

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO



**Factores asociados al desarrollo de hepatotoxicidad en  
pacientes con tratamiento antituberculoso en el  
Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2012 al 2016**

Presentado por la bachiller

**Lourdes Paola Mendoza Silva.**

para optar el título de Médico Cirujano

Dra. María Esther Alba Rodríguez.

Asesor

**LIMA – PERÚ**

**-2018-**

## DEDICATORIA

A Dios por darme la oportunidad de estudiar y terminar esta carrera. A La Virgen que siempre me ha acompañado en el día a día para aprender de mil maneras y sobre todo con cada paciente que me ha tocado atender.

A mis Padres D y M que con su afecto y sacrificio hicieron que pueda cumplir este sueño. Ustedes son mi modelo a seguir con su ejemplo diario en ayudar a los demás.

A mis hermanas. M, M y M (triple M) que con sus ocurrencias y apoyo me dieron ánimos en momentos determinados para seguir y llevar a cabo mis objetivos y metas.

Al Dr Carrillo gran médico internista que no dudó en mostrarme su apoyo y consejos en este trabajo de investigación y durante la rotación en el Loayza.

## Agradecimiento

*Gracias Dios por la locura de empezar esta carrera de resistencia que me ha dado tan grandes alegrías, cansancios sin término pero satisfacción al fin y al cabo cuando los pacientes terminan sanos, mejor o siquiera algo confortados con la atención.*

*Gracias Papás por estar conmigo desde el inicio, por criarme de una manera distinta con mucha disciplina y dedicación.*

*Gracias Hermanas por su cariño, amor y comprensión cuando mis fuerzas ya no daban y me ayudaban en múltiples quehaceres diarios.*

*Gracias a mis Maestros. Cada Doctor de la Facultad de Medicina y en los distintos hospitales donde roté que me enseñaron algo de lo que ellos saben en favor del más necesitado el paciente.*

## Resumen

**Objetivo:** Determinar los factores asociados al desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2012 al 2016.

**Material y Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, analítico, de casos y controles donde se incluyó al total de población a los pacientes con tratamiento antituberculoso que eran unos 2000, se obtuvo una muestra de 228 y se buscaron los datos de sus historias clínicas mediante una ficha de recolección, para luego ser tabulada en el programa Microsoft Excel y posteriormente el análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v.20.

**Resultados:** La edad tuvo una media de  $42.19 \pm 14,55$ . La edad avanzada tiene una asociación no significativa a desarrollar hepatotoxicidad con OR=1,38 (IC 95%: 0.70 a 2.72). Con respecto al sexo, encontramos que el 52.63% de mujeres desarrolló hepatotoxicidad además presentó una asociación significativa con un OR 2.72 (IC 1.37-5.42). Se encontró asociación significativa entre el consumo de alcohol con un OR 3.65 (IC 95% 1.80-7.40), Infección por VIH OR 4.29 (1.80-10.21) y un IMC bajo (<20) con un OR 4.08 (IC 95% 1.76-9.48) con hepatotoxicidad. No hubo asociación significativa con el nivel educativo OR 0.88 (IC 95% 0.44-1.76).

**Conclusión:** Los factores de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad con más asociación y significancia estadística son: el sexo, consumo de alcohol, IMC < 20 e infección por VIH.

En cuanto la edad y el nivel educativo no hubo mayor significancia estadística.

**Palabras claves:** Hepatotoxicidad, factores de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad.

## Summary

**Objective:** To determine the factors associated with the development of hepatotoxicity in patients with antituberculous treatment at the National Hospital Arzobispo Loayza from 2012 to 2016.

**Material and Methods:** Observational, retrospective, analytical study of cases and controls where the total population was included in the patients with antituberculous treatment that were about 2000, a sample of 228 was obtained and the data of their clinical histories were searched through a collection form, to be tabulated in the Microsoft Excel program and later the statistical analysis was done with the SPSS v.20 program.

**Results:** Age had an average of  $42.19 \pm 14.55$ . Advanced age has a non-significant association to developing hepatotoxicity with OR = 1.38 (95% CI: 0.70 to 2.72). With regard to sex, we found that 52.63% of women developed hepatotoxicity and presented a significant association with an OR 2.72 (CI 1.37- 5.42). A significant association was found between alcohol consumption with an OR 3.65 (95% CI 1.80-7.40), HIV infection OR 4.29 (1.80-10.21) and a low BMI (<20) with an OR 4.08 (95% CI 1.76-9.48) with hepatotoxicity. There was no significant association with educational level OR 0.88 (95% CI 0.44-1.76).

**Conclusion:** The risk factors for the development of hepatotoxicity with more association and statistical significance are: sex, alcohol consumption, BMI <20 and HIV infection.

As regards age and educational level, there was no statistical significance.

**Key words:** Hepatotoxicity, risk factors for the development of hepatotoxicity.

# Indice de Contenido

<b>AGRADECIMIENTO</b> .....	<b>3</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>4</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>5</b>
<b>INDICE DE CONTENIDO</b> .....	<b>6</b>
<b>INDICE DE GRAFICOS</b> .....	<b>8</b>
<b>INDICE DE TABLAS</b> .....	<b>9</b>
<b>I. CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>11</b>
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:.....	11
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	12
1.3 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA. ....	13
1.4 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN. ....	14
1.4.1 <i>Objetivo General:</i> .....	14
1.4.2 <i>Objetivos Específicos:</i> .....	14
<b>II. CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>15</b>
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN. ....	15
2.2 BASES TEÓRICAS .....	22
2.2.1 <i>Definición</i> .....	23
2.2.2 <i>Diagnostico</i> .....	23
2.2.3 <i>Tratamiento</i> .....	25
2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES .....	25
<b>III. CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b> .....	<b>27</b>
3.1 HIPÓTESIS GENERAL .....	27
3.2 HIPÓTESIS ESPECIFICAS .....	27
3.3 VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN.....	28
3.3.1 <i>Variable dependiente:</i> .....	28
3.3.2 <i>Variables independientes:</i> .....	28
<b>IV. CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b> .....	<b>29</b>
4.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN .....	29
4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	29
4.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES. ....	32
4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	34

4.5 RECOLECCIÓN DE DATOS.....	34
4.6 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	34
<b>V. CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>36</b>
5.1 RESULTADOS.....	36
5.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	49
<b>VI. CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>53</b>
6.1 CONCLUSIONES.....	53
6.2 RECOMENDACIONES.....	53
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>55</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>58</b>
<i>ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....</i>	<i>59</i>
<i>ANEXO 2: MATRIZ DE CONSISTENCIA .....</i>	<i>62</i>

# Indice de Graficos

GRÁFICO 01 LA EDAD COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO. ....	38
GRÁFICO 02 EL SEXO COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO. ....	40
GRÁFICO 03 EL CONSUMO DE ALCOHOL COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO.....	41
GRÁFICO 04 LA INFECCIÓN POR VIH COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO.....	43
GRÁFICO 05 EL IMC < 20 COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO.....	45
GRÁFICO 06 EL NIVEL EDUCATIVO COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO.....	47

# Indice de Tablas

TABLA 01 ANÁLISIS GENERAL DE FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO. ....	36
TABLA 02. ANÁLISIS UNIVARIADO DE LA EDAD EN LOS PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO.....	37
TABLA 02.1 ASOCIACIÓN ENTRE EDAD Y HEPATOTOXICIDAD EN LOS PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO. ....	37
TABLA 03. ANÁLISIS UNIVARIADO DEL SEXO EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO.....	38
TABLA 03.1ASOCIACIÓN ENTRE SEXO Y HEPATOTOXICIDAD EN LOS PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO.....	39
TABLA 04. ANÁLISIS UNIVARIADO DE ALCOHOL EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO.....	40
TABLA 04.1 ASOCIACIÓN ENTRE CONSUMO DE ALCOHOL Y HEPATOTOXICIDAD EN LOS PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO. ....	41
TABLA 05. ANÁLISIS UNIVARIADO DE INFECCION POR VIH EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO.	42
TABLA 05.1 ASOCIACIÓN ENTRE INFECCION POR VIH Y HEPATOTOXICIDAD EN LOS .....	42
TABLA 06. ANÁLISIS UNIVARIADO DE IMC EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO. ....	43
TABLA 06.1 ASOCIACIÓN ENTRE IMC Y HEPATOTOXICIDAD EN LOS PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO.....	44
TABLA 07. ANÁLISIS UNIVARIADO DE NIVEL EDUCATIVO EN PACIENTES TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO. ....	45
TABLA 07. 1 ASOCIACIÓN ENTRE NIVEL EDUCATIVO Y HEPATOTOXICIDAD EN LOS PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO.....	46
TABLA 08 ANÁLISIS MULTIVARIADO DE FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES CON TRATAMIENTO AMTITUBERCULOSO.....	48



# I. Capítulo I: Problema De Investigación

## 1.1 Planteamiento del problema:

La frecuencia de hepatotoxicidad por medicamentos es difícil de determinar. No se conoce con precisión el número de pacientes expuestos, es muy complicado la detección de hepatotoxicidad en ensayos clínicos, existe dificultad en estipular el diagnóstico y es baja la notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos <sup>1</sup>.

Los fármacos antituberculosos de primera línea presentan un elevado riesgo hepatotóxico, que se potencia con la necesidad de una terapia de combinación para el tratamiento de la tuberculosis activa<sup>2</sup>.

El tratamiento estándar para la enfermedad tuberculosa activa es con isoniacida, rifampicina y pirazinamida durante los dos primeros meses , seguido de isoniacida y rifampicina durante 4 meses. Para evitar la posibilidad de resistencia a los fármacos se debe añadir etambutol o estreptomina durante los dos primeros meses.

Los fármacos antituberculosos pueden producir con frecuencia efectos adversos, en ocasiones potencialmente severos o incluso mortales, que es indispensable reconocer antes de instaurar un tratamiento, y monitorizar durante el mismo. La presencia de efectos adversos conlleva morbilidad, incluso riesgo de mortalidad en la hepatitis tóxica por fármacos, incremento de los costes del tratamiento, y puede ser la causa más importante de abandono terapéutico.

La frecuencia de las reacciones adversas es variable. De acuerdo a las cifras internacionales las reacciones adversas varían entre 0,07 a 11,9%; la mayoría de las veces no requiere la suspensión de los medicamentos.

En un estudio británico se reporta una incidencia de hepatitis de 0.3% para la isoniazida, de 1.4% para la rifampicina y 1.25% para la pirazinamida <sup>3</sup>.

En un meta-análisis reciente de quimiopro-filaxis con isoniacida para tuberculosis latente, en 1,861 participantes se encontró una baja incidencia de hepatotoxicidad, con

una tasa media de 1,8%, La incidencia en mayores de 35 años fue de 1,7% y en menores de esta edad de 0,2% <sup>4</sup>.

La hepatotoxicidad es un efecto adverso grave, preocupante y en ocasiones fatal, que pueden presentar estos pacientes una vez iniciado el tratamiento con drogas específicas. Son esperables ligeros aumentos de los marcadores de función hepática en hasta 20% de los pacientes al inicio del tratamiento, los que en general suelen retornar a la normalidad con el transcurso del tiempo. En ciertas ocasiones evolucionan hacia hepatotoxicidad que puede presentarse con un patrón de necrosis hepatocelular, de colestasis o una combinación de ambos. No existen estudios en nuestro País que permitan estimar la prevalencia ni los factores asociados a la hepatotoxicidad por tratamiento antituberculoso.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuáles son los factores asociados al desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2012 al 2016?

Justificación de la investigación.

El 95% de los casos se registra en países en vías de desarrollo, lugares donde ocurren el 98% de las muertes por este padecimiento. Según el Informe Mundial sobre la Tuberculosis 2014 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2013 se calcula que contrajeron la enfermedad 9 millones de personas. En la región de Las Américas, en 2012 se notificaron 280 mil casos nuevos. La tasa de incidencia estimada fue de 29 casos por 100 mil habitantes<sup>5,6</sup>.

No existe consenso en la definición de la hepatotoxicidad por drogas antituberculosas, ya que es sabido que algunas de ellas producen alteraciones transitorias de las enzimas hepáticas, El límite para definir hepatotoxicidad no está claro y tampoco cuáles son las enzimas para medirlo.

Los consensos de la Sociedad Británica del Tórax (BTS), de la Sociedad Americana del Tórax (ATS), la guía de la Sociedad Respiratoria de Europa (ERS) y las normativas de la OMS, coinciden en que lo más importante como indicador de toxicidad son los síntomas de hepatitis. Sin embargo, la monitorización de las enzimas hepáticas

pareciera ser útil en la detección de casos asintomáticos que podrían desarrollar insuficiencia hepática de continuar con la terapia. Hyman Zimmerman describió lo que hoy se denomina ley de Hy, que señala que un aumento de 3 veces de la ALT (alanina-aminotransferasa) y de 2 veces de la bilirrubina total, se asocia a 10% de desarrollo de insuficiencia hepática con caída de la protrombina en 24 a 36 horas, de continuar con la medicación<sup>7,8</sup>.

Los casos de hepatotoxicidad son una de las principales causas de abandono al tratamiento antituberculoso, lo cual aumenta la incidencia de tuberculosis multidrogorresistente; esto eleva los costos del Estado para el tratamiento de esta enfermedad e impide un adecuado control de la misma.

Conocer los factores de riesgo para hepatotoxicidad por tratamiento antituberculoso nos puede servir para poder crear un perfil clínico y de esta forma anticiparnos a las posibles complicaciones y prever una mejor atención, asimismo, identificar a estas pacientes nos permitirá focalizar los esfuerzos en la prevención de este efecto adverso y sus subsecuentes secuelas.

### **1.3 Delimitación del problema.**

El presente trabajo de investigación se enmarca dentro del problema n°4 de Tuberculosis, de los 21 problemas sanitarios de nuestro País, de acuerdo a las Prioridades de Investigación 2015-2021 del Instituto Nacional de Salud. Se realizará en el servicio de Neumología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Esta investigación es de tipo II, pues es útil para el entendimiento de los determinantes o causas del problema sanitario como los factores ambientales, sociales, comportamiento y biológicos.

## **1.4 Objetivos de la investigación.**

### **1.4.1 Objetivo General:**

- Determinar cuáles son los factores asociados al desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2012 al 2016.

### **1.4.2 Objetivos Específicos:**

- Determinar la asociación entre la edad y el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso.
- Determinar la asociación entre el sexo y el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso.
- Determinar la asociación entre abuso de alcohol y el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso.
- Determinar la asociación entre el estado nutricional y el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso.
- Determinar la asociación entre la infección por VIH y el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso.
- Determinar la asociación entre el nivel educativo y el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso.

## II. Capítulo II: Marco Teórico

### 2.1 Antecedentes de la investigación.

- Un estudio realizado por Valiente et al.<sup>9</sup>, en Perú, publicado el año 2005 y que titula “Hepatotoxicidad por Fármacos Antituberculosos en Pediatría”; encontró que, de 5 casos pediátricos presentados en 10 años en el HNHU, 2 casos mostraron elevación asintomática de transaminasas, 2 presentaron hepatitis y 1 presentó insuficiencia hepática fulminante. La mayoría fueron escolares del sexo femenino y como factores de riesgo se encontró la desnutrición y la continuación de la terapia una vez que el daño hepático se inicia.

- Un estudio realizado por Camacho et al.<sup>10</sup>, en España, publicado el año 2010 y que titula “Usar rifampicina más pirazinamida en profilaxis antituberculosa no incrementa el riesgo de hepatotoxicidad grave en pacientes infectados por virus de la inmunodeficiencia humana: metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados”; encontró que, de los 5 ensayos evaluados es decir de 2.657 pacientes (1.324 Rifampicina- Pirazinamida y 1.333 controles) y el desarrollo de hepatotoxicidad grave con rifampicina fue inferior al de 6 a 12H (el 1,208 frente al 2,8 %;  $p=0,0042$ , [IC] del 95%:  $-0,028$  a  $-0,005$ ). La diferencia de riesgo de hepatotoxicidad grave fue favorable al régimen rifampicina- pirazinamida, tanto en el modelo de efectos fijos ( $-0,0119$ ; IC del 95%:  $-0,0206$  a  $-0,0033$ ), como en el modelo de efectos aleatorizados ( $-0,0147$ ; IC del 95%:  $-0,0289$  a  $-0,0006$ ). Por lo que el metaanálisis no demuestra la existencia de un aumento de riesgo de hepatotoxicidad grave entre pacientes infectados por VIH que reciben 2RZ como profilaxis

antituberculosa, frente a la pauta estándar de tratamiento con Isoniazida durante 6 a 12 meses.

- Un estudio realizado por Torres Morales<sup>11</sup>, en Ecuador, publicado el año 2013 y que titula “Prevalencia de Hepatotoxicidad por antifímicos en pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana y tuberculosis en la clínica del virus de la inmunodeficiencia humana del Hospital Eugenio Espejo, en el periodo de agosto de 2009 a agosto de 2012”; encontró que La tuberculosis continua siendo uno de los mas grandes problemas en salud pública, el aumento de la pobreza así como la falta de inversión en el sector de la salud junto con la pandemia de VIH han contribuido a la reaparición y persistencia de la enfermedad hasta la actualidad, además es una de las causas de muerte más prevalente, dentro de las enfermedades infecciosas curables. Se encontró una prevalencia de hepatotoxicidad de 15%.

- Un estudio realizado por Berrouet Mejía et al.<sup>12</sup>, en Colombia, publicado el año 2007 y que titula “Hepatotoxicidad por antituberculosos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, 2005-2007”; encontró que, de las 224 historias, se vió una incidencia de hepatotoxicidad de 21%, mucho mas lejano que la encontrada en otros estudios. El principal factor de riesgo para el desarrollo de la hepatotoxicidad fue la infección por VIH. Otros factores como edad, raza y sexo no fueron significativos para el desarrollo de hepatotoxicidad. Tambien se vió que no hubo un acuerdo común en caso de encontrar hepatotoxicidad; El 54 % se encontró esta reacción adversa y se tuvo que suspender el tratamiento, para luego reinstalarlo en forma paulatina.

- Un estudio realizado por Riedel M et al.<sup>13</sup>, en Chile, publicado el año 2010 y que titula “Hepatotoxicidad y terapia antituberculosis”; encontró que un total de 175 sujetos cumplieron los criterios de inclusión y fueron randomizados, 58 en el grupo I, 59 en el grupo II y 58 en el grupo III. Las características básales de los pacientes resultaron balanceadas entre los tres grupos. Entre estas características destaca 25,7% de TBC pulmonar, 55,4% de TBC extrapulmonar y 14,3% de TBC miliar o diseminada. Sólo 25 pacientes se encontraban en tratamiento trisemanal de acuerdo a las guías nacionales, el resto se encontraba recibéndolo en forma diaria, de acuerdo a lo prescrito por su tratante. El 93,1% de los pacientes presentó síntomas paralelo al alza de transaminasas, examen que alcanzó un máximo aproximado de 10 veces el valor basal. La mediana de

tiempo hasta la normalización de las pruebas de función hepática fue de 18 días. El total de la muestra completó los tres meses de seguimiento, sin observarse violaciones de protocolo. Durante este período, 19 pacientes (10,9%) presentaron recurrencia de la HIF (8 del grupo I, 6 del grupo II y 5 del grupo III,  $p = 0,69$ ), sin observarse mortalidad asociada. Al comparar los pacientes que recurrieron versus los que no, sólo la albuminemia basal resultó ser un factor predictor de recurrencia de la HIF. La gravedad del primer episodio de toxicidad no afectó el riesgo de recurrencia

Un estudio publicado el 2003 por Daphne Yee y cols.<sup>14</sup> titulada “Incidence of Serious Side Effects from First-Line Antituberculosis Drugs among Patients Treated for Active Tuberculosis”, realizado en Canadá. Encontró que de 430 pacientes tratados por TBC activa se vió que la incidencia de efectos adversos fue de 1.48 % asociada al uso pirazinamida, 0.49 Isoniacida y 0.43 a rifampicina. Así como la ocurrencia de la mayoría de efectos adversos estuvo asociada a factores como el sexo femenino con un OR 2.5 (1.3-4.7) con un IC de 95%, a una edad mayor de 60 años con un OR 2.9 (1.3-6.3) con un intervalo de confianza de 95%, VIH positivo con un OR 3.8 (1.05-13.4) con un intervalo de confianza al 95%.

Un estudio publicado el 2011 por Ina Warmelink et al.<sup>15</sup> titulada “Weight loss during tuberculosis treatment is an important risk factor for drug-induced hepatotoxicity”, realizado en Holanda. Encontró que de 218 pacientes con tuberculosis activa en tratamiento el 16.1% desarrollaron hepatotoxicidad por lo que tuvieron que suspenderlo necesariamente, el factor de riesgo mas importante para el desarrollo de hepatotoxicidad fue la perdida de peso mas de 2 kg o por mas de 4 semanas durante el tratamiento con un OR 211, 95 % CI 36·0, 1232). Otros factores de riesgo independientes fue el de hepatitis C (OR 19·6, 95 % CI 2·4, 164), edad mayor de 60 años (OR 18·5, 95 % CI 2·3, 151) y TBC MDR (OR 8·2, 95 % CI 1·3, 53·6). Este estudio demostró que la pérdida de peso durante el tratamiento antituberculoso es el factor de riesgo más importante para daño hepatico (hepatotoxicidad) por lo que es importantísimo las medidas del caso.

- Un estudio publicado el 2017 por Aula Abbara et al <sup>16</sup> titulada “Drug-induced liver injury from antituberculous treatment: a retrospective study from a large TB centre in the UK”, realizado en Londres. Encontró que de 1529 pacientes diagnosticados con TB activa entre abril de 2010 y mayo de 2014 hubieron 105 (6.9%) casos de lesión hepática inducida por fármacos secundaria al tratamiento antituberculoso. Los factores de riesgo para lesión hepática inducida por fármacos fueron: bajo peso del paciente, coinfección por VIH-1, mayor nivel de referencia ALP, y consumo de alcohol. Solo el 25.7% de los pacientes tenían criterios definidos por la Sociedad Torácica Británica o Americana para la prueba hepática (LT) monitoreo. La mitad (53%) de los casos ocurrió dentro de las 2 semanas de comenzar el tratamiento antituberculoso y el 87.6% ocurrió dentro de 8 semanas. Cinco (4,8%) de siete muertes fueron atribuibles a lesión hepática inducida por fármacos.

- Un estudio publicado el 2015 por Wondwossen Abera et al <sup>17</sup> titulada “Incidence of antituberculosis-drug-induced hepatotoxicity and associated risk factors among tuberculosis patients in Dawro Zone, South Ethiopia: A cohort study”, realizado en Etiopia. Encontró que de 124 pacientes, la incidencia de hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos fue del 8%. Un elevado nivel de suero transaminasas y bilirrubinas, así como signos y síntomas de hepatotoxicidad (náuseas, anorexia, vómitos, malestar e ictericia) se observaron en los casos. La aparición de hepatotoxicidad varió de 13 días a 58 días (mediana, 26 días) después de iniciado el tratamiento. De los diversos factores de riesgo analizados, solo la alta ingesta de alcohol se asoció con la incidencia de hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos (odds ratio = 9.3, intervalo de confianza del 95% 1.8-47,  $p < 0.007$ ). La edad, el sexo, el grado de la enfermedad tuberculosa y la malnutrición no se asociaron significativamente con hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos.

- Un estudio publicado el 2014 por Ana Tavares e Castro et al <sup>18</sup> titulada “Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line antituberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years”, realizado en Portugal. Encontró que de los 764 pacientes tratados con fármacos antituberculosos, 55 (52,7% varones, 92,7% europeos, edad promedio  $50.8 \pm 19.5$  años) tuvieron al menos una reacción adversa a medicamentos severa y seis tuvieron una segunda reacción adversa a medicamentos, para un total de 61 eventos. Las reacciones adversas más frecuentes fueron hepatotoxicidad (86,9%), erupción cutánea (8,2%) y otros, como toxicidad

ocular, intolerancia gastrointestinal y angioedema (4,9%). Isoniacida, solo o en combinación, fue el fármaco antituberculoso más asociado a la toxicidad. Debido a la reacción adversa, el tiempo de tratamiento cambió un promedio de  $1.0 \pm 2.6$  meses (rango -3.4 a 10.6). No hubo correlación entre la edad o el sexo y la incidencia global de RAM, aunque encontramos una asociación entre una edad más joven y un mayor riesgo de hepatotoxicidad ( $P = 0.035$ ). Ahí también fue una relación estadísticamente significativa entre reacción adversa a fármacos y diabetes mellitus ( $P = 0.042$ ) pero no para otras comorbilidades o factores de riesgo de TB multirresistentes.

- Un estudio publicado el 2016 por Arunava Saha et al <sup>19</sup> titulada “Prevalence of Hepatotoxicity From Antituberculosis Therapy: A Five-Year Experience From South India”, realizado en India. Encontró que del 253 pacientes analizados, 24 (9.48%) desarrollaron lesión hepática inducida por fármacos. Las asociaciones de diferentes factores de riesgo fueron insignificantes; incluyendo crónica consumo de alcohol, infección por hepatitis B, infección por hepatitis C, infección por VIH y tuberculosis crónica existente.

- Un estudio publicado el 2014 por Munir Ahmad Abbasi et al <sup>20</sup> titulada “Common risk factors for the development of antituberculosis treatment induced hepatotoxicity”, realizado en Pakistán. Encontró de 179 pacientes incluidos en este estudio, 100 (55.8%) eran hombres y 79 (44.2%) eran mujeres. Fuera de ellos 23 (12.85%) desarrollaron hepatotoxicidad. La hepatotoxicidad inducida por fármacos se observó en los pacientes ancianos. No se encontró relación con el sexo, el índice de masa corporal (IMC) y el hígado preexistente enfermedad.

- Un estudio publicado el 2002 por Telean M., D et al <sup>21</sup> titulada “Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore”, realizado en Singapur. Encontró que de un cohorte 1036 pacientes tratados en 1998 hubo 55 casos de hepatitis inducida por farmacos. La mediana del tiempo hasta el diagnóstico de hepatitis inducida por fármacos fue de 38 días. Los factores significativamente asociados con la hepatitis inducida por farmacos fueron transaminasas / bilirrubina basales anormales (OR 2,1, IC del 95%: 1,1 a 4,3,  $P = 0,02$ ), edad > 60 años (OR 1,97; IC del 95%: 1,14 a 3,34,  $P = 0,01$ ) y sexo femenino (OR 1,9, IC 95% 1,07-3,4,  $P = 0,02$ ). La etnicidad, el consumo de alcohol autoinformado y el peso corporal no se asociaron con el desarrollo de hepatitis inducida por farmacos. Los

tres pacientes con hepatitis inducida por fármacos severo y que habían sido mortal habían recibido regímenes que contenían pirazinamida. El tratamiento se reintrodujo en 48 pacientes y se completó con éxito en 45 pacientes. El tiempo promedio para la reinstauración del tratamiento de TB fue de 23 días.

- Un estudio publicado el 2012 por Aylin BABALIK et al <sup>22</sup> titulada “Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment”, realizado en Turquía . Encontró que de un cohorte De 1443 pacientes (38.37 ± 16.74 años, 64.5% eran hombres), 106 (7.3%) fueron identificados para desarrollar hepatotoxicidad en un promedio de 20 días después de comenzar el tratamiento y una duración promedio de 14 días. Tuvieron hepatotoxicidad por una vez en 78.3% (n =83) de pacientes y más de una vez en 21.7% (n = 23) pacientes. Todos los medicamentos antituberculosos continuaron en dosis completas después de la normalización de la enzima hepática en 76.4% (n = 81). En la recurrencia, se reinició un tratamiento paso a paso mediante la exclusión de drogas responsable El tratamiento se administró sin modificación de los regímenes de la OMS en el 79,2%. La pirazinamida fue omitida en 15 casos, mientras que la rifampicina solo en un paciente. Se administró un régimen triple de medicamentos con isoniazida, etambutol y estreptomina usado en seis casos Quinolon se agregó al tratamiento solo en un paciente. Se determinó que la presencia de una comorbilidad era predictor significativo de desarrollo de hepatotoxicidad OR = 3.093 (IC = 1.95-4.89; p = 0.000) antecedentes de tratamiento antituberculoso se asoció significativamente con la recurrencia (p = 0,027). No hubo mortalidad dependiente de hepatotoxicidad.

- Un estudio publicado el 2007 por K.C. Chang et al <sup>23</sup> titulada “Standard anti-tuberculosis treatment and hepatotoxicity: do dosing schedules matter?”, realizado en China. Los autores actuales identificaron una cohorte de 3,007 pacientes de la clínica que comenzaron el tratamiento antituberculoso del 1 de enero al 30 de junio de 2001. Se comparó cada caso con hepatitis entre 1-9 semanas después del tratamiento de TB utilizando el análisis de regresión logística condicional con dos controles seleccionados al azar de los pacientes sin hepatitis en el mismo período e igualados por sexo, edad y tratamiento estándar. Impactos del sexo y la edad se examinaron mediante análisis de regresión logística de casos y pacientes sin hepatitis.

La hepatitis se produjo en 167 pacientes, de los cuales 96 calificaron como casos. Un riesgo logístico condicional Modelo identificó el transporte de antígenos de superficie

de hepatitis B como el único factor de riesgo (odds ratio (95%) intervalo de confianza (IC)) 1,8 (1,1-3,1)). El análisis de regresión logística mostró que el sexo era no significativo pero el envejecimiento aumentó las probabilidades de hepatitis. El riesgo de hepatitis aumentó de 2.6% (1.9-3.5%) a 4.1% (3.2-5.3%) ya que la edad excedió los 49 años.

Un estudio publicado el 2011 por Chung- Delgado et al<sup>24</sup> titulada “Los Riesgos terapéuticos: estudio caso- control de reacciones adversas de fármacos antituberculosos y sus factores asociados” realizado en Lima encontró que de un total de 720 pacientes (144 casos y 576 controles). En el análisis multivariante, la edad mayor a 40 años (OR = 3,93; IC: 1,65

a 9,35), el sobrepeso/obesidad (OR = 2,13; IC: 1,17 a 3,89), anemia (OR = 2,10; IC: 1,13 a 3,92), la medicación MDR-TB (OR = 11,1; IC: 6,29 a 19,6) y el tabaquismo (OR = 2,00; IC: 1,03 a 3,87) se asociaron de forma independiente con las reacciones adversas a los medicamentos.

Tener anemia, infección por VIH o padecer TBC MDR son factores de riesgo para la aparición de reacciones adversas para el tratamiento farmacológico antituberculoso

Un estudio publicado el 2017 por Hernández Bendezú, titulada<sup>25</sup> “Factores asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos, centro Médico Naval 2012–2015”, realizado en Lima. Se encontró que de 30 pacientes con RAFA 24 eran casos de RAFA hepática leve (80%) y 6 de severidad moderada (20%).

Solo se encontró asociación significativa entre la Hipoalbuminemia y la severidad de RAFA hepática, y esta fue a un 90% de confianza. Además, se observaron como principales características clínicas: la edad media en el grupo de severidad moderada fue mayor (44,3 años) que en quienes presentaron severidad leve (28,5 años), en ambos grupo predominó el sexo masculino y ningún paciente presentó antecedente de consumo de alcohol , tuberculosis sistémica, trasplante hepático, infección por hepatitis B o C , VIH o malnutrición .

Además, la mayoría de los pacientes con severidad leve presentaron hipoalbuminemia (62.5%) mientras que todos los que presentaron RAFA hepática moderada tuvieron hipoalbuminemia.

Finalmente, se observó que el medicamento sospechoso de RAFA de tipo hepático fue mayormente la Pirazinamida, tanto para los de reacción leve (70,8%) como para los de reacción moderada (83,3%).

Antecedentes Locales:

En el Hospital Loayza no se encontró ningún trabajo de investigación sobre este tema.

## **2.2 Bases Teóricas**

El hígado es un órgano que se afecta en numerosos procesos inflamatorios como infecciones víricas, toxicidad por fármacos y sus metabolitos, metabolopatías, procesos autoinmunes y distintos defectos genéticos. En los últimos años numerosas publicaciones sugieren que las reacciones adversas a fármacos son responsables de una mayor proporción de casos de lesión hepática de lo que inicialmente se pensaba, constituyendo un desafío para el médico de atención primaria, al que acuden con frecuencia pacientes tratados con varios fármacos que presentan, muchas veces en el curso de revisiones rutinarias, una alteración en la analítica hepática.

Más de 1000 medicamentos e hierbas se han reconocido como productores de injuria hepática (DILI: drug induced liver injury).

La frecuencia de hepatotoxicidad por medicamentos es difícil de establecer. No se conoce con exactitud el número de pacientes expuestos, es difícil la detección de hepatotoxicidad en ensayos clínicos, existe dificultad en establecer el diagnóstico y es baja notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos. Para algunos medicamentos se ha descrito una frecuencia de 1 en 10.000 a 1 en 100000 pacientes <sup>1</sup>.

Estudios prospectivos han mostrado una incidencia anual de injuria hepática por medicamentos de aproximadamente 14 en 100.000. <sup>2,3</sup> Además la incidencia está en aumento dado la introducción de un número creciente de nuevos medicamentos, la polifarmacia y el uso extendido de hierbas.

La importancia de reconocer y diagnosticar la toxicidad hepática por medicamentos estriba en su gravedad potencial; no en vano es la causa más frecuente por la que la industria farmacéutica retira medicamentos del mercado.<sup>14,15</sup>

### **2.2.1 Definición**

La hepatotoxicidad (HTX) se define como la lesión o daño hepático causado por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos. Con el término reacción medicamentosa adversa se designa a la aparición de efectos deletéreos no intencionales que se producen con dosis farmacológicas utilizadas con fines profilácticos y terapéuticos<sup>16</sup>

Estas reacciones adversas que afectan al hígado son más difíciles de definir, por lo que dicho concepto ha sido establecido por reuniones de consenso e incluye, al menos, una de las siguientes alteraciones de los análisis bioquímicos hepáticos:

- 1) aumento de alanino aminotransferasa superior a dos veces el límite alto de la normalidad,
- 2) aumento de la concentración de bilirrubina directa sérica más de dos veces el límite alto de la normalidad,
- 3) aumento de aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA) y la concentración total de bilirrubina, siempre que uno de ellos supere más de dos veces el límite alto de la normalidad.<sup>17</sup>

### **2.2.2 Diagnóstico**

Los medicamentos pueden determinar alteraciones hepáticas variables (tabla 1), desde elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas hasta necrosis masiva e insuficiencia hepática fulminante. Al igual que sucede con el diagnóstico de todas las reacciones adversas a medicamentos, el diagnóstico de hepatotoxicidad requiere la exclusión de otras posibles causas de patología hepática ya que no existen marcadores específicos.

Deberán considerarse y excluirse: etiología alcohólica, hepatitis virales, enfermedades autoinmunes y metabólicas. Se requerirá una combinación de pruebas serológicas, estudios de imagen e incluso biopsia hepática.

Además el patrón de injuria en el funcional y enzimograma hepático, la latencia desde la ingestión del fármaco al inicio de los síntomas, la presencia de elementos clínicos o paraclínicos que sugieran hipersensibilidad y la respuesta clínica tras la suspensión del fármaco son aspectos que deberán considerarse en la evaluación.<sup>1,18.</sup>

Los fármacos antituberculosos de primera línea presentan un elevado riesgo hepatotóxico, que se potencia con la necesidad de una terapia de combinación para el tratamiento de la tuberculosis activa. Siendo que la pirazinamida es empleada por menor tiempo en los esquemas antituberculosos, se plantea que es el fármaco que presenta el mayor potencial hepatotóxico. En cuanto al etambutol; si bien se asocia a elevaciones leves, transitorias y asintomáticas de los niveles de transaminasas séricas; es causa poco frecuente de lesión hepática clínicamente evidente<sup>2</sup>.

Los criterios diagnósticos para definir toxicidad hepática por medicamentos antituberculosos son los mismos que para otros medicamentos; surgieron en 2001, de un consenso integrado por el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (Food & Drug Administration, FDA), y la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas; dichos criterios fueron los siguientes:

- Elevación mayor de tres veces por encima del límite superior normal para las aminotransferasas GOA (glutamicoxaloacética) y GP (glutamicopirúvica) y de dos veces para las fosfatasa alcalina (FA), sin síntomas.
- Elevación de las aminotransferasas (GOA y GP) mayor de tres veces el límite superior de lo normal con presencia de síntomas.
- Elevación de las aminotransferasas (GOA y GP) mayor de cinco veces el límite superior de lo normal con o sin presencia de síntomas.
- Incremento de las bilirrubinas más de dos veces el valor normal.

Es importante resaltar que con frecuencia el patrón de alteración hepática ocasionado por los medicamentos antituberculosos es mixto.<sup>2,17,19,20</sup>

### **2.2.3 Tratamiento**

Hasta la fecha no se ha encontrado un tratamiento mejor para la toxicidad hepática inducida por medicamentos antituberculosos que suspender la administración de éstos. Esta medida se recomienda cuando haya aumento tres veces por encima del límite superior normal en los niveles de aminotransferasas, hasta que disminuyan a 1,5 veces por encima de dicho límite. Una vez normalizados los niveles de aminotransferasas se reanuda la administración de los medicamentos antituberculosos previamente suspendidos.<sup>12,17,18</sup>

La razón para considerar la reintroducción del tratamiento antituberculoso con medicamentos como isoniazida y rifampicina se debe a que los esquemas que no incluyen estos fármacos son más prolongados, de menor eficacia y con mayor riesgo de resistencia. Es importante que en el proceso de reintroducción de los medicamentos antituberculosos se haga un seguimiento cuidadoso de las pruebas de función hepática dos veces por semana.<sup>12,17,18</sup>

El tratamiento no se reanuda inicialmente con rifampicina, pues induce la isoenzima 2E1 del citocromo P 450 (CYP 2E1), favoreciendo la producción de monoacetilhidrazina; se propone entonces reanudarlo con estreptomina a dosis plenas e isoniazida, iniciando con una sexta parte de la dosis total, con aumentos diarios de una sexta parte, hasta llegar a la dosis usual, en el lapso de una semana. Si al cabo de este tiempo las pruebas de función hepática están alteradas, se suspende la isoniazida; por el contrario, si son normales, se reanuda la rifampicina en la segunda semana aumentando diariamente una sexta parte de la dosis. Si las pruebas se alteran se suspende este último fármaco, pero si continúan normales se adiciona pirazinamida a la tercera semana de tratamiento con incrementos similares a los usados para los otros medicamentos. Si se alteran las pruebas se suspende la pirazinamida y se adiciona otro medicamento antituberculoso (Figura n.º 1).<sup>12,17-22</sup>

## **2.3 Definición de Conceptos Operacionales**

Hepatotoxicidad: Daño —sea funcional o anatómico— del hígado inducido por ingestión de compuestos químicos u orgánicos, caracterizado por el aumento de 3 veces

de la ALT (alanina- aminotransferasa) ó de 2 veces de la bilirrubina total de los valores basales (previos al inicio del tratamiento).

# III. Capítulo III: Hipótesis Y Variables

## 3.1 Hipótesis general

- $H_a$ : Los factores evaluados están asociados al desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2012 al 2016.

## 3.2 Hipótesis específicas

- H1a: Existe asociación entre la edad y el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2012 al 2016.
- H2a: Existe asociación entre el sexo y el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2012 al 2016.
- H3a: Existe asociación entre abuso de alcohol y el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2012 al 2016.
- H4a: Existe asociación entre estado nutricional y el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2012 al 2016.
- H5a: Existe asociación entre la infección por VIH y el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2012 al 2016.
- H6a: Existe asociación entre nivel educativo y el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2012 al 2016.

### **3.3 Variables Principales de investigación.**

#### **3.3.1 Variable dependiente:**

- Hepatotoxicidad

#### **3.3.2 Variables independientes:**

- Edad
- Sexo
- Abuso del alcohol
- Infección por VIH
- Estado nutricional
- Nivel educativo

## IV. Capítulo IV: Metodología

### 4.1 Tipo y diseño de investigación

Se realizó un estudio observacional, analítico, de casos y controles.

### 4.2 Población y muestra.

La población de estudio está conformada por los pacientes pertenecientes al programa para el control de la tuberculosis del Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2012 al 2016.

La población total de pacientes ingresados al programa de tratamiento de la tuberculosis dependiente del Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2012 al 2016 ronda el número de 2000.

Para hallar el tamaño muestral, se usara la siguiente fórmula para hallar el tamaño muestra con población infinita, que es la siguiente:

FRECUENCIA DE EXPOSICIÓN ENTRE LOS CONTROLES	0.32
ODSS RATIO PREVISTO	2.43
NIVEL DE CONFIANZA	0.95
PODER ESTADÍSTICO	0.8

FRECUENCIA DE EXPOSICIÓN ESTIMADA ENTRE LOS CASOS	0.72
NÚMERO DE CONTROLES POR CASO	3
VALLOR Z PARA ALFA	1.96
VALOR Z PARA BETA	0.84
VALOR P	0.62
NÚMERO DE CASOS EN LA MUESTRA	57
NÚMERO DE CONTROLES EN LA MUESTRA	171

Se realizará un muestreo probabilístico. El cálculo del tamaño de la muestra se realizará a partir de una prevalencia esperada de 50%, para obtener un tamaño muestral máximo; con un porcentaje de error alfa de 5% y un nivel de confianza del 95% para una población infinita. Lo cual nos da un tamaño muestral de 228

La frecuencia de exposición entre los controles fue de 52% con un OR previsto de 2.43 y un nivel de confianza al 95% y un poder estadístico de 8 %.

La frecuencia de exposición estimada entre los casos fue de 72% con un numero de conroles por caso de 3, Valor Z alfa 1.96, Valor Z beta 0.84, Valor P 0.62 por lo que salió Numero de casos en la muestra 57 y de controles 171.

Grupo Casos: Pacientes con tratamiento antituberculoso que hayan desarrollado hepatotoxicidad en el programa de Tuberculosis en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2012 al 2016.

Grupo Controles: Pacientes con tratamiento antituberculoso que no hayan desarrollado hepatotoxicidad en el programa de Tuberculosis en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2012 al 2016.

#### Criterios de inclusión

Pacientes con historia clínica completa

Pacientes con adecuado llenado de las variables de interés

Pacientes comprendidos dentro del tiempo de estudios

#### Criterios de exclusión

Pacientes con historia clínica poco legible.

Pacientes con historia clínica incompleta y que no contenga las variables de interés.

Pacientes con enfermedades hematológicas o hepáticas hereditarias o autoinmunes.

Pacientes con enfermedades neoplásicas.

Pacientes con enfermedades crónicas que tengan repercusión en la producción de marcadores hepáticos.

Pacientes con patologías hepáticas.

### 4.3 Operacionalización de variables.

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Tipo de Variable Relación y Naturaleza	Categoría o Unidad
Hepatotoxicidad (dependiente)	Daño —sea funcional o anatómico— del hígado inducido por ingestión de compuestos químicos u orgánicos	Aumento de 3 veces de la ALT (alanina-aminotransferasa) ó de 2 veces de la bilirrubina total de los valores basales (previos al inicio del tratamiento).	Nominal / Dicotómica	Dependiente / Cualitativa	1=Si 0=No
Edad (independiente)	Tiempo de vida en años cumplidos de la persona evaluada.	Número de años indicado en la historia clínica	De razón / Discreta	Independiente / Cuantitativa	Años
Sexo (independiente)	Sexo biológico de la persona evaluada.	Género consignado en la historia clínica	Nominal / Dicotómica	Independiente / Cualitativa	1=Hombre 0=Mujer
Abuso del alcohol (independiente)	Padecimiento que genera una fuerte necesidad y ansiedad de	Diagnostico en historia clínica de abuso del alcohol o	Nominal / Dicotómica	Independiente / Cualitativa	1=Si 0=No

	ingerir alcohol, de forma que existe una dependencia física del mismo.	alcoholismo			
Infección por VIH (independiente)	Espectro de enfermedades causadas por la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), Tras la infección inicial.	Diagnostico en historia clínica de infección por VIH	Nominal / Dicotómica	Independiente / Cualitativa	1=Si 0=No
Estado nutricional (independiente)	Situación en la que se encuentra una persona en relación con la ingesta y adaptaciones fisiológicas.	Medido con el índice de masa corporal	Ordinal / Politómica	Independiente / Cualitativa	≤ 24,99 Kg/m <sup>2</sup> = Normopeso o 24,99-29,99 Kg/m <sup>2</sup> = Sobrepeso ≥ 30 Kg/m <sup>2</sup> = Obesidad

Nivel educativo (independiente)	Máximo nivel académico logrado en instituciones particulares o estatales	Nivel educativo del paciente en cuestión consignada en la historia clínica	Ordinal / Polítomica	Independiente / Cualitativa	0=Ninguno 1=Primaria 2=Secundaria 3=Superior
---------------------------------	--	--	----------------------	-----------------------------	---

#### **4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.**

La técnica que se usó fue la documentación, pues se revisó las historias clínicas.

Se usó una ficha de recolección de datos donde se consignó cada variable del presente estudio, diseñada para su recolección y fácil tabulación en la base de datos correspondiente.

#### **4.5 Recolección de datos.**

Se procedió a recolectar los datos previa solicitud de historias clínicas del Programa de Tuberculosis del Hospital Nacional Arzobispo Loayza desde el 2012 hasta el 2016, se llenó una ficha estándar con los datos necesarios requeridos para esta investigación.

#### **4.6 Técnica de procesamiento y análisis de datos.**

Se generó una base de datos en Excel a la cual se pasaron todos los datos de la ficha de recolección de datos, el análisis estadístico se hizo con el programa SPSS y se hallaron los OR con sus respectivos intervalos de confianza al 95%; así también, se representaron los resultados en tablas y figuras apropiados para su adecuada interpretación.



## V. Capítulo V: Resultados Y Discusión

### 5.1 Resultados.

Tabla 01 Análisis General de factores asociados al desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso.

	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>Total</b>
<b>Edad</b>	40,15 ± 14,08	42,87 ± 14,68	42,19 ± 14,55
<b>Sexo femenino</b>	30 (35,29 %)	55 (64,71%)	85 (100%)
<b>Sexo masculino</b>	27 (18,88 %)	116 (81,12 %)	143 (100 %)
<b>Alcohol (Si)</b>	27 (40.91%)	39 (59.09%)	66 (100%)
<b>Alcohol (No)</b>	30 (18.52%)	132 (81.48%)	162 100%)
<b>Infección por VIH (Sí)</b>	16 (48.48%)	17 (51.52%)	33 (100%)
<b>Infección por VIH (No)</b>	41 (21.03%)	154 (78.97%)	195(100%)
<b>IMC</b>	18, 73 ± 1,60	19,92 ± 2.74	19.62 ± 2.55
<b>Nivel Educativo Primario</b>	23 (24.47 %)	71 (75.53%)	94 (100%)
<b>Nivel Educativo Secundario</b>	23 (23.96%)	73 (76.04%)	96 (100%)
<b>Nivel Educativo Superior</b>	11 (28.95%)	27 (71.05 %)	38 (100%)

En cuanto a la edad hubo una media de  $40.15 \pm 14.08$  en los Casos en comparación a los controles con una media de  $42.87 \pm 14.68$ . En cuanto al sexo y específicamente a los casos el 35.29 % de los casos fue femenino a comparación del 18.88 % que fue masculino. En cuanto al alcohol el 40.91% afirman haber consumido alcohol mientras que un 18.52% no en el rubro de los casos. En los que si tenían la infección por VIH el 48.48% esta en el grupo de los casos mientras que el 51.52% en los controles. En cuanto al IMC hubo una media de los controles de  $19.92 \pm 2.74$  a comparación de los casos que hubo un  $18.73 \pm 1.60$ . Por ultimo en cuanto al nivel educativo el 75.53% perteneció al Primario, el 76.04% al Secundario y el 71.05% al Superior en el grupo de los controles mientras que en los casos el 24.47% perteneció al Primerio, 23.96% secundario y 28.95% al Superior.

Tabla 02. Análisis Univariado de la edad en los pacientes con tratamiento antituberculoso.

	<b>Media</b>	<b>Desviación Estándar</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango de Edad</b>
<b>Edad</b>	42.19	$\pm 14,55$	41.5	18-83

En cuanto a la edad la media encontrada fue de 42.19 con una desviación estándar de  $\pm 14,55$ , una mediana de 41.5 con un rango de edad entre los 18-83 años.

		Con hepatotoxicidad	Sin hepatotoxicidad	Total	OR (IC 95%)	Valor <i>p</i>
Edad	$\geq 40$ años	32	77	109	1.56 (0.81-2.99)	0.14
	$< 40$ años	25	94	119		
	Total	57	171	228		

Tabla 02.1 Asociación entre Edad y Hepatotoxicidad en los pacientes con tratamiento antituberculoso.

Los pacientes de 40 años a más tienen 1.56 veces más riesgo de tener hepatotoxicidad que los menores de 40 años. Esta relación no es estadísticamente significativa porque no tiene un  $p < 0.05$  y tampoco un intervalo de confianza del 95% que no cruce la unidad.

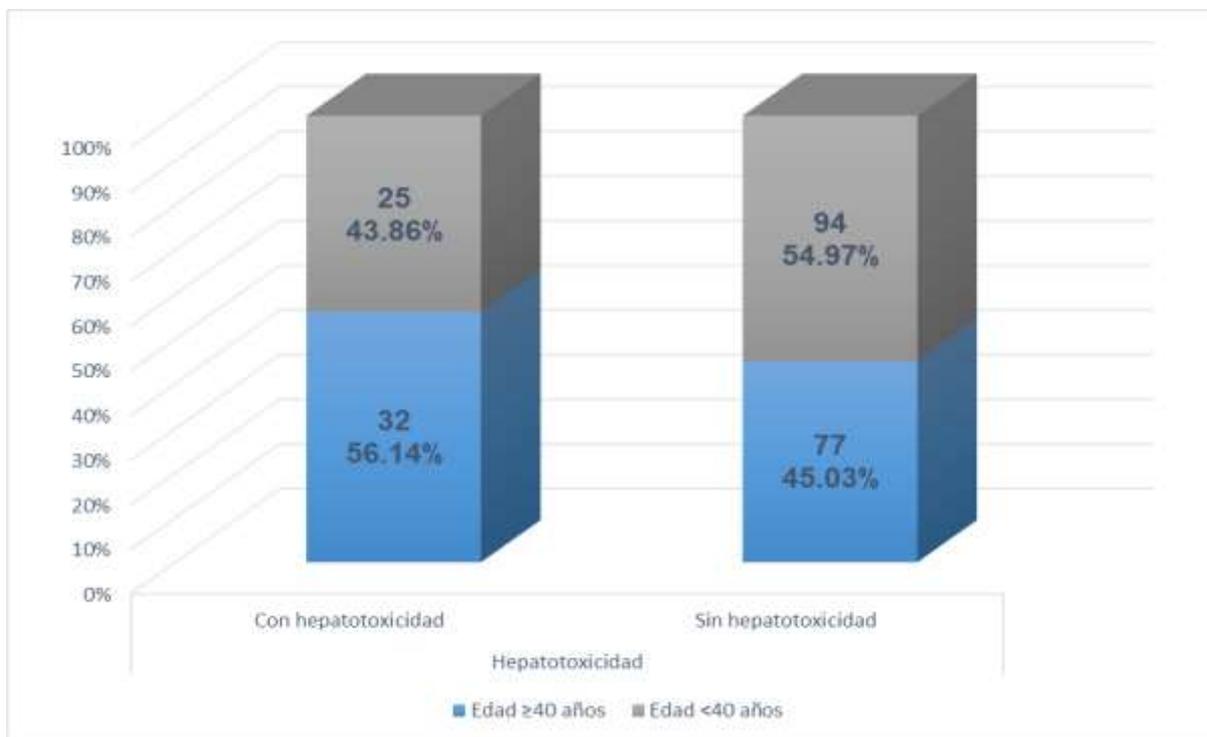


Gráfico 01 La edad como factor de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso.

En el Gráfico 01 se aprecia como de los pacientes que tienen hepatotoxicidad el 56.14% tienen 40 años a más, mientras que del grupo que no presentaron hepatotoxicidad el 45.03% estuvieron en el rango de 40 años a más. En ambos se ve un porcentaje de mayor predominancia de los de mayor edad pero esta diferencia no es estadísticamente significativa entre uno y otro.

Tabla 03. Análisis Univariado del Sexo en Pacientes con tratamiento antituberculoso.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	85	37.28
Masculino	143	62.72%
Total	228	100%

La frecuencia del sexo femenino fue de 37.28% en comparación al sexo masculino que fue de 62.72%.

Tabla 03.1 Asociación entre Sexo y Hepatotoxicidad en los pacientes con Tratamiento Antituberculoso.

		Con hepatotoxicidad	Sin hepatotoxicidad	Total	OR (IC 95%)	Valor <i>p</i>
Sexo	Femenino	30	55	85	2.34 (1.21-4.51)	0.0056
	Masculino	27	116	143		
	Total	57	171	228		

Los pacientes del sexo femenino tienen 2.34 veces el riesgo ( tienen 1.34 veces más el riesgo) de tener hepatotoxicidad frente a los pacientes del sexo

masculino. Esta relación es estadísticamente significativa porque tiene un  $p < 0.05$  y con un intervalo de confianza del 95% que cruza la unidad.

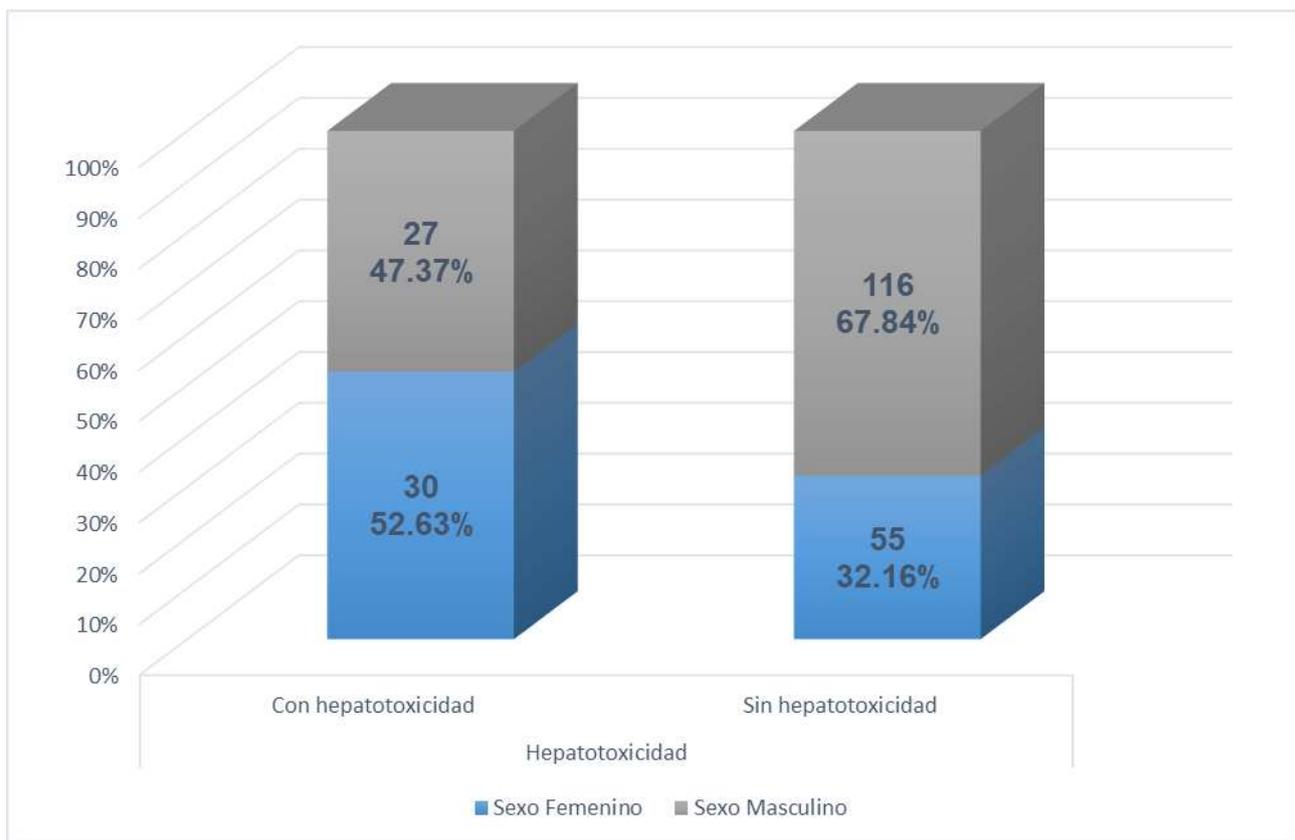


Gráfico 02 El sexo como factor de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso.

En el Gráfico 02 se aprecia que en el grupo de pacientes con hepatotoxicidad el 52.63% fueron de sexo femenino mientras que en el grupo de pacientes sin hepatotoxicidad el 32.16% fueron del mismo género, esto demuestra que es estadísticamente significativo la diferencia de ambos.

Tabla 04. Análisis Univariado de Alcohol en pacientes con tratamiento antituberculoso.

Alcohol	Frecuencia	Porcentaje
<b>Si</b>	66	28.95%
<b>No</b>	162	71.05%
<b>Total</b>	228	100%

El 28.95% refiere haber consumido alcohol antes y durante el tratamiento antituberculoso mientras que el 71.05% no.

Tabla 04.1 Asociación entre Consumo de alcohol y Hepatotoxicidad en los pacientes con Tratamiento Antituberculoso.

		Con hepatotoxicidad	Sin hepatotoxicidad	Total	OR (IC 95%)	Valor <i>p</i>
Alcohol	Si	27	39	66	3.04 (1.53-5.99)	0.0004
	No	30	132	162		
	Total	57	171	228		

Los pacientes que consumen alcohol tienen 3.04 veces el riesgo (tienen 2.04 veces más el riesgo) de tener hepatotoxicidad frente a los pacientes que no consumen alcohol. Esta relación es estadísticamente significativa porque tiene un  $p < 0.05$  y con un intervalo de confianza del 95% que no cruza la unidad.

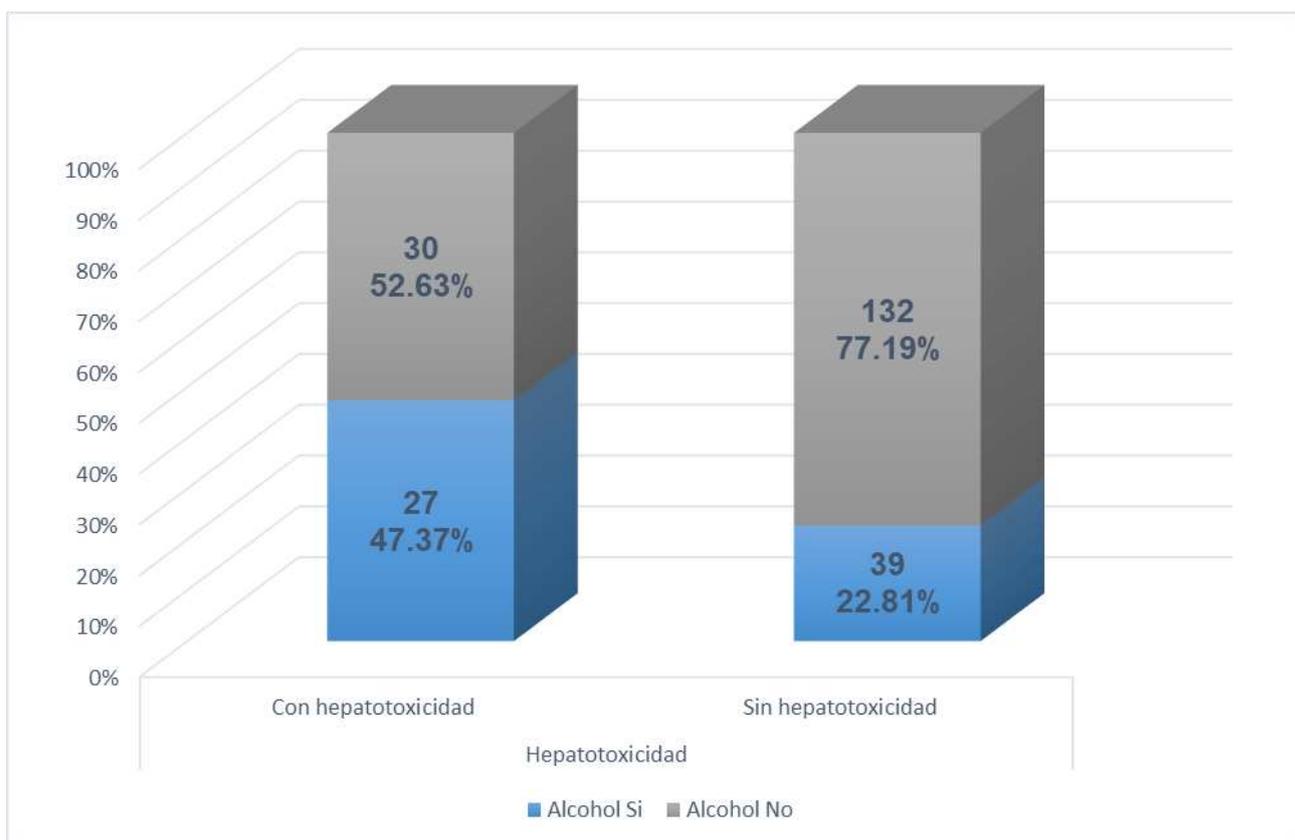


Gráfico 03 El consumo de alcohol como factor de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso.

Aquí se aprecia que el 47.37% de los pacientes con tratamiento antituberculoso que consumieron alcohol llegaron a desarrollar hepatotoxicidad mientras que 22.81% de los pacientes con tratamiento antituberculoso que también consumieron alcohol no llegaron a desarrollarla. Hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Tabla 05. Análisis Univariado de Infección por VIH en pacientes con tratamiento antituberculoso.

<b>VIH</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Sí</b>	33	14.47%
<b>No</b>	195	85.53%
<b>Total</b>	228	100%

El 14.47% presentó infección por VIH a comparación del 85.53% que no.

Tabla 05.1 Asociación entre Infección por VIH y Hepatotoxicidad en los pacientes con Tratamiento Antituberculoso.

		Con hepatotoxicidad	Sin hepatotoxicidad	Total	OR (IC 95%)	Valor <i>p</i>
Infección por VIH	Si	16	17	33	3.53(1.51-8.12)	0.0008
	No	41	154	195		
	Total	57	171	228		

Los pacientes que tienen infección por VIH tienen 3.53 veces el riesgo ( tienen 2.53 veces más el riesgo) de tener hepatotoxicidad frente a los pacientes que no tienen infección por VIH. Esta relación es estadísticamente significativa porque tiene un  $p < 0.05$  y con un intervalo de confianza del 95% que cruza la unidad.

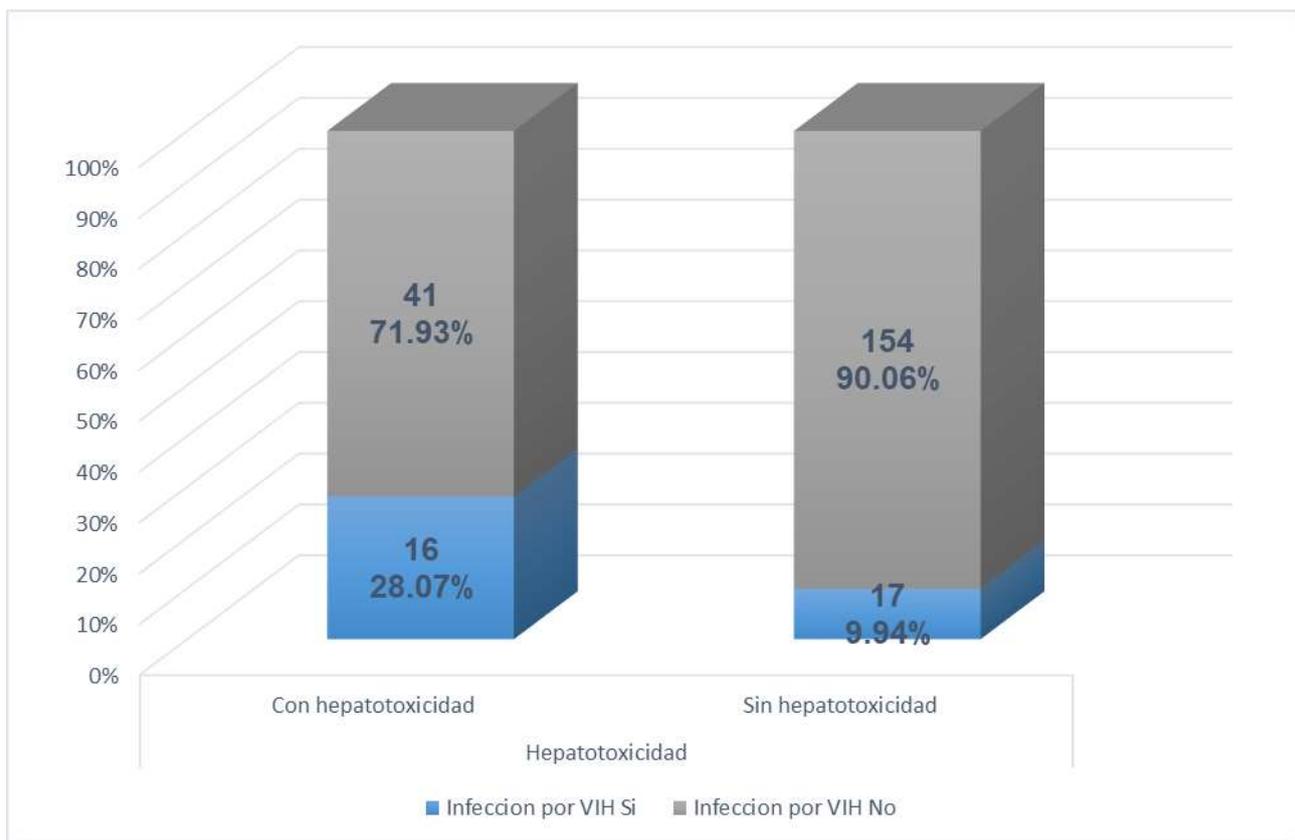


Gráfico 04 La infección por VIH como factor de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso.

En el Gráfico 04 se aprecia que el 28.07% (16) de pacientes con infección por VIH presentaron hepatotoxicidad a comparación del 9.94% (17) con infección por VIH y que no presentaron hepatotoxicidad. Aquí el valor es estadísticamente significativo por ser el  $p < 0.0001$ .

Tabla 06. Análisis univariado de IMC en pacientes con tratamiento antituberculoso.

IMC	Frecuencia	Porcentaje
17	41	17.98%
18	53	41.23%
19	63	68.86%
20	14	75%
21	6	77.63%

<b>22</b>	9	81.58%
<b>23</b>	7	84.65%
<b>24</b>	16	91.67%
<b>25</b>	18	99.56%
<b>28</b>	1	100 %

El 99.56% presentó un IMC de 25, seguido de un 91.67% con un IMC de 24, mas atrás se vió un IMC de 19 con un 68.86%.

Tabla 06.1 Asociación entre IMC y Hepatotoxicidad en los pacientes con Tratamiento Antituberculoso.

		Con hepatotoxicidad	Sin hepatotoxicidad	Total	OR (IC 95%)	Valor <i>p</i>
IMC	<20	48	103	151	3.52 (1.56-8.66)	0.0009
	>20	9	68	77		
	Total	57	171	228		

Los pacientes con un IMC menor de 20 tienen 3.52 veces el riesgo ( tienen 2.52 veces más el riesgo) de tener hepatotoxicidad frente a los pacientes que tienen un IMC mayor de 20. Esta relación es estadísticamente significativa porque tiene un  $p < 0.05$  y con un intervalo de confianza del 95% que cruza la unidad.

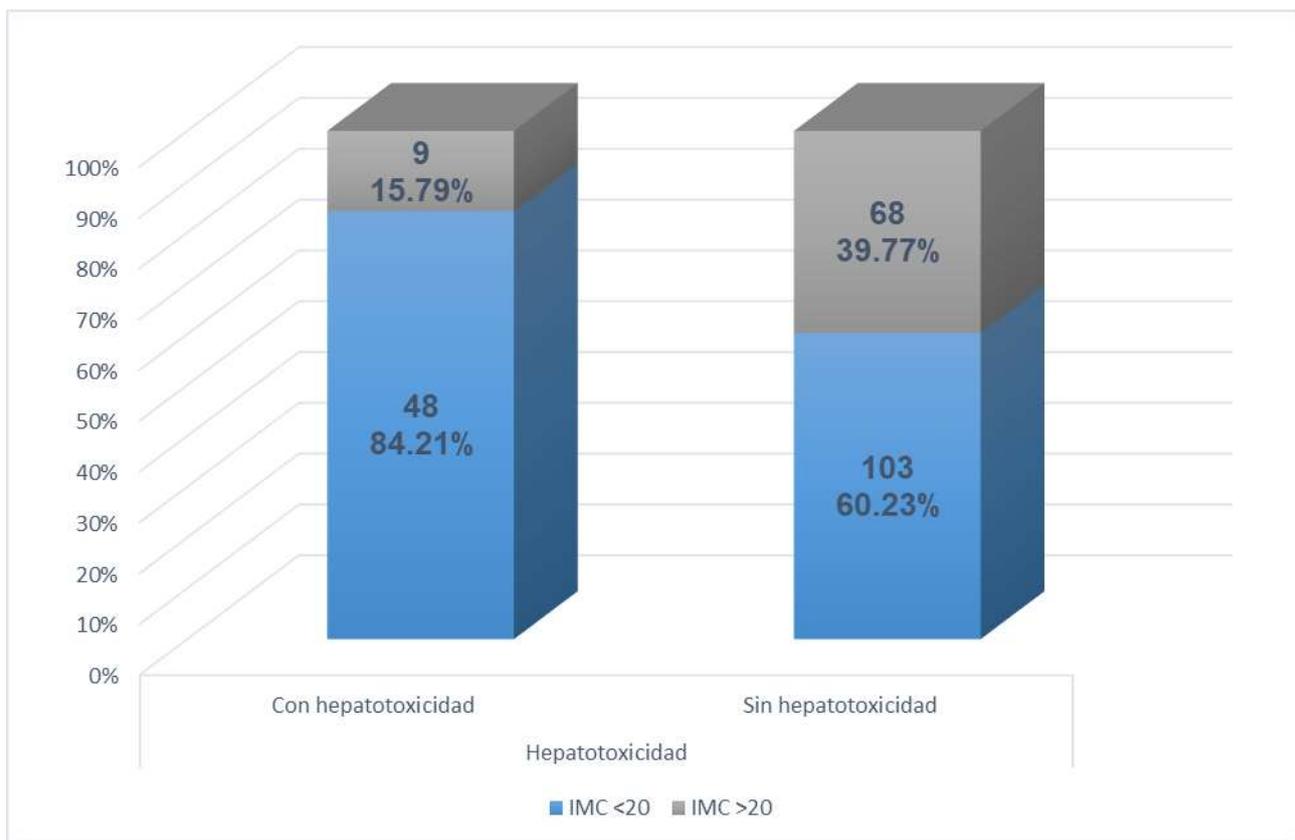


Gráfico 05 El IMC < 20 como factor de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso.

En el Gráfico 05 se aprecia que el 84.21% (48) de pacientes con un IMC menor a 20 presentaron hepatotoxicidad a comparación del 60.23% (103) de pacientes con un IMC menor a 20 que no presentaron hepatotoxicidad. Aquí el valor es estadísticamente significativo por ser el  $p < 0.0009$ .

Tabla 07. Análisis univariado de Nivel educativo en pacientes tratamiento antituberculoso.

Nivel Educativo	Frecuencia	Porcentaje
<b>Primario</b>	94	41.23%
<b>Secundario</b>	96	42.11%
<b>Superior</b>	38	16.67%

El 41.23% pertenecía al nivel primario, el 42.11% al Secundario y el 16.67% al Superior.

Tabla 07. 1 Asociación entre Nivel Educativo y Hepatotoxicidad en los pacientes con Tratamiento Antituberculoso.

		Con hepatotoxicidad	Sin hepatotoxicidad	Total	OR (IC 95%)	Valor <i>p</i>
Nivel Educativo	Primaria	24	71	95	1.02(0.53-1.96)	0.93
	Secundaria/ Superior	33	100	133		
	Total	57	171	228		

Los pacientes con un nivel educativo secundaria/ superior tienen 1.02 veces el riesgo (tienen 0.2 veces más el riesgo) de tener hepatotoxicidad frente a los pacientes con un nivel educativo primaria. Esta relación no es estadísticamente significativa porque no tiene un  $p < 0.05$  y tampoco un intervalo de confianza del 95% que no cruza la unidad.

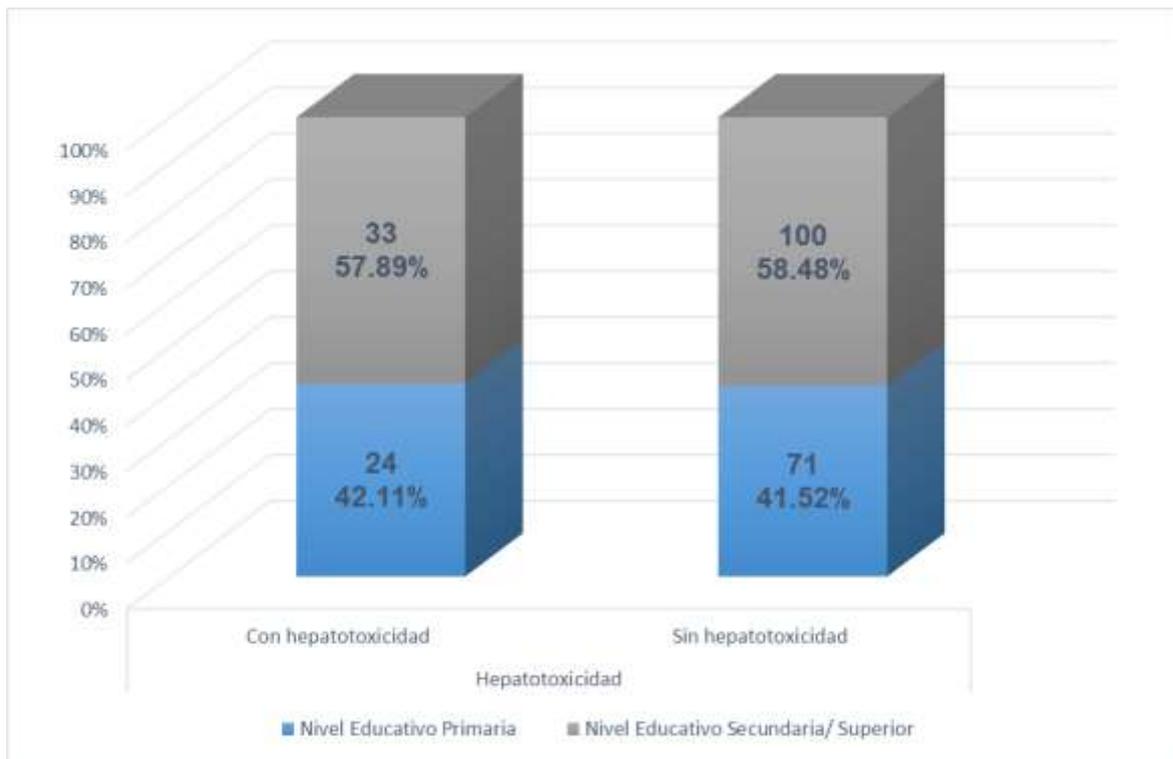


Gráfico 06 El Nivel educativo como factor de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso.

En el Gráfico 06 se aprecia como el 42.11% (24) pertenecientes al nivel educativo primario desarrolló hepatotoxicidad en comparación al 41.52 % (71) pertenecientes al mismo nivel educativo que no desarrollaron hepatotoxicidad, no hay una diferencia amplia entre ambos por lo que no es estadísticamente significativo.

Tabla 08 Análisis multivariado de factores asociados al desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso.

Variable	Valores	OR (IC 95%) ajustado	Valor p	Estadísticamente significativo
Edad	≥40 años	1.56 ( 0.81 – 2.99)	0.14	No
	< 40 años			
Sexo	Femenino	2.34 (1.21 - 4.51)	0.0056	Sí
	Masculino			
Alcohol	Sí	3.04 (1.53- 5.99)	0.0004	Sí
	No			
Infección por VIH	Sí	3.53 (1.51- 8.12)	0.001	Sí
	No			
IMC	<20	3.52 (1.56- 8.66)	0.0009	Sí
	>20			
Nivel Educativo	Primario	1.02 (0.53- 1.96)	0.93	No
	Secundaria/Superior			

## 5.2 Discusión de Resultados.

Se ha visto anteriormente que la edad avanzada es un factor de riesgo a desarrollar hepatotoxicidad ya que al parecer tiene un impacto en la expresión fenotípica del daño hepático, presentando predilección por el patrón colestásico.

En este estudio se encontró que los pacientes de 40 años a más tiene 1.38 veces más riesgo de tener hepatotoxicidad que los menores de 40 años ya que su OR es  $> 1$ . Sin embargo el intervalo de confianza contiene al 1 por lo que este estudio no es estadísticamente significativo.

Esto se puede corroborar con un estudio hecho por Wondwossen Abera et al titulada “Incidence of antituberculosis-drug-induced hepatotoxicity and associated risk factors among tuberculosis patients in Dawro Zone, South Ethiopia: A cohort study” en el cual se vió que los pacientes mayores de 50 años desarrollaron hepatotoxicidad con un OR de 0.47 IC (0.39- 5.7) mas no era estadísticamente significativa por ser el  $p > 0.005$  (0.556) de manera similar se encontró en un estudio realizado por Berrouet Mejía et al, en Colombia, publicado el año 2007 y que titula “Hepatotoxicidad por antituberculosos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, 2005-2007” donde no se vió asociación estadísticamente significativa con la edad.

Todo este panorama contrasta con el encontrado en otros estudios como el de Daphne Yee y cols “ Incidence of serious side effects, from First-Line Antituberculsis Drug among patients treated for active tuberculosis” en el que se vio que la mayoría de efectos adversos entre ellos la hepatotoxicidad estuvo asociada a una edad mayor de 60 años con un OR 2.5 con un IC (1.3-4.7) asi como el de Ina Warmelink et at “Weight loss during tuberculosis treatment is an important risk factor for drug-induced hepatotoxicity” en el que la edad mayor a 60 años también se vio como factor de riesgo a desarrollar hepatotoxicidad con un OR 1.8 con un IC (2.3-15.1).

Con respecto al sexo en este estudio se vió que de los que desarrollaron hepatotoxicidad el 52.63% fueron de sexo femenino esto se sustenta con otros estudios como el de Daphne Yee y cols “ Incidence of serious side effects, from First-Line Antituberculsis Drug among patients treated for active tuberculosis” en el que se vio que la mayoría de efectos adversos entre ellos la hepatotoxicidad estuvo asociada con el sexo femenino con un OR 2.5 IC ( 1.3-4.7) asi como el de Teleman M., D et al

titulada “Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore”, en el que se encontró una clara asociación entre el sexo femenino y el desarrollo de hepatotoxicidad con un OR 1.9 IC( 1.07-3.4) con un  $p = 0.02$ .

Empero a ello se encontraron otros estudios hecho por Wondwossen Abera et al titulada “Incidence of antituberculosis-drug-induced hepatotoxicity and associated risk factors among tuberculosis patients in Dawro Zone, South Ethiopia: A cohort study” donde no hubo mayor asociación entre el sexo femenino y el desarrollo de hepatotoxicidad con un OR 0.74 IC ( 0.12–2.34) y un  $p = 0.56$  así como el realizado por K.C. Chang al titulada “Standard anti-tuberculosis treatment and hepatotoxicity: do dosing schedules matter?”, en el que el análisis de regresión logística mostró que el sexo era no significativo.

Así mismo en el presente estudio el 47.37% de los pacientes con tratamiento antituberculoso que consumieron alcohol llegaron a desarrollar hepatotoxicidad esto es avalado por un estudio publicado el 2017 por Aula Abbara et al titulada “Drug-induced liver injury from antituberculous treatment: a retrospective study from a large TB centre in the UK”, donde también se vió que el consumo de alcohol es un factor de riesgo para lesión hepática inducida por fármacos con un OR 5.94 (95% CI 2.34–15.1),  $p < 0.001$  así como en un estudio publicado el 2015 por Wondwossen Abera et al titulada “Incidence of antituberculosis-drug-induced hepatotoxicity and associated risk factors among tuberculosis patients in Dawro Zone, South Ethiopia: A cohort study”, solo la alta ingesta de alcohol se asoció con la incidencia de hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos (odds ratio = 9.3, intervalo de confianza del 95% 1.8-47,  $p < 0.007$ ).

En contraste un estudio publicado el 2016 por Arunava Saha et al titulada “Prevalence of Hepatotoxicity From Antituberculosis Therapy: A Five-Year Experience From South India” Encontró que del 253 pacientes analizados, 24 (9.48%) desarrollaron lesión hepática inducida por fármacos. Las asociaciones de diferentes factores de riesgo fueron insignificantes; incluyendo el consumo de alcohol. Así como un estudio publicado el 2002 por Teleman M., D et al titulada “Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy

under general programme conditions in Singapore”, La etnicidad, el consumo de alcohol autoinformado y el peso corporal no se asociaron con el desarrollo de hepatitis inducida por fármacos.

También en este estudio se aprecia que el 28.07% (16) de pacientes con infección por VIH presentaron hepatotoxicidad a comparación del 9.94% (17) con infección por VIH y que no presentaron hepatotoxicidad este resultado coincide con otros estudios como el publicado el 2003 por Daphne Yee, y cols. titulada “Incidence of Serious Side Effects from First-Line Antituberculosis Drugs among Patients Treated for Active Tuberculosis” donde la mayoría de efectos adversos estuvo asociada a VIH positivo con un OR 3.8 (1.05-13.4) con un intervalo de confianza al 95%. Así mismo de manera similar se vio en un estudio publicado el 2017 por Aula Abbara et al titulada “Drug-induced liver injury from antituberculous treatment: a retrospective study from a large TB centre in the UK”, Los factores de riesgo para lesión hepática inducida por fármacos incluyen a la infección por VIH-1 con un OR 4.40 (1.06–18.3), p 0.04. Esto también se vio avalado por un estudio por Chung- Delgado et al<sup>24</sup> titulada “Los Riesgos terapéuticos: estudio caso- control de reacciones adversas de fármacos antituberculosos y sus factores asociados” realizado en Lima encontró que de un total de 720 pacientes (144 casos y 576 controles). El tener infección por VIH, OR 3.88 IC 95% (1.89-7.98) tiene asociación al desarrollo de reacciones adversas a fármacos incluido hepatotoxicidad,

No obstante en un estudio publicado el 2016 por Arunava Saha et al titulada “Prevalence of Hepatotoxicity From Antituberculosis Therapy: A Five-Year Experience From South India. 9.48%) desarrollaron lesión hepática inducida por fármacos. Las asociaciones de diferentes factores de riesgo fueron insignificantes; incluyendo infección por hepatitis B, infección por hepatitis C, infección por VIH.

En cuanto al peso se aprecia que el 84.21% (48) de pacientes con un IMC menor a 20 presentaron hepatotoxicidad misma similitud a un estudio publicado el 2011 por Ina Warmelink et al. titulada “Weight loss during tuberculosis treatment is an important risk factor for drug-induced hepatotoxicity”, donde el factor de riesgo más importante para el desarrollo de hepatotoxicidad fue la pérdida de peso más de 2 kg o por más de 4 semanas durante el tratamiento con un OR 2.11 IC 3.6-12.32) así como el publicado en el 2017 por Aula Abbara et al titulada “Drug-induced liver injury from antituberculous

treatment: a retrospective study from a large TB centre in the UK” donde Los factores de riesgo para lesión hepática inducida por fármacos fueron: bajo peso del paciente con un OR 0.96 (0.94–0.99) per kg,  $p = 0.003$ . Además un estudio realizado por Valiente et al.<sup>9</sup>, en Perú, publicado el año 2005 y que titula “Hepatotoxicidad por Fármacos Antituberculosos en Pediatría” se vió que los principales factores de riesgo para desarrollar hepatotoxicidad fueron ser del sexo femenino y la desnutrición. Otro estudio también es el publicado el 2017 por Hernández titulado “Factores asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos, centro Médico Naval 2012–2015” en el que de 30 pacientes con RAFA hubo una asociación de hipoalbuminemia y lesión hepática moderado-severa por lo que se infiere que una desnutrición es un factor de riesgo a desarrollar hepatotoxicidad,

Aunque en otros estudios como el publicado en el 2015 por Wondwossen Abera et al titulada “Incidence of antituberculosis-drug-induced hepatotoxicity and associated risk factors among tuberculosis patients in Dawro Zone, South Ethiopia: A cohort study”, La edad, el sexo, el grado de la enfermedad tuberculosa y la malnutrición no se asociaron significativamente con hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos. Asi como Un estudio publicado el 2014 por Munir Ahmad Abbasi et al titulada “ Common risk factors for the development of antituberculosis treatment induced hepatotoxicity”, No se encontró relación con el sexo, el índice de masa corporal (IMC) y enfermedad preexistente en el hígado.

Por último en cuanto al nivel educativo el 57.89% pertenecientes al secundaria/superior desarrollaron hepatotoxicidad este factor de riesgo no ha sido estudiado anteriormente, por lo que este estudio permite ver un nuevo panorama respecto a ello. Se postulaba que por tener menos conocimientos una persona más propensa era para contagiarse y desarrollar enfermedades infecciosas, en este caso tuberculosis, así como sus complicaciones tanto de la enfermedad como del tratamiento a recibir. Sin embargo no hubo mayo significancia en el presente estudio.

# VI. Capítulo VI: Conclusiones Y Recomendaciones

## 6.1 Conclusiones.

- No hay asociación entre la edad y el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso.
- Hay asociación significativa entre el sexo femenino y desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso.
- Hay asociación significativa entre el consumo de alcohol y el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso.
- Hay asociación significativa entre la infección por VIH y el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso.
- Hay asociación significativa entre el estado nutricional y el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso.
- No hay asociación entre un bajo nivel educativo y el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso.

## 6.2 Recomendaciones.

- Se sugiere que los pacientes de sexo femenino tengan un monitoreo estricto de su perfil hepático durante todo el tratamiento, sobre todo las que están cerca de la menopausia.
- Se recomienda que todo paciente que inicie tratamiento antituberculoso cambie sus estilo de vida como el hábito de consumir alcohol ya que incrementa el potencial hepatotóxico de medicamentos como la isoniazida
- En pacientes con infección por VIH se sugiere dar charlas de concientización y elegir adecuadamente el esquema de tratamiento ya que no solo están proclives a desarrollar hepatotoxicidad por el tratamiento antituberculoso sino también a

potenciar la hepatotoxicidad de algunos antiretrovirales por lo que el monitoreo aquí se sugiere que sea estricto y seriado.

- En todo paciente con tuberculosis y sobre todo en aquellos con un estado nutricional no adecuado se sugiere dar charlas de nutrición o sacar cita previo inicio de tratamiento, y tener valores seriados del perfil hepático para prevenir este efecto adverso tan temible que es la hepatotoxicidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abboud G, Kaplowitz N. Drug-Induced Liver Injury. *Drug Safety* 2007; 30(4): 277-294.
2. Navarro V, Senior J. Drug related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354: 731-739.
3. Overview Antituberculosis Agents. Liver Tox- Clinical and Research information on Drug induced Liver Injury.
4. Aguayo C M, D R, Carlos J. Hígado y terapia antituberculosa. *Rev Chil Enfermedades Respir.* marzo de 2011;27(1):53-7.
5. World Health Organization. Global Tuberculosis Report Geneva: WHO, 2014.
6. Organización Panamericana de la Salud. La tuberculosis en la Región de las Américas: Informe Regional 2012. Epidemiología, Control y Financiamiento. Washington, DC: OPS, 2013.
7. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society \* Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53: 536-48.
8. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-a treatment British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Thorax* 2005; 60: 800-5.
9. Valiente R, Victoria L, Castillo Vergara J, Pichilingue Reto P, Prieto P, Alfredo O. Hepatotoxicidad por Fármacos Antituberculosos en Pediatría. *Rev Gastroenterol Perú.* octubre de 2005;25(4):362-5.
10. Camacho Á, Pérez-Camacho I, Rivero A, Natera C, García-Lázaro M, Castón JJ, et al. Usar rifampicina más pirazinamida en profilaxis antituberculosa no incrementa el riesgo de hepatotoxicidad grave en pacientes infectados por virus de la inmunodeficiencia humana: metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 1 de abril de 2010;28(4):239-44.
11. Torres Morales DE. Prevalencia de Hepatotoxicidad por antifímicos en pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana y tuberculosis en la clínica del virus de la inmunodeficiencia humana del Hospital Eugenio Espejo, en el periodo de agosto de 2009 a agosto de 2012. [Internet] [Tesis de grado]. Pontificia

- Universidad Católica del Ecuador; 2013 [citado 20 de julio de 2017]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec:80/xmlui/handle/22000/5537>
12. Berrouet Mejía MC, Escobar Toledo IE, Gómez Calzada UE, Agudelo Berruecos Y, Valencia Acosta NY, Ospina S. Hepatotoxicidad por antituberculosos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, 2005-2007. *Iatreia*. 2008;21(4):s35–s35.
  13. Riedel M G. Hepatotoxicidad y terapia antituberculosis. *Revista chilena de infectología*. abril de 2010;27(2):176-7.
  14. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de junio de 2003;167(11):1472-7.
  15. Warmelink I, ten Hacken NH, van der Werf TS, van Altena R. Weight loss during tuberculosis treatment is an important risk factor for drug-induced hepatotoxicity. *Br J Nutr*. febrero de 2011;105(3):400-8.
  16. Abbara A, Chitty S, Roe JK, Ghani R, Collin SM, Ritchie A, et al. Drug-induced liver injury from antituberculous treatment: a retrospective study from a large TB centre in the UK. *BMC Infect Dis [Internet]*. 24 de marzo de 2017 [citado 14 de enero de 2018];17.
  17. Wondwossen Abera null, Waqtola Cheneke null, Gameda Abebe null. Incidence of antituberculosis-drug-induced hepatotoxicity and associated risk factors among tuberculosis patients in Dawro Zone, South Ethiopia: A cohort study. *Int J Mycobacteriol*. marzo de 2016;5(1):14-20.
  18. Castro ATE, Mendes M, Freitas S, Roxo PC. Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line antituberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years. *Rev Port Pneumol (2006)*. junio de 2015;21(3):144-50.
  19. Saha A, Shanthi F X M, Winston A B, Das S, Kumar A, Michael JS, et al. Prevalence of Hepatotoxicity From Antituberculosis Therapy: A Five-Year Experience From South India. *J Prim Care Community Health*. julio de 2016;7(3):171-4.
  20. Abbasi MA, Ahmed N, Suleman A, Zaman H, Tariq S, Anwar SA, et al. Common risk factors for the development of anti tuberculosis treatment induced hepatotoxicity. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. septiembre de 2014;26(3):384-8.

21. Teleman MD, Chee CBE, Earnest A, Wang YT. Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 1 de agosto de 2002;6(8):699-705.
22. Babalık A, Arda H, Bakırcı N, Ağca S, Oruç K, Kızıldağ S, et al. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment. *Tuberk Toraks*. 2012;60(2):136-44.
23. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Tam CM. Standard anti-tuberculosis treatment and hepatotoxicity: do dosing schedules matter? *Eur Respir J*. febrero de 2007;29(2):347-51.
24. Chung K, Revilla A, Guillen S, Velez E, Soria A, Nuñez A, et al . Factors associated with antituberculosis medication adverse effects: a case - control study in Lima, Peru. *PLoS One*. 2011; 6 (11):1 - 5.
25. Hernández M. Factores asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos, centro médico naval 2012-2015. *Cybertesis URP*. 2017;5.

## ANEXOS

# ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Iniciales: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Nivel Educativo: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

Alcoholismo

Si ( )

No ( )

Infección por VIH

Si ( )

No ( )

IMC: \_\_\_\_\_

Fecha

TGP BASAL: ( / / )

TGP POST BASAL: ( / / )

TGO BASAL: ( / / )

TGO POST BASAL: ( / / )



Problema	Objetivo	Hipótesis	Variable	Metodología
<p>Problema Principal</p> <p>¿Cuáles son los factores asociados al desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2012 al 2016?</p>	<p>Objetivo General</p> <p>Determinar los factores asociados al desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2012 al 2016</p>	<p>Hipótesis general</p> <p>Los factores evaluados están asociados al desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2012 al 2016.</p>	<p>Variable dependiente:</p> <p>Hepatotoxicidad</p>	<p>Tipo y diseño de investigación:</p> <p>Tipo:</p> <p>Observacional</p> <p>Diseño: analítico, retrospectivo de casos y controles.</p>
	<p>Objetivos Específicos</p> <p>Determinar la asociación entre la edad, el sexo, el consumo de alcohol, el estado nutricional, la infección por VIH, el nivel educativo y el</p>	<p>Hipótesis específicas</p> <p>H1a: Existe asociación entre la edad y el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso.</p>	<p>Variables independientes:</p> <p>Edad</p> <p>Sexo</p> <p>Abuso del alcohol</p> <p>Infección por VIH</p> <p>Estado nutricional</p>	<p>Población</p> <p>Total de pacientes con tratamiento antituberculoso en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2012 a 2016.</p>

	<p>desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso</p>	<p>H2a: Existe asociación entre el sexo y el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso.</p>	<p>Nivel educativo</p>	<p>Muestra: Fue de 228 obtenido con una fórmula con una relación de casos y controles de 1:3.</p> <p>Técnica e instrumento:</p> <p>La técnica de recolección de datos fue documental y el instrumento de recolección de datos fue una ficha de recolección de datos.</p>
--	---	--	------------------------	--

## ANEXO 2: MATRIZ DE CONSISTENCIA