



UNIVERSIDAD DE CHILE
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica
Farmacia Clínica

DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS Y POSIBLES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS

MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO
MYRNA PAZ RODRIGUEZ ROJAS

PROFESOR PATROCINANTE:
INES RUIZ A.

DIRECTORES DE MEMORIA
DRA. ANDREA LAGOS
DR. CHRISTIÁN GARCÍA.
E U GISHLAINE CARNOT

SANTIAGO, CHILE

2010

INDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN.....	6
OBJETIVOS	10
General:.....	10
Específicos:.....	10
METODOLOGÍA	11
Lugar de realización	11
Tipo de estudio	11
Selección de pacientes.....	11
Recolección y análisis de los datos	12
Etapas del estudio:.....	12
RESULTADOS	14
Caracterización de pacientes	14
Estudio de reacciones adversas e interacciones medicamentosas	19
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFIA.....	33
ANEXO N° 1: Consentimiento informado.....	38
ANEXO N° 2: Ficha de recolección de datos	40

RESUMEN

El tratamiento actual de la tuberculosis es eficaz, pero presenta inconvenientes tales como la polifarmacia y su larga duración, lo que trae consigo mayores probabilidades de aparición de reacciones adversas e interacciones medicamentosas que dificultan el éxito del tratamiento y la adherencia por parte del paciente.

El estudio buscó describir el perfil de los pacientes e identificar reacciones adversas a los medicamentos (RAM) para tratar la tuberculosis y posibles interacciones entre estos medicamentos y otros usados para tratar patologías concomitantes.

En él, se incluyó un grupo de pacientes atendidos en los Servicios de Salud Metropolitano Norte y Central, a los dos meses de iniciado el tratamiento, momento en que finalizaba la primera etapa del régimen, que consiste en una sola toma diaria de cuatro medicamentos.

Durante el período de estudio, 37 pacientes cumplieron con los criterios de selección. De ellos, 25 (67,6%) eran hombres, 4 (10,8%) adultos mayores (60 años o más), 14 (37,8%) presentaron alguna patología concomitante y 20 (54%) tenían asociado al menos un factor de riesgo de sufrir tuberculosis.

Dentro de los factores de riesgo de sufrir TBC, el de mayor frecuencia fue el ser extranjero, en un 32,4% (12) de los casos, seguido por la condición de adulto mayor. El 51,4%(19) de los pacientes presentó un total de 27 RAM, 24 de ellas clasificadas como posibles, 2 probables y 1 probada. Quince fueron de gravedad moderada y 5 graves. Dieciocho (66,7%) de las RAM afectaron al sistema gástrico y 2 (7,4%) estuvieron relacionadas con daño hepático.

Diecinueve pacientes (51,3%), tomaban medicamentos para tratar otras patologías. De acuerdo a la literatura, en un total de 10 pacientes (27%), se identificaron 9 posibles tipos de interacciones (3 de carácter moderado, 4 severas y 2 contraindicadas), que podrían desarrollarse entre los agentes antituberculosos y los medicamentos para

tratar otras patologías; aunque en la práctica sólo se observó el efecto nocivo de una de ellas, ocurrida entre rifampicina y acenocumarol.

El estudio deja de manifiesto que la tasa de reacciones adversas al tratamiento de la tuberculosis puede ser alta y que las interacciones pueden darse en la práctica. Por lo tanto, para detectarlas, evitarlas o tratarlas adecuadamente, es necesario reforzar e incentivar el interés de las enfermeras y médicos a cargo de la supervisión de la toma de medicamentos, en cada consultorio

ABSTRACT

DETECTION OF ADVERSE REACTIONS AND POSSIBLE DRUG INTERACTIONS IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

The current TB treatment is effective but has disadvantages such as polypharmacy and long life, which brings more likely adverse reactions and drug interactions that hinder treatment success and adherence by the patient.

The study aimed to see the profile of patients and to identify adverse drug reactions (ADRs) to treat tuberculosis and possible interactions between these drugs and others used to treat concomitant diseases.

The study included a group of patients treated in the Servicios de Salud Metropolitano Norte and Central, in Santiago, Chile, two months after starting treatment. This is the moment when the first stage of the treatment (consisting of a single daily dose of four drugs) is over.

The sample consisted of 37 patients, of whom 67,6% were male and 10,8% seniors. Fourteen (37,8%) had concomitant disease and 54% of the sample was associated at least one risk factor for tuberculosis, the most important was to be a foreigner (32,4% of cases). This last risk was mainly present in Patients in the Central Health Service who accounted for 44% of the admissions made during the study period.

51,4% of patients had a total of 27 ADRs, 24 are classified as possible, 2 probable and 1 tested. Fifteen were of moderate severity and 5 severe. Eighteen ADRs affected the gastric system and 2 were associated with liver damage.

Nineteen patients were taking drugs for other diseases. According to the literature the total number of possible interactions was 9, three were moderate, 4 severe and 2 contraindicated. Seven interactions involved rifampicin, although in practice only one that presented adverse effect was between rifampicin and warfarin.

Due to the small sample size, lack of information regarding test scores and the short duration of the investigation, it was not possible to conclude about the objectives. But even so, the study makes clear that i) the rate adverse reactions to tuberculosis treatment may be high, ii) interactions can occur in practice, and iii) to detect, prevent or treat them properly, it is necessary to reinforce and encourage the interest and concern by nurses and doctors, who are in charge at each office for the supervision of drug taking.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TBC), como enfermedad infectocontagiosa, aún es considerada uno de los grandes problemas de la salud pública mundial. Debido a que a pesar de su antigüedad, los avances producidos en cuanto a la detección de casos índices (foco de infección) y el desarrollo de medicamentos para su cura, factores como su fácil transmisión, el crecimiento explosivo de la población, la pobreza y la aparición de la multidrogorresistencia y enfermedades como el SIDA, han hecho que se mantenga vigente, alcanzando en el año 2005, su mayor tasa de incidencia sumando más de 8,8 millones de enfermos y matando a más de un millón y medio de personas⁽¹⁾.

Conscientes de los problemas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ya en 1994 recomendó que para que el tratamiento de esta enfermedad sea exitoso, la administración de los medicamentos por el paciente debiera ser bajo la supervisión del personal sanitario a cargo, estrategia que se denominó finalmente como DOTS (*Directly Observed Treatment Short Course*), que asegura una correcta administración y una mejora en la adherencia a la terapia. Y además - bajo el mismo término - creó una estrategia completa para el control de la TBC, conformada por cinco elementos⁽²⁾:

1. Compromiso político para el control de TBC.
2. Identificación temprana y precisa de casos.
3. Quimioterapia eficaz y fácil para el paciente.
4. Manejo eficaz de los medicamentos.
5. Monitoreo basado en los resultados.

Sumado a esto, la OMS establece dos metas fundamentales, que son, la detección de al menos 70% de los casos de tuberculosis infecciosa (casos índices) y el tratamiento con éxito al menos del 85% de los casos infecciosos⁽¹⁾.

En 2006 al ver que los resultados no fueron los esperados, la OMS lanzó la estrategia “Alto a la tuberculosis”, que mantiene y se basa en la estrategia DOTS, pero establece como nuevas metas sanitarias la reducción de las tasas de prevalencia y mortalidad a la mitad de las que habían en el año 1990 y la eliminación de la enfermedad como tema de salud pública para el año 2050 (es decir, un caso de tuberculosis por millón de habitantes)⁽²⁾.

Actualmente se estima que un tercio de la población está infectada por el bacilo de Koch y aunque sólo el 10% de ellos desarrollará la enfermedad, los esfuerzos se han dirigido a la rápida detección de la enfermedad en grupos de riesgo (adultos mayores, VIH positivos, inmigrantes, desnutridos y personas en riesgo social⁽¹⁾) y a la mejora de la adherencia de los pacientes al tratamiento, que consta de dos etapas, la primera - de dos meses - en que son administradas cuatro fármacos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol) en una sola toma diaria, y la segunda - para evitar recaídas - de cuatro meses, en que se administran dos medicamentos (isoniazida, rifampicina) dos veces por semana⁽³⁾. Tiempo en que es muy factible que el paciente, que no tiene real compromiso con la cura de la enfermedad, abandone el tratamiento.

En Chile, hasta mediados del siglo XX, la enfermedad se presentó en extrema gravedad, con altas tasas de morbilidad y mortalidad. A partir del año 1950 la situación mejoró gracias a la creación del Servicio Nacional de Salud (SNS), el desarrollo en el año 1973 del “Programa Nacional de Control de la Tuberculosis” (PNCT) y la implementación desde sus inicios de la supervisión de la toma de medicamentos⁽³⁾. Como resultado de ello, se ha logrado una sostenida tendencia declinante de las tasas de morbilidad y mortalidad, llegando a alcanzar en el año 2000 una de las etapas intermedias para llegar a la eliminación final, el llamado “umbral de eliminación”, que se logra cuando los casos nuevos de esta enfermedad, en todas sus formas, descienden por debajo de 20 por cada 100.000 habitantes⁽³⁾. Con estos resultados el Ministerio de Salud (MINSAL) pudo establecer como objetivo llegar a la "etapa avanzada de eliminación", reduciendo estas tasas a menos de 10 casos por 100.000 habitantes, para el año 2010 y posteriormente, se espera que lleguen a ser menos de 5 por cada 100.000 habitantes en el año 2020⁽³⁾.

Para conseguir estos objetivos, el programa ha debido mantener y reforzar sus actividades básicas poniendo especial énfasis en la detección de casos índices entre los sintomáticos respiratorios que consulten en los establecimientos de salud, mediante baciloscopías o cultivo, y en el tratamiento exitoso de los casos diagnosticados⁽³⁾.

Este último punto es primordial, ya que sólo logrando la cura total del paciente se puede cortar la cadena de transmisión. Clave para ello es entonces, la continuidad, regularidad y adherencia al tratamiento por parte del paciente, que es facilitada por algunas características del programa como son la gratuidad del tratamiento, la estrategia DOTS, que se lleva a cabo siempre en el consultorio más cercano a la vivienda del enfermo o en el domicilio del afectado si es necesario y, la adecuación del esquema terapéutico a administrar, dependiendo del tipo de tuberculosis (pulmonar o extrapulmonar), tipo de paciente (virgen al tratamiento o antes tratado) y patologías asociadas como el VIH o la desnutrición⁽³⁾.

Considerando este conjunto de medidas, aún se tiene en contra el problema de la larga duración del tratamiento y la polifarmacia, que trae consigo una mayor probabilidad de presentar reacciones adversas e interacciones medicamentosas asociadas. Estas reacciones pueden dificultar y alargar aun más el tiempo de tratamiento, y al persistir o agravar, pueden llevar a un consecuente abandono de la terapia, lo que tiene connotaciones más graves como el deterioro físico del paciente, la generación de mecanismos de resistencia a la quimioterapia⁽⁴⁾ y la posibilidad de ser fuente de contagio.

En general todos los medicamentos usados podrían causar diversas reacciones adversas, considerándose las más importantes las de carácter hepatotóxico que comparten los tres principales medicamentos utilizados (rifampicina, pirazinamida e isoniazida). Al ser administrados en conjunto, estos medicamentos pueden facilitar el desarrollo hepatotóxico, por lo que se recomienda controlar la función hepática del paciente al inicio del tratamiento y monitorearla a través del mismo, especialmente en alcohólicos o personas con antecedentes de daño hepático⁽⁵⁾.

En cuanto a las interacciones, la rifampicina es el antituberculoso que presenta mayor número de ellas, básicamente por ser un potente inductor de las enzimas del hígado, razón por la que su administración hace que disminuya la vida media de diversos compuestos⁽⁶⁾.

Debido a que el tratamiento de la TBC se puede dificultar por causa de reacciones adversas e interacciones de los medicamentos que incluye, y a que en Chile existe escasa información sobre la frecuencia y severidad de estos problemas, se consideró importante estudiarlo en un grupo de pacientes con TBC atendidos en el sistema público de salud.

OBJETIVOS

General:

- Detectar posibles interacciones medicamentosas y reacciones adversas en pacientes que se encuentran en tratamiento de la tuberculosis en los Servicios de Salud Metropolitano Norte (SSMN) y Metropolitano Central (SSMC).

Específicos:

- Caracterizar socio-demográficamente y farmacológicamente a los pacientes con tuberculosis.
- Establecer co-morbilidades asociadas a la tuberculosis.
- Identificar y caracterizar las reacciones adversas que se presenten en los pacientes.
- Identificar medicamentos empleados en el tratamiento de co-morbilidades que pudieran interactuar con aquellos incluidos en el tratamiento de la tuberculosis.

METODOLOGÍA

Lugar de realización

Servicio de Salud Metropolitano Norte (SSMN) y los tres consultorios del Servicio de Salud Metropolitano Central (SSMC) con mayor número de casos de tuberculosis (Centro de Salud Familiar y Sapu N°1, Centro de Salud Familiar Ignacio Domeyko, y el Centro de Salud y Sapu Maipú).

Tipo de estudio

Este es un estudio descriptivo, sin intervención en el régimen de tratamiento administrado a cada paciente, por lo que no fue necesario obtener la autorización de los comités de ética de los establecimientos asistenciales en los que se desarrolló. Aún así, se confeccionó un consentimiento informado (Anexo N°1), que entregaba información al paciente sobre el estudio, el que, una vez leído, fue firmado por cada uno de los participantes.

Selección de pacientes

Criterios de inclusión:

- Pacientes ingresados al programa de tuberculosis en el Servicio de Salud Metropolitano Norte (SSMN) que finalicen la fase diaria entre julio y noviembre de 2009.
- Pacientes ingresados al programa de tuberculosis en el Servicio de Salud Metropolitano Central (SSMC) que finalicen la fase diaria entre octubre y noviembre de 2009.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no acepten participar del estudio.
- Pacientes, que no puedan ser entrevistados por estar privados de libertad, o porque fallezcan.

Recolección y análisis de los datos

Se diseñó una ficha de recolección, para anotar y ordenar todos los datos obtenidos.

Para obtener la información necesaria, se utilizaron las fichas clínicas de los pacientes, donde se detallaba la evolución del paciente, las consultas médicas, exámenes realizados y sus resultados. La tarjeta de registro de tratamiento del programa, en que se registraban el esquema de tratamiento, la asistencia a la toma de medicamentos, los contactos del paciente, la toma y los resultados de las baciloscopías, la evolución del peso y el puntaje de riesgo de abandono. Y, además, se complementó esta información con una entrevista al paciente.

Etapas del estudio:

1. Para seleccionar a los pacientes se utilizaron las bases de datos de los respectivos Servicios de Salud, donde se registraban mensualmente todos los pacientes que ingresaban al programa de tuberculosis hasta la fecha.
2. Los pacientes que cumplían con los criterios de selección, fueron contactados y citados a una entrevista en el consultorio que recibían el tratamiento contra la tuberculosis.

3. En el consultorio, previo a la entrevista, se revisó la ficha clínica y la tarjeta de registro del tratamiento de la tuberculosis, para obtener datos básicos del paciente, comorbilidades y resultados de exámenes de laboratorio.
4. Previo a la entrevista - realizada en la oficina de la enfermera encargada en cada consultorio - se hizo entrega del consentimiento informado al paciente, explicando en qué consistía el estudio y el propósito de este. Si el paciente estaba de acuerdo con participar del estudio, firmaba el consentimiento informado y se iniciaba la entrevista.
5. En la entrevista, se buscó completar información respecto a medicamentos que estuviese tomando y posibles reacciones adversas a éstos.
6. Los datos obtenidos de la entrevista, la ficha clínica y del registro, fueron recolectados en una ficha especialmente diseñada para este estudio (Anexo N° 2).
7. La identificación de las posibles interacciones medicamentosas se hizo con el programa Drug interaction checker de Medscape⁽⁷⁾.
8. Se identificaron reacciones adversas y se evaluaron su causalidad y su severidad de acuerdo a los métodos sugeridos por Naranjo y colaboradores⁽⁸⁾.
9. Se asignó un código de identificación a cada paciente, para asegurar la confidencialidad del estudio.
10. Finalmente se creó una base de datos en Excel, con toda la información recopilada y se hizo un análisis descriptivo de los datos.

RESULTADOS

Caracterización de pacientes

Durante el periodo que comprendió el estudio, entre el 1 de junio y el 15 de noviembre de 2009 en el SSMN los pacientes que debieron haber finalizado la fase de dosis diarias fueron 42, de los cuales 20 (47,6%) no se incluyeron en el estudio. De éstos 20 pacientes, 5 estaban privados de libertad, 4 fallecieron, a 4 no fue posible contactarlos, 3 abandonaron el tratamiento, 2 ingresaron al programa pero posteriormente la TBC fue descartada, 1 no acepto participar en el estudio y 1 se fue del país.

En el SSMC el total de pacientes ingresados a los tres establecimientos en el período fue de 25, de los cuales 10 no se incluyeron en el estudio. De 7 no pudo obtenerse información, 1 fue ingresado pero posteriormente se descartó la TBC, 1 abandonó el tratamiento y 1 falleció.

La muestra total de 37 pacientes quedó conformada por 22 (59%) individuos atendidos en el SSMN y 15(41%) en el SSMC.

La tabla 1 describe los pacientes en estudio, observándose que de los 37 pacientes, 12 (32,4%) corresponden a mujeres. El rango de edad fue de 13 a 82 años, con un promedio de $38,6 \pm 14,6$ años. De la muestra en estudio, 25 (67,6%) pacientes eran chilenos y 12 (32,4%) extranjeros. Veinte (54%) pacientes tenían asociado al menos un factor de riesgo de adquirir tuberculosis. El más frecuente fue el ser extranjero (12 pacientes), seguido de la condición de adulto mayor (4 pacientes).

Tabla N°1: Características de los pacientes y factores de riesgo asociados (N=37)

Característica	Muestra N (%)
Sexo	
Hombres	12 (32,4)
Mujeres	25 (67,6)
Edad promedio (años) ± DE	38,6 ± 14,6 años
Nacionalidad	
Chileno	25 (67,6)
Extranjero	12 (32,4)
Riesgo de enfermar	
Con al menos 1 factor de riesgo	20 (54,0)
Sin factor de riesgo	17 (46,0)
Tipo de factor de riesgo	
Extranjero	12(42,9)
Adulto mayor	4 (14,3)
Alcoholismo	3 (10,7)
Co-infección VIH*	3 (10,7)
Contacto TBC*	2 (7,1)
Drogas	2 (7,1)
Indigente	1 (3,6)
Otros*	1 (3,6)

*VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana, TBC: Tuberculosis, Otros: Abandonos anteriores de la terapia contra la tuberculosis.

En la tabla N° 2 se indican los tipos de tuberculosis y tratamientos administrados, observándose que en ocho pacientes era tuberculosis del tipo extrapulmonar (4 pleural, 1 intestinal, 1 urogenital, 1 en piel y 1 meningitis) y el 91,9% (34) de los pacientes de la muestra, eran vírgenes al tratamiento (VT). Al 86,1% de los pacientes se les administró el esquema primario consistente en la administración de 4 fármacos, usando como base, la isoniazida (H), la rifampicina (R) y la pirazinamida (Z), y cambiando el cuarto medicamento ya sea por etambutol (E) o estreptomicina (S) según fuera conveniente para cada paciente.

Tabla N°2: Caracterización según tipo de TBC y esquema de tratamiento (N=37).

Característica	Muestra N (%)
Tipo de TBC	
TBC Pulmonar	29 (78,0)
TBC Extrapulmonar	8 (22,0)
Tipo de paciente	
Virgen al tratamiento	34 (91,9)
Recaída	2 (5,4)
Abandono	1 (2,7)
Tipo de esquema	
Primario simplificado (HRZ)	3 (8,1)
Primario (HRZE ó HRZS)	32 (86,5)
Secundario (HRZES)	2 (5,4)

H: Isoniazida, R: Rifampicina, Z: Pirazinamida, E: Etambutol. S: Estreptomicina.

Catorce (37,8%) pacientes tenían co-morbilidades asociadas. El promedio de patologías por paciente fue de $1,9 \pm 0,9$, siendo la de mayor frecuencia la hipertensión arterial (HTA), que estaba presente en 5 de los pacientes estudiados (tabla N°3).

Tabla N° 3: Patologías concomitantes en los pacientes con tuberculosis (N=31).

Característica	Muestra N (%)
Presencia de patología Concomitante	
Sin patología	23 (62,2)
Con patología	14 (37,8)
Patología /paciente	1,9 \pm 0,9
Tipo de patología	
HTA*	5 (16,1)
DM*	3 (9,7)
VIH*	3 (9,7)
Gastrointestinal	3 (9,7)
Depresión	3 (9,7)
Alergia	3 (9,7)
Dislipidemia	2 (6,4)
Artrosis	2 (6,4)
Otras	7 (22,6)

*HTA: Hipertensión Arterial, DM: Diabetes Mellitus, VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana, Otras: Hipotiroidismo, Anemia, Esquizofrenia, Insuficiencia cardíaca.

En la tabla N° 4, se identifican los tipos de medicamentos utilizados para tratar las comorbilidades, presentes en 14 pacientes de la muestra. Los medicamentos de mayor uso fueron los antirretrovirales (17,5%) y en menor medida, los broncodilatadores (15%).

Tabla N°4 Caracterización por medicamentos usados para el tratamiento de comorbilidades (N =40)

Característica	Muestra N (%)
Medicamentos/pacientes	2,47± 1,2
Tipo de medicamentos	
Antirretrovirales	7(17,5)
Broncodilatador	6 (15,0)
Hipoglicemiantes	4 (10,0)
Antiagregantes plaquetarios	3 (7,5)
Hipolipemiantes	2 (5,0)
Analgésicos	2 (5,0)
Anticonceptivos	2 (5,0)
Antiulcerosos	2 (5,0)
Vitaminas	2 (5,0)
Otros*	10 (25,0)

*Otros: Antianémico, Antiepiléptico, Ansiolítico, Relajante muscular, Anticoagulante, Antibiótico.

Estudio de reacciones adversas e interacciones medicamentosas

Luego de obtener los datos y revisar la literatura, se encontró que 19 pacientes (51,4%) presentaron un total de 27 RAM. En la tabla 5 se muestran algunas características de las RAM detectadas, advirtiéndose que la mayoría (15) fueron de gravedad moderada y al evaluar la causalidad, 24 se consideraron posibles.

Tabla N°5: Características de las reacciones adversas detectadas (N=27)

Característica	Muestra N
Causalidad	
Probada	1
Probable	2
Posible	24
Gravedad	
Mortal	-
Grave	5
moderada	15
Leve	7
Tratamiento	
Ninguno	7
Administración de medicamentos	16
Suspensión del tratamiento	4

Tabla N°6: Tipo de RAM, medicamento sospechoso y tratamiento (N=27)

Paciente N°	Tipo de RAM	Medicamentos Sospechosos	Tratamiento
5	Vómitos Diarrea	H., R., Z., E. R.	Ranitidina Metoclopramida
6	Diarrea	R.	Loperamida
11	Vómitos	H., R., Z., E.	Ranitidina Omeprazol
15	Náuseas Cefalea Mareo	H., R., Z., E. R., E. R., E.	Ninguno Ninguno Ninguno
16	Diarrea	R.	Loperamida
18	Hepatitis	H.,R., Z.	Suspensión del tratamiento
19	Rash cutáneo	H., R.,S.	Suspensión del tratamiento
20	Náuseas	H., R., Z., E.	Ninguno
22	Dolor oídos	S.	Suspensión del tratamiento
23	Náuseas Vómitos	H., R., Z., E. H., R., Z., E.	Omeprazol
25	Náuseas Vómitos	H., R., Z., E. H., R., Z., E.	Ranitidina Metoclopramida
26	Gastritis Dolor ocular	R. E.	Ranitidina Suspensión del tratamiento
28	Elevación transaminasas Náuseas	H., R. Z. H., R., Z., E.	Ninguno Ninguno
29	Náuseas	H., R., Z., E.	Metoclopramida
30	Gastritis	R.	Ranitidina
32	TEP*	R.	Cambio de acenocumarol a warfarina
33	Náuseas	H., R., Z., E.	Ranitidina
36	Náuseas	H., R., Z., E.	Omeprazol
37	Dolor abdominal Amenorrea	R., E. R.	Omeprazol Ninguno

H: Isoniazida, R: Rifampicina, Z: Pirazinamida, E: Etambutol. S: Estreptomycinina.

*TEP: Tromboembolismo pulmonar

En 10 de los 19 pacientes que tomaban medicamentos por otras patologías, se identificaron 9 posibles tipos de interacciones que podrían desarrollarse entre los agentes antituberculosos, y los medicamentos para tratar otras patologías. Pero, de todas las posibles interacciones, en este estudio, sólo se observó la ocurrencia de una de ellas, que fue entre rifampicina y acenocumarol. Además, se detectó que podría haber interacciones entre los medicamentos antituberculosos (isoniazida/ rifampicina e isoniazida/ pirazinamida).

En la Tabla N°7 se detallan los medicamentos interactuantes y consecuencias según literatura.

Tabla N°7: Posibles Interacciones entre medicamentos, según literatura (N=9).

Paciente N°	Medicamentos Interactuantes	Nivel de severidad	Consecuencias
1	Rifampicina/Ritonavir	Contraindicada	Puede disminuir los niveles y la efectividad clínica del Ritonavir
1	Rifampicina/Lopinavir	Contraindicada	Puede disminuir los niveles y la efectividad clínica del Lopinavir
5	Rifampicina/Nifedipino	Moderada	Pueden disminuir los niveles y efectividad clínica del Nifedipino
10	Isoniazida/ Carbamazepina	Severa	Pueden aumentar los niveles de Carbamazepina y por consiguiente su toxicidad
10	Rifampicina/Lovastatina	Moderada	Puede disminuir los niveles y la efectividad clínica de la Lovastatina
16	Isoniazida/ Acetaminofeno	Moderada	Aumenta la posibilidad de que Isoniazida induzca hepatotoxicidad.

Continuación de la Tabla N°7: Posibles Interacciones entre medicamentos, según literatura (N=9).

23 37	Rifampicina/Anticonceptivos	Severa	Pueden disminuir los niveles y efectividad clínica de los estrógenos contenidos en los anticonceptivos y en las terapias de reemplazo
32	Rifampicina/Warfarina	Severa	Puede disminuir los niveles y la efectividad clínica de la Warfarina.
32	Rifampicina/Acenocumarol	Severa	Puede disminuir los niveles y la efectividad clínica del Acenocumarol.

DISCUSIÓN

En Chile las tasas de TBC han ido disminuyendo progresivamente, llegando a ser uno de los cuatro países de Latinoamérica, junto a Cuba, Costa Rica y Uruguay, clasificados como de “baja prevalencia”⁽³⁾. Pero dentro de nuestro país se observan diferencias en las tasas de incidencia entre regiones e incluso entre los servicios de salud de una misma región⁽³⁾.

El promedio de la tasa de incidencia nacional de tuberculosis en todas sus formas para el año 2008 fue de 13,6 x 100.000 hab. En ese mismo año la tasa de incidencia en la Región Metropolitana, fue un poco mayor, promediando los 14,2 x 100.000 hab⁽⁹⁾.

El estudio se realizó en los dos servicios de salud con mayores tasas de incidencia de la región (SSMN, 17,6 x 100.000hab y SSMC, 20,8 x 100.000hab)⁽⁹⁾, por lo tanto se esperaba que el perfil de pacientes encontrado variara de la media de otros sectores del país.

Desde el inicio del programa de control de la tuberculosis, hasta ahora, las características de los pacientes con tuberculosis, ha ido cambiando. Se ha observado que la tasa de incidencia de TBC es similar en ambos sexos hasta los 25 años, pero posteriormente, se hace cada vez más frecuente en hombres y adultos mayores de 60 años. Este comportamiento, llamado "patrón en fase de declinación", se asocia a la disminución de casos de tuberculosis pulmonares, y al aumento de los casos de tuberculosis extrapulmonar⁽⁹⁾. De los pacientes incluidos en la muestra en estudio el 67,6% eran hombres, característica concordante además con lo visto a nivel regional en que el 66% de los casos son del sexo masculino. En cuanto al promedio de edad de la muestra, fue de 38,6 ± 14,6 años, edad relativamente joven si se tiene en cuenta que en la Región Metropolitana el 18,9% de las personas que sufren la enfermedad son adultos mayores. De la muestra, sólo 4 (10,8%) de los pacientes poseen esta condición de adulto mayor.

Respecto al tipo de tuberculosis, indicador relacionado con la baja en las tasas de incidencia de tuberculosis en una región. En la región metropolitana, el año 2009 un tercio de los casos eran del tipo extrapulmonar y en la muestra en estudio el 22% presentó este tipo de tuberculosis.

Al considerar los factores de riesgo asociados que poseen los pacientes para desarrollar tuberculosis, en la Región Metropolitana, se llegó a la conclusión de que el 45% de los afectados poseen al menos un factor asociado (coinfeción con VIH, indigencia, alcoholismo, drogadicción, ser adulto mayor, contacto de algún caso índice, funcionario de la salud, extranjero o estar privado de libertad, etc.). Al analizar la muestra, se encontró que más de la mitad (54%) presentó al menos uno de estos factores. Si bien en la muestra se observó un mayor porcentaje de pacientes con riesgo asociado que en la media regional, este porcentaje estuvo influido por el número de extranjeros que conformaba el estudio (11 peruanos y 1 ecuatoriano) llegando a ser el factor de riesgo de mayor frecuencia.

El ser extranjero es considerado un factor de riesgo, cuando la persona proviene de un país con altas tasas de incidencia y prevalencia de tuberculosis, lo que indica que la enfermedad aun no ha sido controlada⁽¹³⁾. En consecuencia, existe gran probabilidad de que estén infectados al emigrar en busca de trabajo y bienestar económico, lo que sumado a las condiciones de estrés, mala alimentación o de hacinamiento que deben enfrentar recién llegados^(14,15), les hace proclives a desarrollar la enfermedad, dentro de los primeros 2 a 5 años después de su llegada^(15,16,17,18,19,20). En Chile actualmente los extranjeros representan el 3,4% de los pacientes con tuberculosis y en la región metropolitana el porcentaje aumenta a 7,2%⁽⁹⁾.

Al hacer revisión de las nacionalidades de los pacientes que ingresaron a ambos servicios de salud (Central y Norte) en las fechas en que se hizo el estudio, sumando a los pacientes excluidos para tener una visión general de la magnitud de esta característica en cada servicio, se encontró que en el SSMN el 11,9% de los ingresos fueron extranjeros y en el SSMC fue el 44%. Los altos porcentajes de pacientes extranjeros en los Servicios de Salud incluidos en el estudio, se pueden explicar al

considerar que más de dos tercios de los inmigrantes del país residen en la Región metropolitana⁽¹⁰⁾.y dentro de ésta, las tres comunas en que se concentra el mayor número de inmigrantes peruanos son Santiago, Independencia y Recoleta⁽¹¹⁾, comunas que forman parte de los servicios de salud estudiados. Cabe destacar que, aunque las tasas de inmigración en Chile aún son bajas con respecto a otros países desarrollados, en nuestro país este factor de riesgo ha ido en aumento en los últimos años.

El segundo factor de riesgo con mayor frecuencia en la muestra, fue la condición de adulto mayor en 4 (10,4%) pacientes y no concuerda con lo visto a nivel regional y nacional en que los adultos mayores representan el factor de riesgo de mayor frecuencia con un 19,8% de los casos ⁽⁹⁾ y un 19,6%. respectivamente.

El tercer factor riesgo de desarrollar TBC, de mayor frecuencia en la muestra, fue la coinfección VIH (10,7%), condición que se encuentra posicionada en el mismo lugar a nivel regional (13%) y que ha sido considerada a nivel mundial por la OMS como una de las razones del resurgimiento de la tuberculosis⁽¹⁾. Motivo por el cual al desarrollar la estrategia “Alto a la tuberculosis” puesta en marcha en el año 2006, se estableció como meta final la “eliminación de la tuberculosis como tema de salud pública”. Uno de los seis puntos bases que conforman esta estrategia para lograr dicho objetivo, es hacer frente a esta coinfección TBC-VIH⁽²⁾, ya que se considera que estas personas poseen 20 veces más probabilidades de infectarse que los VIH negativos, y tan sólo en el año 2007 se determinó que cerca de un cuarto de las 2.000.000 de muertes entre los VIH positivos, fueron a causa de la tuberculosis⁽¹⁾.

Al continuar revisando los factores asociados a la muestra, se observó que el tercer lugar en importancia -en que se encontró la coinfección VIH - fue compartido por otra condición que ha sido ampliamente estudiada como es el alcoholismo (10,7%), dependencia que a nivel regional también es considerado entre los cinco factores de mayor frecuencia con un 8%⁽⁹⁾. Las investigaciones respecto a la asociación entre el consumo excesivo de alcohol y la TBC han llegado a la conclusión de que además de presentarse una mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad, también existe una mayor tasa de reinfección, tratamientos fallidos y drogoresistencia^(20,21).

A nivel mundial los factores de riesgo varían de acuerdo a las zonas y países. En los estudios hechos se ha encontrado por ejemplo que en Haití los factores de riesgo de mayor importancia en su comunidad eran el VIH/SIDA, las neumopatías crónicas, el haber sido contacto y la desnutrición⁽²²⁾. En Cuba el riesgo de mayor asociación causal fue la desnutrición⁽²³⁾, y en una localidad de España se observó que el asociación más recurrente fue el tabaquismo, el etilismo y la infección por VIH⁽²⁴⁾. En conclusión en cada lugar los factores van cobrando mayor o menor importancia dependiendo de la calidad de vida, de las tasas de migración, de las políticas de salud pública y de las costumbres de cada región.

La muestra estudiada, representa el perfil de pacientes atendidos en los Servicios de Salud en que se realizó el estudio, pero estos resultados pueden estar sesgados al excluir a los pacientes privados de libertad (personas consideradas como población de alto riesgo) que por su número y condiciones podrían hacer variar la muestra .

En general, los esquemas de tratamiento administrados siguieron la norma establecida en cuanto a si el paciente era virgen al tratamiento, antes tratado o en recaída. Pero, el cambio de dosis de acuerdo al peso del paciente sólo se realizó en un paciente que estaba bajo el peso mínimo de 40Kg, mientras que en los de más de 60 Kg no se hizo adaptación del esquema de acuerdo a este parámetro, punto que es difícil de comprobar si pudo ir en desmedro de los resultados del tratamiento, ya que dentro del programa no se hacen estudios de nivel de medicamento en plasma, y las investigaciones hechas apuntan a que no se puede concluir cuán importante es que los niveles en plasma estén dentro de los rangos terapéuticos establecidos^(25,26).

El 37,8% de los pacientes en estudio presentaron alguna patología asociada, siendo la más frecuente la hipertensión que estaba presente en cinco de ellos (16,1%), lo que se podía esperar ya que, según la encuesta de salud de 2003⁽²⁷⁾, la prevalencia de la hipertensión en Chile es al menos de un 33,7%. Pero, aunque fue la de mayor frecuencia, los pacientes mostraban escasa adherencia ya que sólo 1 de los pacientes seguía el tratamiento antihipertensivo correspondiente, mientras que otro lo había suspendido y los otros 3 no trataban la enfermedad por no sentir molestias. Esto queda

de manifiesto al observar los porcentajes de uso de medicamentos para tratar las co-morbilidades asociadas, en que el uso de antihipertensivos suma sólo el 2,3% del total. Las siguientes co-morbilidades de mayor frecuencia, son la diabetes junto con la coinfección por VIH, que se sabe afectan la inmunidad celular y que por lo mismo, han sido calificadas como enfermedades asociadas a la tuberculosis. Los tres pacientes con diabetes estaban bajo tratamiento, uno con insulina, otro con glibenclamida y el último con glibenclamida y metformina. De los pacientes con VIH dos recibían tratamiento, mientras que el tercero aun no recibía antirretrovirales por haber sido confirmada la enfermedad al momento de ingresar al programa de tuberculosis, por lo tanto, se seguiría el protocolo, en que se señala que al finalizar la fase diaria bajo el tratamiento de la tuberculosis que dura dos meses, se iniciaría la terapia con los antirretrovirales correspondientes.

Prácticamente la mitad de la muestra, (51,4%), presentó algún tipo de RAM, resultado similar a los obtenidos por Onodera et al⁽²⁷⁾ (49,1%) y Gholami et al⁽²⁹⁾ (53%). Aunque hay una amplia gama de resultados obtenidos respecto a la frecuencia de reacciones adversas, como en un estudio hecho en Canadá⁽³⁰⁾ en que la incidencia de RAM no supero el 9%. La diferencia entre los resultados obtenidos en este estudio y otros, puede deberse a que - como se ha concluido en otras evaluaciones - hay diversas características de la muestra que la pueden hacer propensa a la ocurrencia de estos eventos. Entre ellos se han encontrado la desnutrición, el alcoholismo, la presencia de pirazinamida en el régimen, la coinfección con VIH y en especial para el desarrollo de una hepatitis inducida por medicamentos, el ser mayor de 60 años y de sexo femenino^(28,29,31,32).

Los resultados en la variedad de estudios que se han hecho respecto al tema de las reacciones adversas a los medicamentos usados contra la tuberculosis, son muy diversos, pero en general, las RAM detectadas de mayor incidencia son la hepatitis los problemas gastrointestinales, el dolor articular (por aumento del ácido úrico) y la hipersensibilidad^(28,29,30,32,36). Las reacciones adversas de mayor frecuencia identificadas en la muestra en estudio fueron las relacionadas con problemas gastrointestinales (66,7%), seguidos por el daño hepático (7,4%) y la hipersensibilidad

a medicamentos (3,7%). Las personas que presentaron hepatotoxicidad ambas mujeres, una desarrolló hepatitis y la otra sufrió una elevación de las enzimas hepáticas pero sin síntomas de daño hepático asociados, representando así el 7,4% de las RAM. Aunque entre los estudios encontrados los porcentajes varían desde 0 a 37%, el porcentaje encontrado en la muestra puede estar siendo subestimado, ya que la mayoría de las veces no se contó con los resultados de los exámenes de laboratorio y por lo tanto, la falta de información pudo provocar un sesgo considerable respecto al tema.

En los resultados de este estudio no se hizo una caracterización de las reacciones adversas de los medicamentos contra las tuberculosis, en cuanto a tipo de pacientes que las presentaron, pero cabe mencionar que la razón mujeres/hombres, en cuanto a ocurrencia de RAM fue de 1,1 lo que demuestra que - según el estudio - podría no haber una relación directa entre el sexo y el riesgo de sufrir una reacción adversa, que difiere de lo obtenido por Pande J et al. que encontraron una razón de 1,9, por lo que concluyeron que el ser mujer era una condición de riesgo de sufrir RAM. Si bien en la muestra sólo cuatro pacientes eran adultos mayores, tres presentaron RAM (moderadas), lo que aunque no sea concluyente, podría apoyar lo visto en otros estudios en que la condición es considerada un factor de riesgo para presentar RAM^(33,34,35).

Estudios hechos en Chile⁽³⁷⁾ y Colombia⁽³⁸⁾, en busca de factores de riesgo para el abandono de la terapia de TBC, se ha concluido que uno de los factores que ocasionan abandono del tratamiento es la ocurrencia de eventos adversos a medicamentos, llegando a representar el 21% de los motivos de abandono, en la investigación realizada en Colombia. En el período de estudio de la muestra, hubo 5 pacientes que presentaron reacciones adversas clasificadas de graves, y a 4 de ellos se les modificó o suspendió la terapia contra la tuberculosis para posterior evaluación, como medida de tratamiento de la RAM. Situación que derivó en un alargue significativo en la duración del tratamiento de la TBC, que como se ha visto puede ocasionar la aparición de resistencias o dificultar a adherencia posterior. A su vez, en un periodo de tiempo

como en el que se desarrolló el estudio, no fue posible conocer los resultados de los exámenes de laboratorio o el diagnóstico final de cada caso.

Aunque la mayoría de los estudios indica que las personas con VIH son susceptibles a desarrollar RAM con mayor frecuencia y gravedad⁽³¹⁾, en la muestra, de los tres pacientes con esta coinfección sólo uno de ellos tuvo problemas de tipo gastrointestinales calificada como moderada, lo que no concuerda con lo descrito en literatura, en donde, por su débil estado inmunológico, se les ha relacionado con una mayor propensión al desarrollo de rash cutáneo^(39,40).

Una de las dificultades para realizar el estudio fue que muchas veces las fichas de los consultorios, o tarjetas de registro estaban incompletas, y no indicaban los medicamentos que tomaba el paciente para tratar las co-morbilidades o los síntomas que los pacientes relataban en la entrevista haber sentido, principalmente en los primeros días de iniciado el tratamiento contra la TBC. Al no aparecer registrados en las fichas clínicas, hizo difícil el poder calificar algunos eventos como RAM.

Respecto a las interacciones medicamentosas de los 9 tipos de interacciones encontradas en literatura que podrían desarrollarse, en la práctica sólo se vieron los efectos nocivos de sólo una de ellas. Que fue la interacción entre la rifampicina y acenocumarol, ya que la disminución en la efectividad del anticoagulante desencadenó un episodio de tromboembolismo pulmonar que tuvo hospitalizado al paciente. Lamentablemente, no se encontró ningún otro estudio que midiese la frecuencia de las interacciones entre pacientes que reciben terapia antituberculosa y por lo tanto, no existe un punto de comparación respecto al tema.

A nivel mundial, se han realizado varios estudios de las interacciones entre los medicamentos contra la tuberculosis y otros para otras afecciones. Las interacciones más estudiadas son las que se dan con los antirretrovirales, y por lo mismo, la gran información ha hecho que en Chile dentro de los programas (contra el VIH y tuberculosis) estas se tengan muy presentes y estén siendo evitadas.

No se encontró algún otro estudio que midiera la frecuencia, en que, las interacciones medicamentosas se presenten en la práctica clínica.

Aunque la muestra fue pequeña y la recolección de datos, acerca del tratamiento y exámenes, fue difícil de obtener. Es posible sacar algunas conclusiones generales de los pacientes que son atendidos en estos dos Servicios de Salud incluidos en el estudio, por encontrar que la muestra era representativa del perfil de pacientes atendidos en estos servicios.

Al encontrar que más de la mitad de los pacientes incluidos en este estudio presentaron algún tipo de intolerancia o efecto adverso a los medicamentos para tratar la tuberculosis, se refuerza la importancia del DOTS (*Directly Observed Treatment Short Course*), como sistema de alerta ante posibles problemas y que al ejercerse adecuadamente, se convierte en el mayor instrumento de vigilancia que posee el programa. Si se reforzara aun más el tema del conocimiento e interés por detectar posibles reacciones adversas e interacciones por parte de los funcionarios de salud a cargo de la supervisión de cada paciente con tuberculosis que le es asignado (que en promedio no son más de 2 o 3 pacientes por consultorio) se podría lograr un control, y por ende prevención de muchos de estos efectos, optimizando la eficacia del tratamiento

Si esto fuera así, sería entonces necesario que se hiciera un estudio de mayor duración y que fuera realizado por los integrantes de los respectivos Servicios de Salud a cargo, ya que el acceso a las fichas, la posibilidad de poder realizar exámenes, la comunicación directa con enfermeras y médicos tratantes de cada consultorio, haría el desarrollo más fácil y se podría conocer en profundidad la real situación en cuanto a esta materia, y así ver finalmente qué relación puede haber entre los efectos adversos de los medicamentos y el alargue de la terapia, el mayor número de días de hospitalización o abandono de terapia, que es el tema de fondo importante para que se llegue a las metas planteadas por el programa y lograr la eliminación de la enfermedad como problema de salud pública en el país.

CONCLUSIONES

1. La muestra estuvo conformada en su mayoría por hombres (67,6%), y por un alto número de extranjeros (32,4%).
2. Más de la mitad de los pacientes (54%) presentó al menos un factor de riesgo asociado, entre los cuales el de mayor frecuencia fue el ser extranjero (42,9%), seguido por la condición de adulto mayor (14,3%).
3. La mayoría de los pacientes eran vírgenes al tratamiento (91,9%) y el 8,5% recibió el esquema primario.
4. Catorce pacientes tenían alguna patología asociada, de ellas la hipertensión arterial fue la más común presente en 5 pacientes. En menor número se halló la coinfección por VIH, la diabetes mellitus, las afecciones gastrointestinales y las alergias.
5. De los medicamentos usados para tratar las co-morbilidades asociadas los de mayor uso fueron los antirretrovirales, los broncodilatadores e hipoglicemiantes.
6. Diecinueve pacientes (51,4%) presentaron un total de 27 RAM, 15 de éstas se consideraron de gravedad moderada.
7. Respecto al tipo de RAM las de mayor frecuencia fueron las relacionadas con problemas gastrointestinales (66,7%), seguidos por el daño hepático (7,4%) y la hipersensibilidad a medicamentos (3,7%).
8. En un total de 10 pacientes, se identificaron 9 posibles tipos de interacciones que pudieron darse entre los agentes antituberculosos, y los medicamentos para tratar otras patologías aunque sólo una de ellas fue observada en la práctica. Seis de las interacciones son consideradas severas por el sistema empleado para detectarlas.
9. El estudio deja de manifiesto que la tasa de reacciones adversas al tratamiento de la tuberculosis puede ser alta y que las interacciones pueden darse en la práctica.

Por lo tanto, para detectarlas, evitarlas o tratarlas adecuadamente, es necesario reforzar e incentivar el interés de las enfermeras y médicos a cargo de la supervisión de la toma de medicamentos, en cada consultorio

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Global tuberculosis control 2009: Epidemiology, strategy, financing. <http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/> [Consulta: 25 mayo 2009]
2. World Health Organization The stop strategy: building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. .<http://www.who.int/tb/publications/2006/stop_tb_strategy.pdf > [Consulta: 25 mayo 2009]
3. Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública División de Prevención y Control de Enfermedades. Programa nacional de control de la tuberculosis: manual de organización y normas técnicas. 197p. < <http://www.minsal.cl/>> [consulta: 25 mayo 2009].
4. MANRIQUE, F. Factores de riesgo para abandono (no adherencia) del tratamiento anti tuberculoso. Revista Medunab 2004; 7(21): 172-80.
5. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Thorax 1998; 53(7): 536-48.
6. MANDELL, G., PETRI, W. "Fármacos usados en la quimioterapia de la tuberculosis, la enfermedad causada por el complejo de *Mycobacterium avium* y la lepra". En: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. GOODMAN, L. GILMAN, A. Novena edición. México: Mc Graw-Hill Interamericana S.A. Capítulo 48. 1225-1245.
7. WebMD Health Professional Network <<http://www.medscape.com/druginfo/druginterchecker> > [Consulta: 25 noviembre 2009].
8. Naranjo C.A., Shear N.H., Busto U, Adverse Drug Reactions. In Kalant H, Roschlau W.H.E., Principles of Medical Pharmacology, 6th edition, Oxford University Press, New York, 1998, pp 791-800.

9. SEREMI de Salud Región Metropolitana."Curso Metropolitano de capacitación para el control de la tuberculosis". 1 y 2 de septiembre 2009. Santiago. p.i.
10. COWIE, R.L., SAHRPE, J.W. Tuberculosis among immigrants: interval from annual in Canada to diagnosis. A 5-year study in southern Alberta. *CMJA* 1998; 158(5): 599-602.
11. CAMINERO, J. Inmigración y tuberculosis a escala mundial. *Enf Emerg* 2001; 3(3): 120-53.
12. CASTILLO, G., GUIZA, I., MATOS, *et al.* Factores de riesgo asociados a enfermar por tuberculosis: La migración como factor relacionado a elevar incidencia por tuberculosis en Tacna Perú." Ministerio de Salud. Perú. 2004. 23 p
13. GILBERT, R., ANTOINE, D., FRENCH, C., *et al.* The impact of immigration on tuberculosis rates in the United Kingdom compared with European countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(5): 645-51.
14. CAMINERO, J. Inmigración y tuberculosis. *Enf Emerg* 2001; 3 (2) 70-76.
15. EL AOUAD, R., DIEZ, I., CHERKAOUI, I. Impact of immigration on VIH and tuberculosis epidemiology in the Euro-Mediterranean area. *Euro Surveill* 2009; 14(15): 1-3.
16. CHAVES, F., MARTÍNEZ, J. Tuberculosis e inmigración en España. *Rev Esp Salud Pública* 2007; 81(6): 585-87.
17. ALCAIDE, J., ALTET, M., DE SOUZA, M., *et al.* Active tuberculosis case finding among immigrants in Barcelona. *Arch Bronconeumol* 2004; 40(10): 453-8.
18. Gobierno de Chile. Ministerio del Interior, Subsecretaria del Interior Departamento de Extranjería y Migración. Informe estadístico "Estimación de población de extranjeros en Chile a diciembre de 2008". 8 p.

<http://www.ine.cl/canales/chile_estadistico/home.php> [consulta: 10 enero 2010].

19. TORRES, A., HIDALGO, R. Los peruanos en Santiago de Chile transformaciones urbanas y percepción de los inmigrantes. Polis, Revista de la Universidad Bolivariana 2009; 8(22): 307-22.
20. REHM. J., SAMOKHVALOV, A., NEUMAN, M.*et al.* The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. 2009. BMC Public Health. 9:450.
21. FISKE, C., HAMILTON, C., STOUT, J. Alcohol use and clinical manifestations of tuberculosis. 2008. J Infect. 57(5): 385-391.
22. PENTÓM, J., CHÁVEZ, M.C. Factores de riesgo de tuberculosis pulmonar en el departamento noroeste de Haití. 2007. Panorama Cuba y Salud. 2(1): 22-28.
23. TERAZÓN, O., PREGO, M. Enfoque de riesgo en la tuberculosis. 1998. Rev. Cubana Med 37(1): 18-21.
24. CALPE, J.L., CHINER, E., MARÍN, J., *et al.* Evolución de las características epidemiológicas de la tuberculosis en el Área 15 de la Comunidad Valenciana en el período 1987-2001. Arch Bronconeumol 2005; 41 (3):118-24.
25. KIMERLING, M., PHILLIPS, P., PATTERSON, P., *et al.* Low Serum Antimycobacterial Drug Levels in Non-HIV-Infected Tuberculosis Patients. Chest 1998; 113: 1178-1183.
26. UM, S-W., LEE, S., Kwon, Y., *et al.* Low serum concentrations of anti-tuberculosis drugs and determinants of their serum levels. Int J Tuberc Lung Dis 2007; 11:972-978.
27. Instituto Nacional de Estadísticas. Chile: Proyecciones y Estimaciones de Población. Total País. 1950-2050. [en línea] Santiago, Chile. <http://www.ine.cl/canales/chile_estadistico/demografia_y_vitales/proyecciones/Informes/Microsoft%20Word%20-%20InforP_T.pdf> [consulta: 20 noviembre 2009]

28. ONODERA, D., GOMES. M. Adverse effects of tuberculosis treatment: experience at an outpatient clinic of a teaching hospital in the city of Sao Paulo, Brazil. *J Bras Pneumol* 2008; 34: 1049-1055.
29. GHOLAMI, K., KAMALI, E., HAJIABDOLBAGH, M., SHALVIRI, G. Evaluación de las reacciones adversas de los antituberculosos en pacientes hospitalizados. *Pharmacy Pract. (Granada Ed. impr.)* 2006; 4:134-138.
30. YEE, D., VALIQUETTE CH., PELLETIER, M., *et al.* Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis.. *Am J. Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1472-1477.
31. PANDE, JN., SINGH,SN., KHILNANI, GC., *et al.* Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case-control study. *Thorax* 1996; 51: 132-36.
32. MARRA,F., MARRA,C.A., BRUCHET,N. *et al,* Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens. *Int. J. Tuberc Lung Dis,* 2007; 11 :868-875.
33. SILVA, J., PEREIRA, E., SOTO, O., *et al.* Comportamiento de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos en la provincial Guantánamo. Enero-noviembre 2002.*Revista Médica del Nordeste.* 2004.17-22.
34. SHABERG, T., REBHAN, K., LODE, H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Euro Respir J* 1996; 9: 2026-2030.
35. CANTALICE, J.P., NEVES, M., SANT, C. Analysis of the treatment of pulmonary tuberculosis in elderly patients at a university hospital in Rio de Janeiro, Brazil.*J Bras Pneumol* 2007; 33(6): 691-698.
36. Nahar,B., A.K.M. Mosharrof Hossain, M. Monirul Islam, Dipti Rani Saha. A comparative study on the adverse effects of two anti-tuberculosis drugs regimen in initial two-month treatment period. *Bangladesh J Pharmacol* 2006; 1: 51-57.

37. FERRER, X., KIRSCHBAUM, A., TORO.J., *et al.* Adherencia al tratamiento de la tuberculosis del adulto en Santiago, Chile. Bol Of Sanit Panam., 1991; 111:423-431.
38. SALAZAR, CL., URIBE, M., ZULUAGA, W., *et al.* Factores de riesgo para el abandono de tratamiento en la ciudad de Medellín. Enero 2000-junio 2001. .Revista CES de medicina 2004; 18: 25-33.
39. BREEN, R., MILLER, R., GORSUCH, T., *et al.* Adverse events an treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. Thorax. 2006. 61: 791-794.
40. YIMER, G., ADERAYE, G., AMOGNE, W., *et al.* Anti-tuberculosis therapy-induced hepatotoxicity among Ethiopian HIV-positive and negative patients. Plos ONE. 2008; 3 (3): e1809-E1813.

ANEXO N° 1: Consentimiento informado

TITULO DEL PROTOCOLO: “Detección de reacciones adversas y posibles interacciones medicamentosas en pacientes con tuberculosis”

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

- EU. Gislaine Carnot, Encargada del programa de Tuberculosis del Servicio de Salud Metropolitano Norte. Teléfono:5680207

Se me ha solicitado participar de un estudio que busca detectar reacciones adversas y posibles interacciones entre los medicamentos recibidos bajo la terapia contra la tuberculosis.

Me han indicado también que me harán una entrevista que tomará aproximadamente 5 minutos.

Yo entiendo que:

-Este procedimiento no presentará ningún riesgo adicional, ya que no se me someterá a ningún procedimiento ni tratamiento nuevo ni de prueba.

-Este procedimiento no contempla tratamientos alternativos; en el caso que decida no participar en el estudio, recibiré la atención médica habitual.

-Cualquier pregunta que yo quiera hacer con relación a mi participación en este estudio deberá ser contestada por:

- EU. Gislaine Carnot, Encargada del programa de Tuberculosis del Servicio de Salud Metropolitano Norte. Teléfono:5680207

-Yo podré retirarme de este estudio en cualquier momento sin ser obligado/a a dar razones y sin que esto me perjudique en mi calidad de paciente o usuario.

-Los resultados de este estudio pueden ser publicados, pero mi nombre o identidad no será revelado y mis datos clínicos y experimentales permanecerán en forma confidencial.

-Mi consentimiento ha sido dado voluntariamente sin que haya sido forzado u obligado.

Firma investigador

Firma del paciente

Fecha: _____

ANEXO Nº 2: Ficha de recolección de datos

Ficha recolección de datos pacientes TBC					
Fecha entrevista:			Consultorio:		
Datos paciente					
Nº Ficha:			Teléfono:		
Código:			Dirección:		
Sexo	F <input type="checkbox"/>	M <input type="checkbox"/>	Peso inicial:	Peso M1:	Peso M2:
Edad:			Estatura:	IMC:	
Condición					
TBC Pulmonar <input type="checkbox"/>			TBC Extrapulmonar <input type="checkbox"/>		
Diagnóstico					
VT* <input type="checkbox"/>		AT* <input type="checkbox"/>		AB* <input type="checkbox"/>	
Tipo de caso					
Nuevo <input type="checkbox"/>		Recaída <input type="checkbox"/>		Reingreso <input type="checkbox"/>	
Fecha ingreso al programa: / /					
Consumo de alcohol:			Consumo de tabaco:		
Riesgo de abandono:					
Esquema tratamiento					
Etapa 1 (D.D*)					
Fecha inicio: / /			Fecha término: / /		
Medicamento			Dosis		
Control bacteriológico					
Baciloscopía	Resultado	Fecha	Baciloscopía	Resultado	Fecha
B1			B3		
B2			B4		

Total asistencia mensual:				
Total	Fecha	Total	Fecha	
M1		M4		
M2		M5		
M3		M6		
Condición Egreso:				
Co-morbilidades y tratamientos				
Patologías asociadas				
Medicamentos				
Medicamento	Dosis diaria	Inicio Tto.	Término Tto.	Razón de uso
Observaciones				

Bilis total y directa	Valor Ref.	Resultado / Fecha	Resultado / Fecha
Bilis total	0,1-0,2 mg/dl		
Bilis directa	0,0-0,2 mg/dl		
Bilis indirecta	0,0-1,0 mg/dl		
Fosfatasa alcalina	< 258 UI/L		
ASAT/GOT	10,0-37,0 UI/L		
ALAT/GPT	10,0-41,0 UI/L		
Otros exámenes			
Recuento leucocitos	4,1-11,0 K/UL		
Recuento hematíes	4,0-5,0		
Hemoglobina	13,2-17,0		
Hematocrito	37,0-47,0		
Vol. Corp. Medio VCM	82-990		
Vol. Corp. Medio HCM	27,0-32,0		
Conc. B. Corp. Media CHCM	32,0-36,0		
Recuento de plaquetas	140,0-440,0		

*V.T.: Virgen al Tratamiento, A.T.: Antes Tratado, A.B.: Abandono, D.D.: Dosis Diaria.

