis en Lima, Perú” en su población de estudio contemplaron como criterio un IMC menor a 18, teniendo como resultado que la desnutrición aumenta el riesgo de morbi-mortalidad por cualquier

enfermedad, especialmente por TBC; así como a nivel poblacional la malnutrición se asocia a una mayor incidencia y severidad de la enfermedad.⁴

En un país en vías de desarrollo como el nuestro, con una alta incidencia de malnutrición centrada en las zonas de mayor pobreza, pone en riesgo a la comunidad, haciendo probable la diseminación de la enfermedad, con los nuevos riesgos que acarrea, tal como la multi-resistencia.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Es la malnutrición un factor asociado a reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis pulmonar en el Hospital Militar Central?

1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Al ser la tuberculosis un problema de salud pública de morbilidad importante a nivel mundial y debido a su alta prevalencia en nuestro medio por lo que es una prioridad sanitaria se plantea la necesidad de identificar la asociación entre toda condición de riesgo relacionada a la aparición de eventos adversos en esta población de pacientes. Actualmente diversos estudios han demostrado que dentro de los principales factores de riesgo para reacciones adversas a tratamiento antituberculoso se encuentran la presencia de edad avanzada, anemia, malnutrición siendo este último un factor poco estudiado en nuestro medio.

En vista que esta enfermedad acarrea gran impacto económico, el estado intenta evaluar desde una perspectiva de la calidad del gasto (o inversión), clasificando los costos por su mayor o menor impacto económico e impacto en el control de la enfermedad. Dentro de las causas de mayor impacto se encuentran los costos asignados a programas que están específicamente dirigidos a mujeres, hombres,

niños y niñas con la enfermedad, tales como programas en salud para diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis y tratamiento de sus complicaciones, por este último motivo es que realizar un estudio en base a factores de riesgo que establezcan complicaciones en cuanto al tratamiento es de vital importancia para así reducir el gasto económico que implica esta enfermedad.

Por tal motivo es importante establecer una estrategia que permita seleccionar a aquellos individuos que presenten factores de riesgo para que así se les dé un seguimiento minucioso y brindarles una estrategia de vigilancia oportuna con el objetivo de obtener una mejor adherencia terapéutica y por ende un menor grado de resistencia bacteriana y así mismo un mayor control de esta enfermedad y su morbilidad asociada; siendo la malnutrición una comorbilidad observada con frecuencia en este grupo de pacientes, se cree necesaria valorar su influencia respecto al riesgo de aparición de reacciones adversas a fármacos, tomando en cuenta que no se ha identificado estudios similares en nuestro medio es que se plantea realizar la presente investigación.

1.4. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA: LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

La línea de investigación del presente trabajo es medicina interna y se considera como el tipo II en el marco de los tipos genéricos de investigación para la salud. Respecto a las prioridades de la facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma INICIB (Instituto de Investigación de Ciencias Biomédicas), la matriz o eje de investigación está relacionado con las enfermedades socioculturales y reacciones no deseadas al tratamiento.

El lugar de ejecución del presente trabajo de investigación fue el servicio de medicina interna – Programa TBC del “Hospital Militar Central” (HMC) ubicado en la Av Pershing S/N Jesús María, Lima.

1.5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVO GENERAL

Demostrar que la malnutrición es factor de riesgo asociado para reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis en el Hospital Militar Central.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Demostrar que la desnutrición según índice de masa corporal (IMC) se asocia a pacientes con reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis.
2. Demostrar que el sobrepeso y obesidad según índice de masa corporal (IMC) se asocia a pacientes con reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis.
3. Precisar la frecuencia de malnutrición en pacientes que presentan y que no presentan reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Chung K, et al (Perú, 2011); desarrollaron un estudio de casos y controles retrospectivo con el objetivo de reconocer la influencia de factores de riesgo respecto a la aparición de reacciones adversas a fármacos antituberculosos, en el que se incluyeron a 720 pacientes; de los cuales 144 presentaron reacción adversa a fármacos; identificando como factores de riesgo a la presencia de edad avanzada (OR = 3.93; 95%CI: 1.65–9.35), malnutrición (OR = 2.13; 95%CI: 1.17–3.89) y anemia (OR = 2.10; IC95%: 1.13–3.92); respecto a esta última se encontró que la frecuencia de anemia en el grupo de casos fue de 31% mientras que en el grupo de controles fue de solo 17%.³

Oliveira M, et al (Brazil, 2014); llevaron a cabo una investigación con el objetivo de describir la frecuencia de anemia y los niveles de hemoglobina en pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, por medio de un estudio seccional transversal en el que se incluyeron a 166 pacientes de los cuales el 76% fueron varones; observando que la prevalencia de anemia fue de 75% siendo la principal causa la anemia por enfermedad crónica y en segunda instancia la anemia por déficit de hierro; los factores asociados a anemia fueron: bajo índice de masa corporal ($p < 0.05$) y género masculino ($p < 0.05$).⁵

Shakya , et al (Nepal,2004) llevaron a cabo una investigación con el objetivo de Determinar la incidencia de hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos en una población urbana nepalesa y evaluar los factores de riesgo a través de un análisis prospectivo de cohorte en la cual se incluye 50 pacientes diagnosticados con infección tuberculosa activa con función hepática normal, se encontró con mayor frecuencia hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos en pacientes más jóvenes (6% vs 2%, $p = 0,368$, OR 2,75). El sexo femenino también fue un riesgo mayor ($p = 0,219$, OR 4,2) asimismo se encontró que 35 pacientes tuvieron un IMC < 20 y dentro de estos 3 (8,6%) realizaron hepatotoxicidad.⁶

2.2. BASES TEÓRICAS

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad transmisible, cuyo agente etiológico es el *Mycobacterium tuberculosis*, el cual es un bacilo aerobio estricto, inmóvil, no esporulado, no capsulado; resiste el frío, la congelación y la desecación; muy sensible a la luz solar, al calor; intracelular, con una membrana de lípidos que le confiere ácido alcohol resistencia, tiene una multiplicación lenta, se puede cultivar en medio de Löwenstein-Jensen: tarda de 20-45 días como media. El principal reservorio es el hombre, tanto el enfermo como el sano infectado.^{7,8,9} La transmisión por vía aérea (de persona a persona) es la más importante; el riesgo de contagio es directamente proporcional al tiempo de exposición y a la concentración de microorganismos en el aire. La infección se adquiere por inhalación de bacilos tuberculosos contenidos en pequeñas partículas suspendidas en el aire o movilizadas con el polvo de 1 a 5 micras, aerosolizadas con la tos.^{10,11}

En la actualidad es, además de un problema, una seria amenaza, dado que el bacilo de Koch, luego de su exposición a medicamentos ha ido mutando en el tiempo, ocasionando la aparición de la tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR), y la tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR) que ha complicado el panorama epidemiológico –en un contexto de fondo- en el que las determinantes sociales y económicas han empeorado en los países con altos niveles de pobreza.^{12,13,14} La infección de tuberculosis es una condición especial por las características del patógeno tales como: crecimiento lento, pared rica en lípidos, localización tanto extracelular como intracelular y múltiples mecanismos de resistencia; ello obliga a suministrar siempre un tratamiento combinado que incluya medicamentos potencialmente hepatotóxicos: que se administran diaria o intermitentemente por varios meses.^{3,15}

Los fármacos antituberculosos pueden producir con frecuencia efectos secundarios, en ocasiones potencialmente graves, que es necesario conocer

antes de instaurar un tratamiento, y monitorizar durante el mismo. La frecuencia y el tipo de efectos adversos publicados son variables en función de cómo se define su presencia, de la población estudiada y del tipo de estudios.^{16,17,18} La frecuencia de aparición de reacciones adversas asociadas al tratamiento para tuberculosis pulmonar oscila entre 40% en un estudio de Hong Kong hasta 70% en Turquía y 73.3%. En general aparecen en los pacientes con mejor adherencia y afectan discretamente el resultado terapéutico. En un estudio multicéntrico en Estonia, Letonia, Perú, Filipinas y Rusia; 2.1% de los pacientes suspendieron totalmente el tratamiento mientras que un 30% requirió quitar la droga sospechosa de causarlas.^{19,20}

Filiar la reacción adversa a un fármaco específico se complica por la utilización simultánea de tres o cuatro fármacos que pueden tener los mismos efectos secundarios. En general se acepta en los artículos una asociación temporal entre el tratamiento y la aparición del efecto adverso.^{21,22,23} La presencia de hepatotoxicidad es el efecto adverso más preocupante por su potencial morbimortalidad si no es reconocida y si no se suspende el tratamiento, pero son más frecuentes otros efectos adversos que por su menor morbilidad están poco descritos en la literatura.^{24,25} Se ha establecido como parámetro de toxicidad hepática un incremento mayor de tres veces en el límite superior de lo normal para las aminotransferasas, acompañado de un nivel de fosfatasa alcalina mayor de dos veces el límite superior normal, sin síntomas, o una elevación de las aminotransferasas mayor de cinco veces el límite superior de lo normal, o un nivel de bilirrubina total mayor de dos veces su límite superior normal.^{26,27}

Diferentes factores como la raza, la edad y el sexo incrementan la susceptibilidad al desarrollo de lesión hepática por medicamentos antituberculosos. Por otro lado, se han descrito como factores de riesgo algunas comorbilidades: exposición a alcohol, desnutrición, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipoalbuminemia, infección por VIH y hepatitis virales B y C^{1,28,29,}

Múltiples estudios revelan que la desnutrición tiene efecto en la acción de los fármacos antituberculosos; se ha demostrado que los pacientes subnutridos tienen una biodisponibilidad deficiente de fármacos clave como la rifampicina, lo que puede contribuir al fracaso del tratamiento y al desarrollo de resistencia a múltiples fármacos.¹ Además, se ha descrito que una dieta baja en proteínas (mala nutrición) está relacionada con los cambios en la función inmune mediada por células T, aumentando la susceptibilidad a la infección y enfermedades de M. tuberculosis.³⁰ Por último los pacientes subnutridos tienen un mayor riesgo de hepatotoxicidad, que es un efecto secundario importante de la terapia de TB y puede contribuir al incumplimiento de esta.

2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

- **Reacción adversa a fármacos antituberculosos**: Se define como cualquier respuesta nociva y no deseada de un fármaco, a dosis utilizadas, en seres humanos, para profilaxis, diagnóstico o tratamiento. Generalmente son de mínima repercusión, pero a veces pueden revestir gravedad e incluso poner en riesgo la vida del paciente. Las reacciones adversas pueden ser de tipo I o dosis dependiente y de tipo II o idiosincráticas. En TBC, la mayor cantidad de reacciones adversas se produce dentro del primer mes de iniciado el tratamiento, lo que hace necesario una mayor vigilancia del paciente durante ese periodo.³¹
- **Malnutrición**: Según la OMS se define como las carencias, los excesos o los desequilibrios de la ingesta de energía y/o nutrientes de una persona. El término malnutrición abarca dos grupos amplios de afecciones. Uno es el cual contiene un IMC<18.5 la cual es definido como desnutrición y el otro el que contiene un IMC>25 la cual abarca al sobrepeso y obesidad.³²

- **Desnutrición:** Según la OMS se define como la carencia de la ingesta de energía y/o nutrientes de una persona. El termino desnutrición contiene un IMC <18.5, que comprende el retraso del crecimiento (estatura inferior a la que corresponde a la edad), la emaciación (peso inferior al que corresponde a la estatura), la insuficiencia ponderal (peso inferior al que corresponde a la edad) y las carencias o insuficiencias de micronutrientes (falta de vitaminas y minerales importantes).³²
- **Sobrepeso:** Según la OMS se define como el exceso de energía y/o nutrientes de una persona. El termino sobrepeso contiene IMC>25 y <30.³²
- **Obesidad:** Según la OMS se define como el exceso de energía y/o nutrientes de una persona. El termino obesidad contiene IMC>=30.³²
- **Edad:** Agrupación de edades para su clasificación de etapa de vida, registradas hasta el día de tomada la muestra.
- **Sexo:** Condición orgánica masculina o femenina que esté registrado en la historia clínica.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. HIPÓTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS

Hipótesis General:

La malnutrición es factor de riesgo asociado para reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis en el Hospital Militar Central.

Hipótesis específicas:

- 1 La desnutrición según índice de masa corporal (IMC) se asocia a pacientes con reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis.
- 2 El sobrepeso y obesidad según índice de masa corporal (IMC) se asocia a pacientes con reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis.

3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN

- Reacción adversa a fármacos antituberculosos
- Malnutrición
- Índice de Masa Corporal (IMC)
- Sexo
- Edad

Los indicadores de las variables se revisan en la operacionalización de las variables: Anexos

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

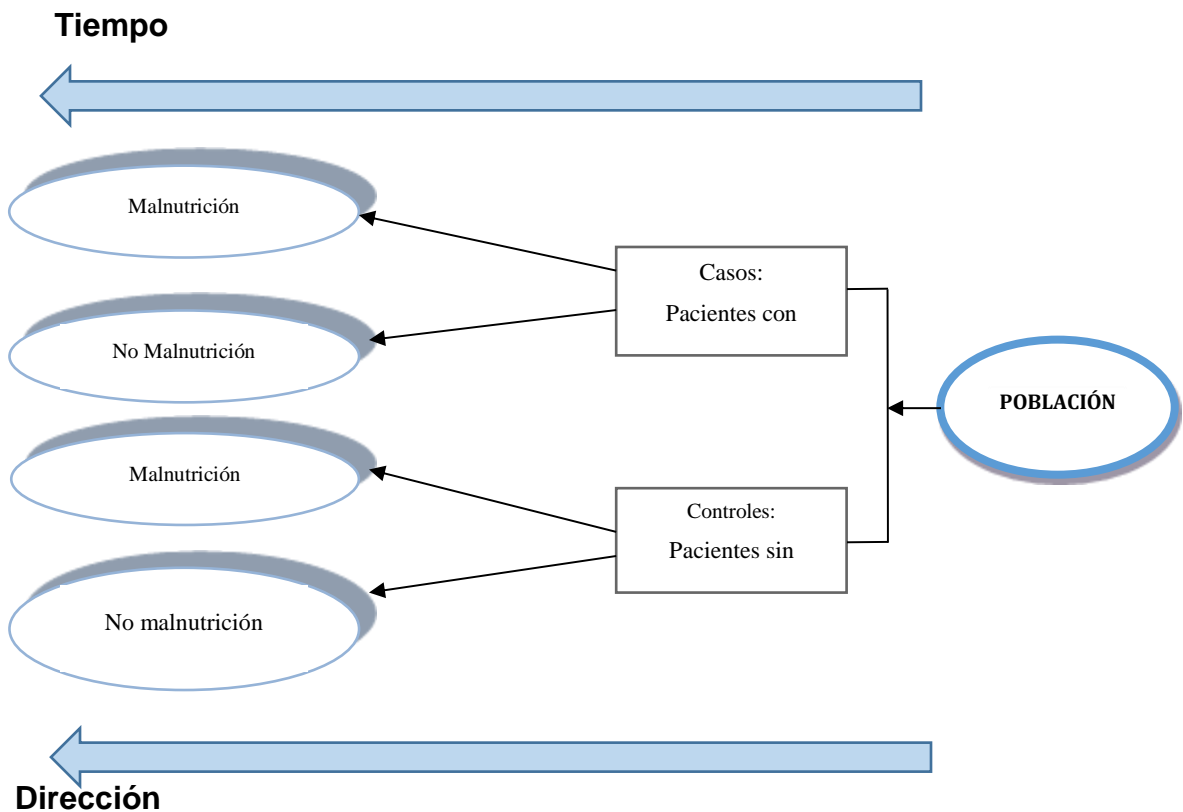
4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Tipo de estudio

El presente estudio es analítico, observacional, retrospectivo de casos y controles.

Diseño de la investigación

Es retrospectivo, debido a que tomara datos de años anteriores (2012-2017); Observacional porque no presentara intervención o no se manipulara variables; analítico, ya que demuestra una asociación entre factores de riesgo (IMC) y el efecto de RAFA en pacientes con tuberculosis; casos y controles, ya que los sujetos se seleccionan en función de que tengan o no determinada enfermedad como es la tuberculosis o en general un determinado efecto como la malnutrición.



4.2. POBLACIÓN, MUESTRA Y UNIDAD DE ANÁLISIS

La población de estudio lo constituyen el total de pacientes ingresados al programa de Control de Tuberculosis del Hospital Militar Central durante el período Julio 2012 – Julio 2017.

La muestra se conformó por 183 pacientes con tuberculosis en tratamiento, de los cuales se seleccionó como casos a 61 pacientes con tuberculosis en tratamiento que desarrollaron reacción adversa farmacológica antituberculosa, y como controles 122 pacientes con tuberculosis en tratamiento que no desarrollaron reacción adversa farmacológica antituberculosa, teniendo una relación 1:2. Durante el periodo comprendido entre julio 2012 a julio 2017 en el Hospital Militar Central.

Se usó la siguiente formula la cual está diseñada para estudios casos controles, con la ayuda de la calculadora de tamaño muestral, se precisan 61 casos y 122 controles para detectar un odds ratio mínimo de 2.5 con un nivel de confianza de 0.95.

NÚMERO DE CASOS Y CONTROLES DIFERENTES	
FRECUENCIA DE EXPOSICIÓN ENTRE LOS CONTROLES	0.29
ODSS RATIO PREVISTO	2.5
NIVEL DE CONFIANZA	0.95
PODER ESTADÍSTICO	0.8
FRECUENCIA DE EXPOSICIÓN ESTIMADA ENTRE LOS CASOS	0.51
NÚMERO DE CONTROLES POR CASO	2
VALLOR Z PARA ALFA	1.96
VALOR Z PARA BETA	0.84
VALOR P	0.40
NÚMERO DE CASOS EN LA MUESTRA	61
NÚMERO DE CONTROLES EN LA MUESTRA	122

La unidad de análisis son los pacientes diagnosticados de tuberculosis e ingresados al Programa de Control de Tuberculosis para inicio de tratamiento específico durante los meses de julio 2012 a julio 2017 en el Hospital Militar Central y que cumplan con los criterios de selección.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE SUJETOS DE ESTUDIO

Criterios de Inclusión

Casos:

Pacientes con tuberculosis en tratamiento que desarrollaron reacción adversa a fármacos antituberculosos; mayores de 18 años; de ambos sexos; en cuyas historias clínicas se puedan identificar las variables de interés.

Controles:

Pacientes con tuberculosis en tratamiento que no desarrollaron reacción adversa a fármacos antituberculosos; mayores de 18 años; de ambos sexos; en cuyas historias clínicas se puedan identificar las variables de interés.

Criterios de Exclusión (Casos y controles)

Pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar multidrogoresistente; con hepatopatía crónica; en tratamiento con fármacos con riesgo de hepatotoxicidad además de las drogas antituberculosas.

4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

En ANEXO 3.

4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La técnica usada fue la revisión documental de las Historias Clínicas de los pacientes con tuberculosis que acudieron en el periodo del estudio, con previo consentimiento del Director del Hospital Militar Central.

Se usó una ficha de datos que recolectó datos conteniendo los indicadores de las variables que permitió recolectar la información necesaria, para dar la respuesta al problema y objetivos planteados, (Anexo 2).

4.5. PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR ASPECTOS ÉTICOS EN LA INVESTIGACIÓN CON SERES HUMANOS

Por la naturaleza de estudio no se requirió consentimiento informado alguno. Se solicitó las autorizaciones respectivas en el Departamento de Apoyo a la Docencia Capacitación e Investigación (DADCI), Servicio de Neumología y la Oficina del Programa de Control de la Tuberculosis del Hospital Militar Central Coronel Arias Schreiber para la realización del estudio y acceso a las historias clínicas. Se obtuvo la autorización y aprobación del hospital para la realización de investigación con Registro de Referencia N ° 1284.

4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

El registro de datos que están consignados en hojas de recolección y procesados utilizando el paquete estadístico IBM SPSS Versión 25.0, los que luego fueron presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como gráficos de relevancia.

Estadística Descriptiva:

Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias para las variables cualitativas.

Estadística Analítica:

El análisis estadístico de los resultados obtenidos para determinar la intensidad de asociación entre las variables dependientes e independientes fue la estimación del riesgo mediante Odds Ratio (OR). Se utilizó un nivel de confianza de 95%.

Estadígrafo propio del estudio:

Se obtuvo el OR para IMC en cuanto a su asociación con la presencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos, si este fue mayor de 1 se realizará el cálculo del intervalo de confianza al 95%.

		Reacción adversa a fármacos antituberculosos	
		SI	NO
Malnutrición	Si	A	B
	No	C	D

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. RESULTADOS

Tabla N°1. Frecuencia de RAFA en pacientes con tuberculosis en tratamiento del HMC, Julio 2012 – Julio 2017.

RAFA	Frecuencia	Porcentaje (%)
No	122	66,7
Si	61	33,3
Total	183	100,0

Fuente: Historias clínicas del programa de TBC- HMC.

El total de pacientes con tuberculosis en tratamiento fue de 183 del cual la frecuencia de reacción adversa a fármacos antituberculosos (RAFA) fue de 33,3% (61 pacientes), mientras que 66,7% (122) no lo presentaron.

Tabla N°2. Estadísticos descriptivos de edad de los pacientes con tuberculosis en tratamiento del HMC, Julio 2012 – Julio 2017.

Edad	
Media	24,70
Mediana	21,00
Moda	19
Desv. Desviación	8,230
Mínimo	18
Máximo	54

Fuente: Historias clínicas del programa de TBC- HMC.

La edad promedio encontrada en pacientes con tuberculosis en tratamiento fue de 24.70 y la edad más frecuente fue de 19 años, con un mínimo de 18 años y máximo de 54 años.

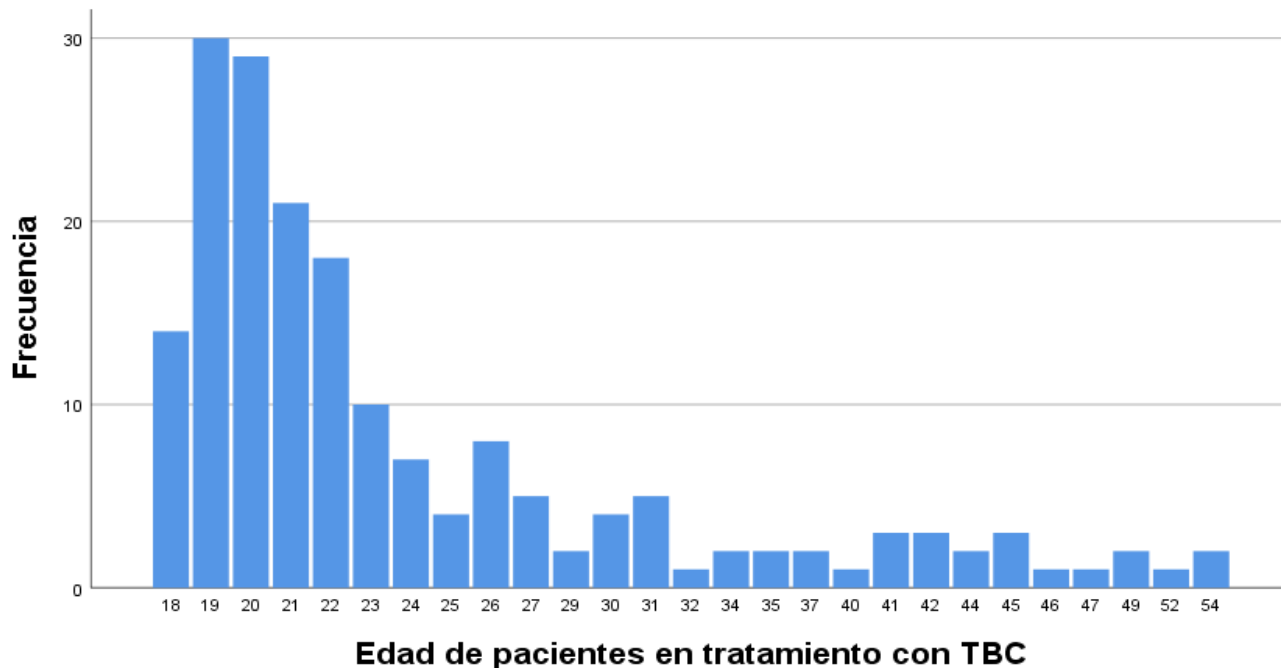


Gráfico N°1. Distribución de frecuencias según edad de pacientes con tuberculosis en tratamiento del HMC, Julio 2012 – Julio 2017.

Tabla N°3. Análisis descriptivo de la edad según grupo caso control de los pacientes con tuberculosis en tratamiento del HMC, Julio 2012 – Julio 2017.

	N °	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación
Edad Casos	122	18	54	24,74	8,433
Edad Controles	61	18	49	24,62	7,876

Fuente: Historias clínicas del programa de TBC- HMC.

La edad media del grupo de casos fue de 24.74 años con un mínimo de 18 años y máximo de 54 mientras del grupo de control la edad media fue 24.62 años con un mínimo de 18 años y máximo de 49 años.

Tabla N°4. Análisis descriptivo de la edad agrupada de los pacientes con tuberculosis en tratamiento del HMC, Julio 2012 – Julio 2017.

	Frecuencia	Porcentaje
Adulto Joven	148	80,9
Adulto	35	19,1
Total	183	100,0

Fuente: Historias clínicas del programa de TBC- HMC.

Se observa que el mayor número de pacientes abarcó al grupo etario de adulto joven (18-29años) con un 80,9%(148) mientras que 19,1% (35) abarcó el grupo de adulto (>=30 años).

Tabla N° 5: Edad agrupada como factor de riesgo asociado a RAFA en pacientes con tuberculosis en tratamiento del HMC, Julio 2012 – Julio 2017.

Edad Agrupada	RAFA				p valor	OR	IC 95%
	Si		No				
	n	%	n	%			
Adulto joven	50	82.0	98	80.3	0.71	0.89	0.40-1.98
Adulto	11	18.0	24	19.7			

Fuente: Historias clínicas del programa de TBC- HMC.

Del total de la muestra se obtuvieron, 61 pacientes con tuberculosis en tratamiento que presentaron RAFA (casos) de los cuales 50 (82.0%) se encontraron en el grupo de adulto joven (18 – 29años), mientras que 11 (18.0%) se encontró en el grupo de

adulto (≥ 30 años). A su vez 122 pacientes con tuberculosis en tratamiento no presentaron RAFA (controles) de los cuales 98 (80.3%) fueron adultos jóvenes, mientras que 24 (19,7%) fueron adultos.

Se encontró que la significación asintónica (bilateral) es $>0,05$, siendo esta 0,71, así mismo se observa que el valor del OR es 0.89 con un IC 95% (0.40- 1.98).

Por lo que se infiere que no existe asociación entre grupo etario y reacción adversa a fármacos antituberculosos.

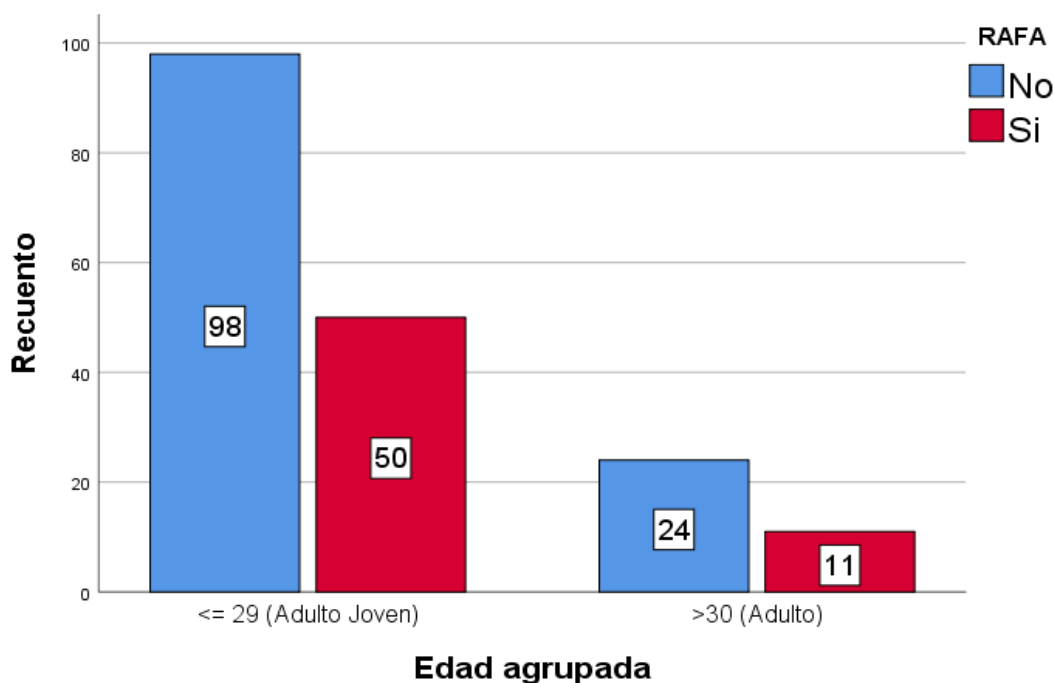


Gráfico N°2. Distribución de por edad agrupada de pacientes con tuberculosis en tratamiento del HMC, Julio 2012 – Julio 2017.

Tabla N°6. Análisis descriptivo del sexo en pacientes con tuberculosis en tratamiento del HMC, Julio 2012 – Julio 2017

	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	176	96,2
Femenino	7	3,8
Total	183	100,0

Fuente: Historias clínicas del programa de TBC- HMC.

Se encontró que el sexo que predominó fue el masculino con un 96,2% (176) mientras que el sexo femenino abarcó un 3,8% (7).

Tabla N°7. Análisis descriptivo de variable IMC de los pacientes con tuberculosis en tratamiento del HMC, Julio 2012 – Julio 2017.

IMC	
Media	21,738
Mediana	21,800
Moda	18,3
Desv. Desviación	3,1498
Mínimo	15,8
Máximo	33,1

Fuente: Historias clínicas del programa de TBC- HMC.

El Índice de Masa Corporal (IMC) promedio encontrado en pacientes con tuberculosis en tratamiento fue de 21,738 y el IMC más frecuente fue de 18,3 con un mínimo de 15,8 y un máximo de 33,1.

Tabla N°8. Análisis descriptivo de variable IMC según casos y controles de los pacientes con tuberculosis en tratamiento del HMC, Julio 2012 – Julio 2017.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación
IMC Controles	122	15,8	33,1	21,93	2,9546
IMC Casos	61	15,9	31,2	21,34	3,5014

Fuente: Historias clínicas del programa de TBC- HMC.

El IMC media del grupo de casos fue de 21,34 con un mínimo de 15,9 y máximo de 31,2 mientras que del grupo de control la edad media fue 21,93 con un mínimo de 15,8 y máximo de 33,1.

Tabla N°9. Frecuencia de malnutrición en pacientes con tuberculosis en tratamiento del HMC, Julio 2012 – Julio 2017

Malnutrición	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	131	71,6	71,6	71,6
Si	52	28,4	28,4	100,0
Total	183	100,0	100,0	

Fuente: Historias clínicas del programa de TBC- HMC.

Se observa que el mayor número de pacientes con tuberculosis en tratamiento se encuentran en el grupo que no presentaron malnutrición con un 71,6% (131) mientras que el grupo de pacientes con tuberculosis que presentaron malnutrición se encuentran con 28,4%(52).

Tabla N°10. Análisis descriptivo de IMC en pacientes con tuberculosis en tratamiento del HMC, Julio 2012 – Julio 2017.

	Frecuencia	Porcentaje
Desnutrido	30	16,4
Eutrófico	131	71,6
Sobrepeso/ Obesidad	22	12,0
Total	183	100,0

Fuente: Historias clínicas del programa de TBC- HMC.

Se observa que el mayor número de pacientes con tuberculosis en tratamiento se encuentra en el grupo de eutróficos con un 71,6%(131), luego se encuentra el grupo de desnutridos con un 16,4% (30), mientras que los pacientes con tuberculosis en tratamiento con sobrepeso y obesidad se encuentran con un 12% (22).

Tabla N°11. Malnutrición como factor de riesgo asociado a RAFA en pacientes con tuberculosis en tratamiento del HMC, Julio 2012 – Julio 2017.

Malnutrición	RAFA				p valor	OR	IC 95%
	Si		No				
	n	%	n	%			
Si	29	47.5	23	18.9	0.00	3.90	1.98-7.68
No	32	52.5	99	81.1			

Fuente: Historias clínicas del programa de TBC- HMC.

Del total de la muestra se obtuvieron, 61 pacientes con tuberculosis en tratamiento que presentaron RAFA (casos) de los cuales 29 (47.5%) estuvieron expuestos a malnutrición, mientras que 32 (52.5%) no lo estuvieron. A su vez 122 pacientes con tuberculosis en tratamiento no presentaron RAFA (controles) de los cuales 23 (18.9%) sí estuvieron expuestos a malnutrición, mientras 99 (81.1%) no lo estuvieron.

Los presentes resultados con el margen inferior del intervalo de confianza mayor que la unidad, y un $p < 0.05$, siendo esta 0.00, nos permite afirmar que dicha probabilidad es estadísticamente significativa, permitiéndonos a su vez rechazar la hipótesis nula, la cual nos indica que la malnutrición es un factor de riesgo para desarrollar reacción adversa farmacológica antituberculosa.

Por ende, se infiere que una persona malnutrida con tuberculosis en tratamiento tiene 3.90 veces más riesgo de desarrollar RAFA que una persona con tuberculosis sin malnutrición.

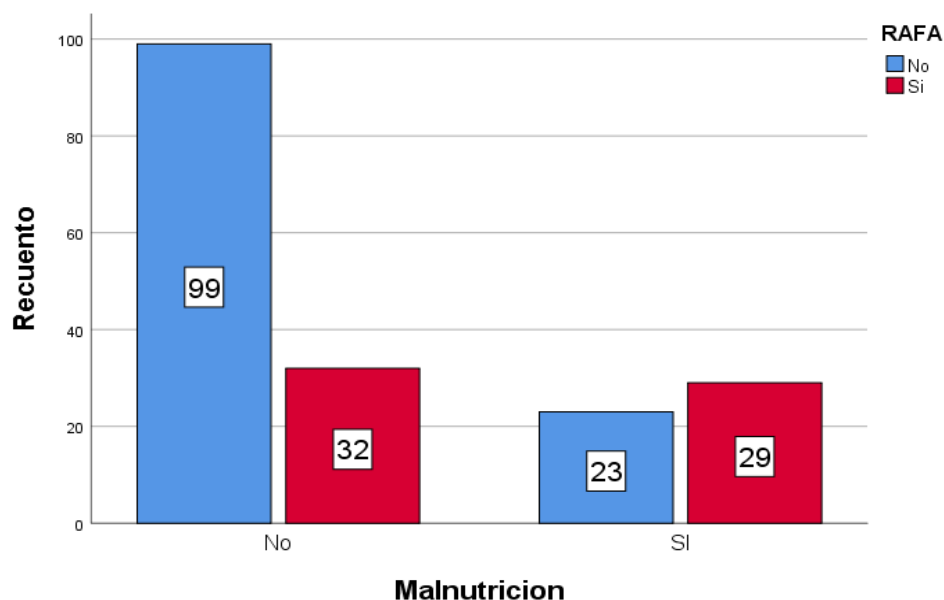


Gráfico N°3. Distribución de pacientes malnutridos con tuberculosis en tratamiento que hicieron RAFA en el HMC, Julio 2012 – Julio 2017.

Tabla N°12. Desnutrición como factor de riesgo asociado a RAFA en pacientes con tuberculosis en tratamiento del HMC, Julio 2012 – Julio 2017.

Desnutrición	RAFA				p valor	OR	IC 95%
	Si		No				
	N	%	n	%			
Si	17	27.9	13	10.7	0,003	3,24	1.45-7.22
No	44	72.1	109	89.3			

Fuente: Historias clínicas del programa de TBC- HMC.

Del total de la muestra se obtuvieron, 61 pacientes con tuberculosis en tratamiento que presentaron RAFA (casos) de los cuales 17 (27.9%) estuvieron expuestos a desnutrición, mientras que 44 (72.1%) no lo estuvieron. A su vez 122 pacientes con tuberculosis en tratamiento no presentaron RAFA (controles) de los cuales 13 (10.7%) sí estuvieron expuestos a desnutrición, mientras 109 (89.3%) no lo estuvieron.

Los presentes resultados con el margen inferior del intervalo de confianza mayor que la unidad, y un $p < 0.05$, siendo esta 0.003, nos permite afirmar que dicha probabilidad es estadísticamente significativa, permitiéndonos a su vez rechazar la hipótesis nula, la cual nos indica que la desnutrición es un factor de riesgo para desarrollar reacción adversa farmacológica antituberculosa.

Por ende, se infiere que una persona con tuberculosis y desnutrición en tratamiento tiene 3.24 veces más riesgo de desarrollar RAFA que una persona con tuberculosis sin desnutrición.

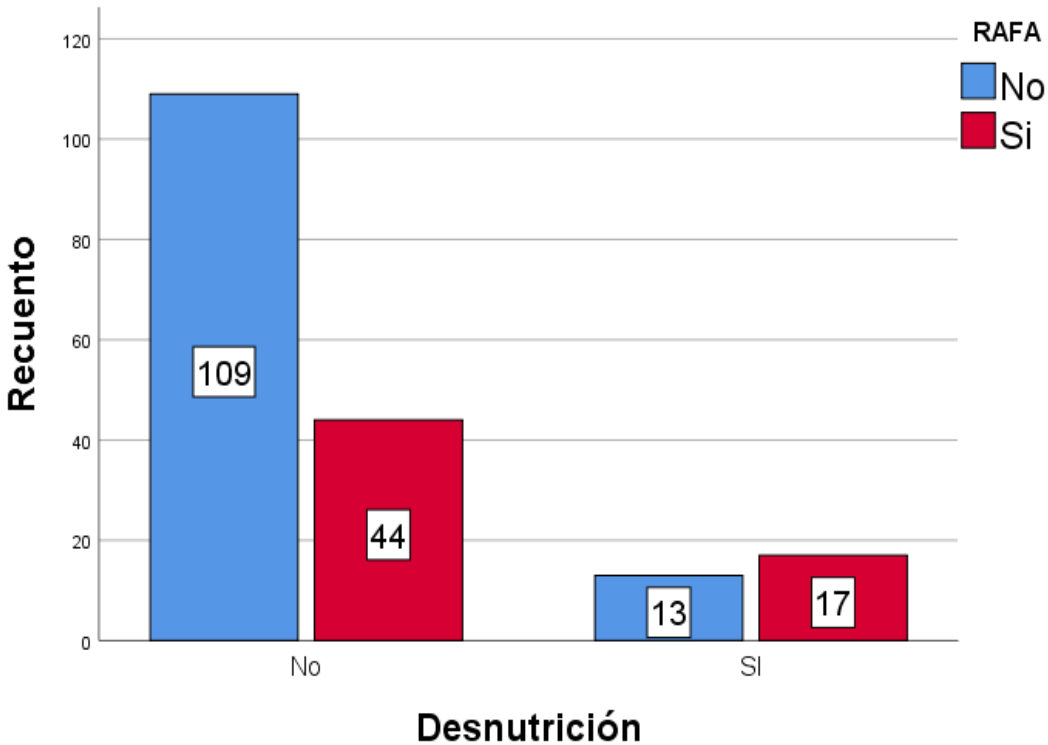


Gráfico N°4. Distribución de pacientes desnutridos con tuberculosis en tratamiento que hicieron RAFA en el HMC, Julio 2012 – Julio 2017.

Tabla N°13. Sobrepeso u obesidad como factor de riesgo asociado a RAFA en pacientes con tuberculosis en tratamiento del HMC, Julio 2012 – Julio 2017.

Sobrepeso u obesidad	RAFA				p valor	OR	IC 95%
	Si		No				
	n	%	n	%			
Si	12	19.7	10	8.2	0,024	2,74	1.11-6.77
No	49	80.3	112	91.8			

Fuente: Historias clínicas del programa de TBC- HMC.

Del total de la muestra se obtuvieron, 61 pacientes con tuberculosis en tratamiento que presentaron RAFA (casos) de los cuales 12 (19.7%) estuvieron expuestos a sobrepeso u obesidad, mientras que 49 (80.3%) no lo estuvieron. A su vez 122 pacientes con tuberculosis en tratamiento no presentaron RAFA (controles) de los cuales 10 (8.2%) sí estuvieron expuestos a sobrepeso u obesidad, mientras 112 (91.8%) no lo estuvieron.

Estos resultados con el margen inferior del intervalo de confianza mayor que la unidad, y un $p < 0.05$, siendo esta 0.024, nos permite afirmar que dicha probabilidad es estadísticamente significativa, permitiéndonos a su vez rechazar la hipótesis nula, la cual nos indica que el sobrepeso u obesidad es un factor de riesgo para desarrollar reacción adversa farmacológica antituberculosa.

Por ende, se infiere que una persona con tuberculosis y sobrepeso u obesidad en tratamiento tiene 2,74 veces más riesgo de desarrollar RAFA que una persona con tuberculosis sin sobrepeso u obesidad.

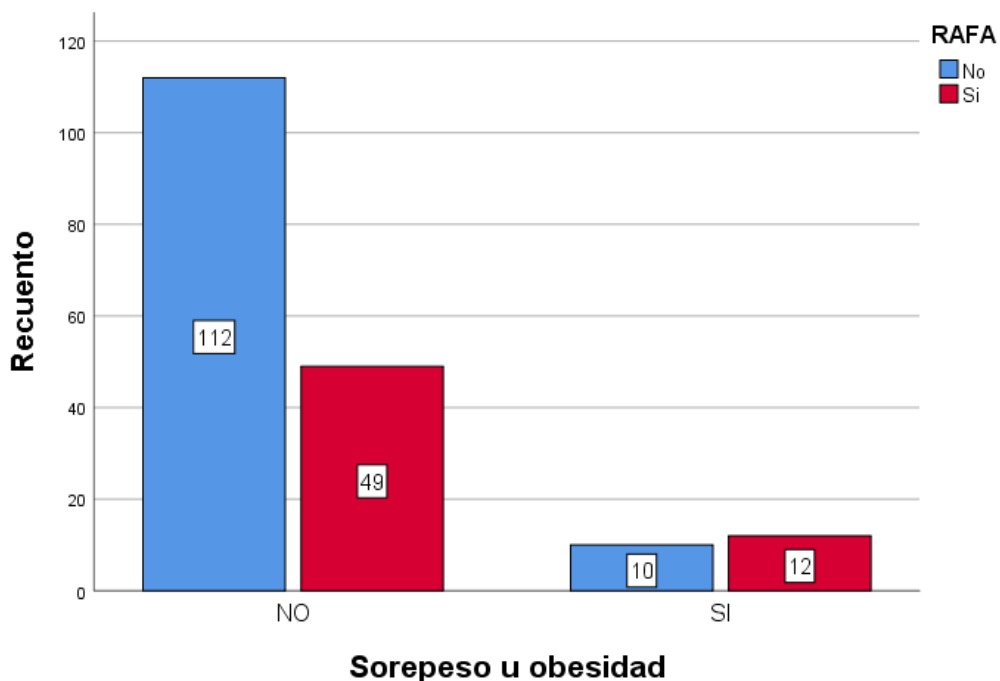


Gráfico N°5. Distribución de pacientes con sobrepeso u obesidad y tuberculosis en tratamiento que hicieron RAFA en el HMC, Julio 2012 – Julio 2017.

Tabla N°14. Análisis bivariado de los factores asociados a reacción adversa farmacológica antituberculosa en pacientes con tuberculosis en tratamiento del HMC, Julio 2012 – Julio 2017.

	RAFA				P valor	OR	IC 95%
	Si		No				
	Nº	%	Nº	%			
Pacientes	61	66.7	122	33.3			
Edad							
<29 años	50	82	98	80.3	0.71	0.89	0.40-1.98
>= 30 años	11	18	24	19.7			
Malnutrición							
Si	29	55.8	23	44.2	0.000	3.90	1.98-7.68
No	32	24.4	99	75.6			
Desnutrición							
Si	17	27.9	13	10.7	0.003	3.24	1.45-7.22
No	44	72.1	109	89.3			
Sobrepeso u obesidad							
Si	12	19.7	10	8.2	0.024	2.74	1.11-6.77
No	49	80.3	112	91.8			

Fuente: Historias clínicas del programa de TBC- HMC.

5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La tuberculosis constituye un problema de salud pública de morbilidad importante a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud estima 2000 millones de infectados por *M. tuberculosis* y 8 millones de nuevos infectados cada año así mismo nuestro medio no es ajeno a estas cifras sino más bien presenta una alta tasa de prevalencia.

Las reacciones adversas a medicamentos son la respuesta nociva y no deseada de un fármaco a dosis utilizadas en seres humanos para profilaxis, diagnóstico o tratamiento. Generalmente son de mínima repercusión, pero a veces pueden revestir gravedad e incluso poner en riesgo la vida del paciente.

En TBC las reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA) generalmente se produce dentro de los primeros meses del tratamiento por lo que es de vital importancia reconocer que factores predisponen al desarrollo de RAFA ya que no solo deteriora la calidad de vida en el paciente, sino que evita la adecuada adherencia al tratamiento.

La malnutrición es una condición fisiológica anormal causada por el consumo insuficiente (desnutrición) o excesivo (sobrepeso, obesidad) de micro y macronutrientes las cuales llevan al deterioro de la salud.

El presente estudio comprendió un total 183 pacientes en tratamiento con tuberculosis procedentes del servicio de programa de tuberculosis del Hospital Militar Central Coronel Arias Schreiber durante el periodo Julio 2012 a Julio 2017. De ellas 61 se tomaron para los casos, es decir pacientes con tuberculosis en tratamiento que presentaron RAFA y 122 para los controles, es decir pacientes con tuberculosis en tratamiento que no presentaron RAFA, las cuales cumplieron los criterios de inclusión y exclusión respectivos del presente estudio y en el que se estudió como factor de riesgo la malnutrición.

La edad promedio de los pacientes con tuberculosis en tratamiento incluidos en el estudio fue de 24.76 años, con una mínima de 18 años y máxima de 54 años.

Las características más frecuentes de los pacientes estudiados fueron: 80,9% tenían entre 18 y 29 años de edad (adultos jóvenes), mientras que el 19,1 % era \geq 30 años (adultos). Dentro de estos se encontró que el 82% (50) de pacientes que presentaron RAFA eran adultos jóvenes mientras que el 18% (11) eran adultos, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre edad agrupada y reacción adversa a fármacos antituberculosos ($p= 0.71$).

A diferencia de un estudio hecho en India por Singla y colaboradores la cual hallaron que el 61% de pacientes que desarrollaron RAFA fueron $>$ de 30 años ($p < 0.01$).¹⁰ Así mismo Teleman y colaboradores realizaron una investigación en Singapur la cual su objetivo fue encontrar factores de riesgo asociado a RAFA hepática dentro de ese estudio se encontró que uno de los factores de riesgo fue la edad >60 años ($p=0,01$) dato resaltante en vista que en el presente estudio la edad máxima fue de 54 años.³⁹ No se encontró estudios la cual refieran que adultos jóvenes tengan mayor riesgo a desarrollar RAFA sin embargo López y colaboradores realizaron una investigación en un hospital de Bolivia en la cual encontraron que del total de su población con tuberculosis que desarrollaron RAFA el 49% de pacientes eran <35 años haciendo mención que el grupo etario que más predominó se encontró entre 25-34 años un hallazgo interesante ya que es el que más se asemeja al de nuestra investigación así mismo es el que más se asemeja a nuestra realidad geográfica.²

En nuestro estudio se confirma la hipótesis alternativa general la cual establece que la malnutrición se asocia significativamente con un mayor riesgo de reacción adversa farmacológica antituberculosa (RAFA) en pacientes con tuberculosis en tratamiento que acuden al Hospital Militar Central Coronel Arias Schreiber. Se encontró que los pacientes con tuberculosis malnutridos en tratamiento tuvieron 3,901 veces más la probabilidad de desarrollar RAFA, que los pacientes con tuberculosis en tratamiento no malnutridos.

Al analizar la asociación malnutrición con el desarrollo de reacción adversa a fármacos antituberculosos se encontró que existe asociación ($p < 0.001$) con un factor de riesgo (OR = 3.901; IC: 1,982 – 7,677).

Se halló además que el 47,5% de pacientes con RAFA presentaron malnutrición la cual guarda relación con lo que sostienen Chung Delgado y colaboradores en la cual realizaron un estudio “Factors associated with Anti-Tuberculosis Medication Adverse Effects” en Lima, Perú donde refieren que el 42,5% de pacientes con RAFA presentaron malnutrición.³

Respecto al sobrepeso y obesidad, se sabe que es un problema de salud mundial la cual se incrementa cada año y es una condición de susceptibilidad al desarrollo de una mala adherencia al tratamiento antituberculoso.^{1,29,30}

Se encontró que los pacientes con tuberculosis con sobrepeso u obesidad en tratamiento tuvieron 2,743 veces más la probabilidad de desarrollar RAFA , que los pacientes con tuberculosis en tratamiento sin sobrepeso .

Al analizar la asociación de sobrepeso u obesidad con el desarrollo de reacción adversa a fármacos antituberculosos se encontró que el 19,7% de pacientes con RAFA presentaron sobrepeso u obesidad existiendo asociación ($p= 0.024$) con un factor de riesgo (OR= 2.743; IC: 1,11 – 6,772). Existe limitada información disponible sobre esta asociación sin embargo este hallazgo es compatible con una investigación previa en la cual se observó que el 30.8% de pacientes con RAFA presentaron sobrepeso u obesidad con un factor de riesgo (OR= 1.92; IC :1,21 – 3,05)³, si bien es cierto este porcentaje es mayor al encontrado esto se debería principalmente a la diferencia de grupo de estudios en la cual se ha enfocado el presente estudio, la cual es una población militar. Así mismo otros estudios han informado en general que el sobrepeso y la obesidad pueden tener algunos efectos sobre el metabolismo de los medicamentos que podrían aumentar la posibilidad de eventos adversos.^{36,37}

Respecto a la desnutrición en diferentes estudios a sido considerado como uno de los principales factores que contribuyen a presentar RAFA ^{5,40,41,42}, se sabe además que la desnutrición tiene efecto en la acción de los fármacos antituberculosos con una biodisponibilidad deficiente la cual contribuye a la predisposición de RAFA.¹

En este estudio se encontró que los pacientes con tuberculosis desnutridos en tratamiento tuvieron 3,240 veces más la probabilidad de desarrollar RAFA, que los pacientes con tuberculosis en tratamiento no desnutridos.

Al analizar la asociación desnutrición con el desarrollo de reacción adversa a fármacos antituberculosos se encontró que el 27,9% de pacientes con RAFA presentaron desnutrición existiendo asociación ($p < 0.001$) con un factor de riesgo (OR = 3.240; IC 1.452 – 7,228).

Al comparar el resultado anterior con la literatura utilizada en el estudio, se observa que los resultados del presente estudio guarda relación con lo que sostiene López y colaboradores en la cual identifica a la desnutrición como el principal factor de riesgo para RAFA, en dicho estudio se encontró que del total de pacientes que desarrollaron RAFA el 38% presentó desnutrición, así mismo hacen mención que de 104 pacientes que desarrollaron RAFA el 27% presentó anemia , alcoholismo y desnutrición catalogándola así como la triada más frecuente para el desarrollo de RAFA.²

Por otro lado estos resultados no guardan relación con lo que sostienen Singla y colaboradores en la que refieren que no existe asociación entre la desnutrición y RAFA.¹⁰ Así mismo en un estudio hecho en Perú se encontró que no existe asociación entre los pacientes con tuberculosis desnutridos y reacción adversa a fármacos antituberculosos, en dicho estudio se encontró que el 11.7% de pacientes con RAFA presentaron desnutrición con un factor de riesgo (OR: 1,29 ; IC 0,68- 2,47)³, porcentaje menor al encontrado en nuestro estudio y la cual se explica que al ser una población de las fuerzas armadas estas se encuentran en

constante actividad física así mismo las labores las cuales realizan a diario en la gran mayoría sumado a un desequilibrio en el régimen alimentario originan que un gran porcentaje de la población del presente estudio se encuentre por debajo del IMC normal, esto sumado a la susceptibilidad inmunológica de la población en nuestro estudio incrementa el riesgo a desarrollar reacción adversa a fármacos antituberculosos.

CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

La malnutrición es factor de riesgo asociado para reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis en el Hospital Militar Central durante el periodo Julio 2012 a Julio 2017.

La desnutrición según índice de masa corporal (IMC) es factor de riesgo para reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis en el Hospital Militar Central durante el periodo Julio 2012 a Julio 2017.

El sobrepeso u obesidad según índice de masa corporal (IMC) es factor de riesgo para reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis en el Hospital Militar Central durante el periodo Julio 2012 a Julio 2017.

RECOMENDACIONES

Se recomienda un control médico periódico nutricional en todo paciente susceptible a presentar tuberculosis con la finalidad de evitar mala adherencia al tratamiento antituberculoso la cual desencadene reacción adversa.

En vista que las poblaciones militares principalmente en actividad suelen tener un régimen alimentario variado durante su formación, se recomienda fomentar programas alimentarios enfocado a sus actividades con la finalidad de evitar malnutrición en ellos y así estos a posterioridad no favorezcan al desarrollo de patologías.

Proporcionar constante información de adecuada alimentación con el objetivo de evitar malnutrición y así concientizar a la población militar de manera que esto favorezca a un adecuado tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Padmapriyadarsini, C., Shobana, M., Lakshmi, M., Beena, T. and Swaminathan, S. (2016). Undernutrition & tuberculosis in India: Situation analysis & the way forward. *Indian Journal of Medical Research*, 144(1), p.11.
2. López López Antonio, Hernández Coronado Patricia Elizabeth. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en hospitales de III nivel, caja nacional de salud-hospital Viedma Abril 2002 a Abril 2005. *Rev. méd. (Cochabamba)*; 18(28): 32-41
3. Chung-Delgado K, Revilla-Montag A, Guillen-Bravo S, Velez-Segovia E, Soria-Montoya A, Nuñez-Garbin A, Silva- Caso W, Bernabe-Ortiz A. Factors associated with antituberculosis medication adverse effects: a case-control study in Lima, Peru. *PLoS One* 2011;6(11): e27610
4. Bernabé-Ortiz, A. (2008). Factores asociados a supervivencia en pacientes con tuberculosis en Lima, Perú. *Revista chilena de infectología*, 25(2).
5. Oliveira, M., Delogo, K., Oliveira, H., Ruffino-Netto, A., Kritski, A. and Oliveira, M. (2014). Anemia in hospitalized patients with pulmonary tuberculosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 40(4), pp.403-410.
6. Shakya,R., Rao,B.S., Shrestha,B.(2006) Evaluation of risk factors for antituberculosis drugs-induced hepatotoxicity in Nepalese population. *Kathmandu University Journal of Science, Engineering and Technology Vol II, No1.*
7. Ahuja C, Ashkin D, Avendano M. Multidrug re-sistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients *PLoS Med.* 2012;9: e1001300

8. Khoharo HK, Ansari S, Siddiqui AA, Qureshi F. Standard antituberculosis drug induced hepatotoxicity: Do the risk factors matter? *J Liaqat Univ Med Health Sci* 2012;09(02):84–7.
9. Akhter N, Iqbal T, Amil A. A gender wise study of arylamine N-acetyltransferase 2 (NAT2) acetylation phenotyping using sulphamethazine by high-pressure liquid chromatography (HPLC) assay. *Afr J Pharm. Pharmacol* 2011;5(15):1739–47.
10. Singla R, Sharma SK, Mohan A, et al. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. *Indian J Med Res* 2012; 132:81-86.
11. Ismail I, Bulgiba A: Determinants of unsuccessful tuberculosis treatment outcomes in Malaysian HIV-infected patients. *Prev Med*, 2013, 57(2.): 27–30
12. Leung CC, Daley CL, Rieder HL, Yew WW: Chapter 13. Management of adverse drug events in TB therapy. In: *Tuberculosis*. Lange C, Migliori GB (eds.), European Respiratory Society Monograph 2012; 58: 167–93
13. Siemion-Szcześniak I, Kuś J: Impact of social risk factors on treatment outcome in patients with culture positive pulmonary tuberculosis (CPPTB). *Pneumonol Alergol Pol*, 2012, 80(5): 412–21
14. Lonroth K, Williams BG, Cegielski P, Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. *Int J Epidemiol* 2012;39(1):149–55.

15. Chamorro JG, Castagnino JP, Musella RM, Nogueras M, Aranda FM, Frías A, et al. Sex, ethnicity, and slow acetylator profile are the major causes of hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(2):323–8.
16. Babalik A, Arda H, Bakirci N, Agca S, Oruc K, Kiziltas S, et al. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment. *Tuberk Toraks* 2012;60(2):136–44.
17. Chalasani N, Bjornsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2012;138(7):2246–59.
18. Chamorro J. Sex, ethnicity, and slow acetylator profile are the major causes of hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs. *J. Gastroenterol. Hepatol. Res.* 2013, 28, 323–328.
19. Shin SS, Pasechnikov AD, Gelmanova IY. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 11: 1314-20.
20. Palmero D, Cruz V, Museli T. Reacciones adversas a fármacos en tuberculosis multirresistente. *Medicina (Buenos Aires)* 2012; 70(5): 427-433.
21. Abbasi M. Common risk factors for the development of ant-tuberculosis treatment induced hepatotoxicity. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* 2014, 26, 384–388.
22. Xiang Y, Ma L, Wu W. The incidence of liver injury in Uyghur patients treated for TB in Xinjiang Uyghur Autonomous Region, China, and its

association with hepatic enzyme polymorphisms NAT2, CYP2E1, GSTM1 and GSTT1. *PLoS ONE* 2014, 9.

23. Sistanizad M, Azizi E, Khalili H. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Iranian tuberculosis patients: Role of isoniazid metabolic polymorphism. *Iran. J. Pharm. Res.* 2011, 10, 633–639.
24. Padmapriyadarsini C, Bhavani P, Tang A. Early changes in hepatic function among HIV-tuberculosis patients treated with nevirapine or efavirenz along with rifampin-based anti-tuberculosis therapy. *Int. J. Infect. Dis.* 2013, 17, e1154–e1159.
25. Mahmud O, Dates C, Akil L. HIV and tuberculosis trends in the United States and select Sub-Saharan Africa countries. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2011, 8, 2524–2532.
26. Castell S, Diel R, Loddenkemper R et al: [Are alcohol and drug addiction risk factors for default from tuberculosis treatment? – preliminary work for a case-control study including tuberculosis patients from Berlin and Hamburg, 2001–2009]. *Gesundheitswesen*, 2011; 73(12): 909–11
27. Dooley KE, Lahlou O, Ghali I et al: Risk factors for tuberculosis treatment failure, default, or relapse and outcomes of retreatment in Morocco. *BMC Public Health*, 2011; 28(11): 140
28. Laurenti P, Federico B, Raponi M et al: Knowledge, experiences, and attitudes of medical students in Rome about tuberculosis. *Med Sci Monit*, 2013; 19: 865–74

29. Lv X, Tang S, Xia Y et al: Adverse reactions due to directly observed treatment strategy therapy in Chinese tuberculosis patients: a prospective study. PLoS One, 2013, 8(6): e65037
30. Ehiaghe F, Ehiaghe I, Aladenika S. The characteristics of pulmonary tuberculosis amongst patients attending chest clinic, including age, sex, occupation and hemoglobin concentration in Benin City, Nigeria. 2013; 4 (2):4-9.
31. Resende, L. and Santos-Neto, E. (2015). Risk factors associated with adverse reactions to antituberculosis drugs. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 41(1), pp.77-89.
32. Bezu H, Seifu D, Yimer G. Prevalence and Risk Factors of Adverse Drug Reactions Associated Multidrug Resistant Tuberculosis Treatments in Selected Treatment Centers in Addis Ababa Ethiopia. *Journal of Tuberculosis Research* 2014; 3 (2): 144-154
33. Anuradha R, Munisankar S, Bhootra Y, Kumar N, Dolla C, Kumaran P et al. Coexistent Malnutrition Is Associated with Perturbations in Systemic and Antigen-Specific Cytokine Responses in Latent Tuberculosis Infection. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2016;23(4):339-345.
34. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2011.
35. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú :20 de julio de 2012.

36. Reidenberg MM (1977) Obesity and fasting—effects on drug metabolism and drug action in man. *Clin Pharmacol Ther* 22: 729–734.
37. Geiseler PJ, Manis RD, Jr., Maddux MS (1985) Dosage of antituberculous drugs in obese patients. *Am Rev Respir Dis* 131: 944–946.
38. Ohkawa K, Hashiguchi M, Ohno K, Kiuchi C, Takahashi S, Kondo S, *et al.* Risk factors for antituberculous chemotherapy-induced hepatotoxicity in Japanese pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 220-6.
39. Teleman MD, Chee CB, Earnest A, Wang YT. Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 699-705.
40. Dye C, Bourdin Trunz B, Lonnroth K, Roglic G, Williams BG (2011) Nutrition, diabetes and tuberculosis in the epidemiological transition. *PLoS One* 6: e21161.
41. Gupta KB, Gupta R, Atreja A, Verma M, Vishvkarma S (2009) Tuberculosis and nutrition. *Lung India* 26: 9–16.
42. Leung CC, Chang KC (2008) Impact of lifestyle on tuberculosis. *Respirology* 13: 65–72.
43. Palmero, Domingo *et al.* Reacciones adversas a fármacos en tuberculosis multirresistente. *Medicina (B. Aires)*. 2010, vol.70, n.5pp. 427-433.
44. Dias-Covarruias, T, Laniado-Laborin (2016). Reacciones adversas a los fármacos antituberculosis en pacientes con esquemas mixtos. *Nct*, vol 75 :149-154.

ANEXOS

ANEXO 01: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Problema	Objetivo	Hipótesis	Variable	Metodología
<p>Problema Principal</p> <p>¿Cuáles son los factores asociados a reacción adversa farmacológica antituberculosa en pacientes con tuberculosis en tratamiento en el Hospital Militar Central Julio 2012 – Julio 2017?</p>	<p>Objetivo General Demostrar que la malnutrición es factor de riesgo asociado para reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis en el Hospital Militar Central</p> <p>Objetivos específicos 1) Demostrar que la desnutrición según índice de masa corporal (IMC) se asocia a pacientes con reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis. 2) Demostrar que el sobrepeso u obesidad según índice de masa corporal (IMC) se asocia a pacientes con reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis</p>	<p>Hipótesis General La malnutrición es factor de riesgo asociado para reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis en el Hospital Militar Central.</p> <p>Hipótesis específicas 1) La desnutrición según índice de masa corporal (IMC) se asocia a pacientes con reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis 2) El sobrepeso u obesidad según índice de masa corporal (IMC) se asocia a pacientes con reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis.</p>	<p>Variable Dependiente Reacción adversa a fármacos antituberculosos</p> <p>Variable Independiente Malnutrición IMC Edad Sexo</p>	<p>Tipo y diseño de estudio Tipo: observacional Diseño: analítico retrospectivo de casos y controles</p> <p>Población: total de pacientes ingresados al programa de Control de Tuberculosis del Hospital Militar Central durante el período Julio 2012 – Julio 2017.</p> <p>Muestra: cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión la muestra se conformó por 183 pacientes de los cuales 61 se tomó como casos y 122 como controles</p> <p>Técnica e instrumento : La técnica de recolección de datos fue documental y el instrumento de recolección de datos fue una ficha de recolección de datos.</p>

ANEXO 02: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Sexo: _____

1.3. Edad: _____

II. VARIABLE DEPENDIENTE:

Reacción adversa a fármaco antituberculoso:

Si () No ()

III. VARIABLE

INDEPENDIENTE

Malnutrición: Si () No ()

Índice de Masa Corporal: _____

ANEXO 3: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE RELACIÓN Y NATURALEZA	INDICADOR
Reacción adversa a fármaco antituberculoso	Efecto indeseado que sucede tras la administración de un fármaco a dosis terapéuticas.	Presencia de síntomas Ausencia de síntomas	Nominal	Dependiente cualitativa	0=No 1=SI
Malnutrición	La malnutrición es el resultado de una alteración entre micro y macro nutrientes , se puede dar por déficit o exceso de peso.	Pacientes con IMC <18.5 y >25 con tuberculosis	Nominal	Independiente cualitativa	0= No 1=SI
Índice de Masa Corporal	Índice de Peso/Talla para la valoración nutricional.	Evaluación nutricional de paciente según valores de la OMS.	Nominal	Independiente cuantitativa	0 <18.5 kg/m ² 1 >=18.5- <25 kg/m ² 2 >=25 kg/m ²

Sexo	Genero orgánico	Genero señalado en Historia Clínica	Nominal dicotómica	Independiente cualitativa	1= Masculino 2=Femenino
Edad	Número de años del paciente al momento de hospitalización	Número de años indicado en la historia Clínica	Ordinal	Independiente cuantitativa	Años cumplidos

