

# UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

## FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**Factores asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos, Centro Médico Naval 2012 - 2015**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**Hernández Bendezú, María Del Rosario**

Dra. Consuelo del Rocío Luna Muñoz  
**Asesor de Tesis**

Jhony A. De la Cruz Vargas Ph. D., MCR, MD  
**Director de Tesis**

**LIMA – PERÚ**

2017

## **DATOS GENERALES**

### **TÍTULO:**

Factores asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos, Centro Médico Naval 2012 – 2015.

### **ÁREA DE INVESTIGACIÓN:**

Ciencias de la salud. Medicina. Clínica.

### **AUTOR RESPONSABLE DEL PROYECTO:**

María del Rosario Hernández Bendezú.

### **ASESORA:**

Dra. Consuelo del Rocío Luna Muñoz.

### **CO – ASESORA:**

Dra. María del Carmen Hernández Bendezú.

### **INSTITUCIÓN:**

Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara, Lima-Perú.

### **ENTIDADES O PERSONAS CON LAS QUE SE COORDINA:**

- Universidad Particular Ricardo Palma, Lima-Perú.
- Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara, Lima-Perú.

### **DURACIÓN:**

06 meses.

### **CLAVE DEL PROYECTO:**

Factores asociados; reacción adversa a fármacos antituberculosos (RAFA); severidad.

### **AGRADECIMIENTO**

A la Jefa de Enfermería de la Sala de Tisiología del Centro Médico Naval y al Personal de Bioestadística por darme las facilidades para la obtención de datos.

## **DEDICATORIA**

A mis padres y hermana por su constante apoyo en el trayecto de mi formación académica.

## RESUMEN

**Objetivo:** determinar los factores asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara, 2012 – 2015.

**Material y métodos:** la investigación fue de diseño observacional, analítico correlacional, retrospectivo y transversal. Se estudió a 30 pacientes con RAFA. Para el análisis bivariado se estimó la asociación entre las variables cualitativas sobre la base del cálculo de la prueba Chi-cuadrado, con una significancia del 5%.

**Resultados:** se presentó en el estudio 24 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%).

**Conclusiones:** se encontró a la hipoalbuminemia como posible factor asociado a la severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara, 2012 – 2015.

**Palabras claves:** factores asociados; reacción adversa a fármacos antituberculosos (RAFA); severidad.

## ABSTRACT

**Objective:** to determine the factors associated with severity of hepatic adverse reactions to antituberculosis drugs in the “Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távora”, 2012 – 2015.

**Material and methods:** research was observational, analytical, retrospective and cross-sectional design. The study included 30 patients with adverse reactions to antituberculosis drugs (ARAD). For bivariate analysis the association between qualitative variables was estimated based on the calculation of the Chi-square test, with a significance of 5%.

**Results:** It was presented in the study 24 cases of mild hepatic adverse reactions to antituberculosis drugs (80%) and 6 of moderate severity (20%). Only a significant association was found between hypoalbuminemia and severity of hepatic adverse reactions to antituberculosis drugs, and this was at 90% confidence. Also, as the main clinical features were observed: the average age in the group of moderate severity was higher (44.3 years) than in those who had mild severity (28.5 years), in both groups the male sex was more frequent and no patient presented a history of alcohol consumption, systemic tuberculosis, liver transplantation, infection with hepatitis B or C, HIV or malnutrition. In addition, most patients with mild severity presented hypoalbuminemia (62.5%) while those who had moderate hepatic adverse reactions to antituberculosis drugs had hypoalbuminemia. Finally, it was observed that the suspected RAFA drug of the hepatic type was mainly Piramizide, both for mild reaction (70.8%) and moderate reaction (83.3%).

**Conclusion:** Hypoalbuminemia was found as a possible factor associated with the severity of the hepatic adverse reaction to antituberculosis drugs at the “Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távora”, 2012 – 2015.

**Keywords:** factors associated, hepatic adverse reactions to antituberculosis drugs (ARAD), severity

## ÍNDICE

<b>DATOS GENERALES</b>	<b>2</b>
<b>AGRADECIMIENTO</b>	<b>3</b>
<b>DEDICATORIA</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>5</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>6</b>
<b>LISTAS DE TABLAS</b>	<b>9</b>
<b>LISTA DE GRÁFICOS</b>	<b>10</b>
<b>LISTA DE ANEXOS</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>12</b>
<b>CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>14</b>
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	15
1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	16
1.4. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA	18
1.5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	18
1.5.1. OBJETIVO GENERAL	18
1.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>19</b>
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	19
2.2. BASES TEÓRICAS	25
2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES	31
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	<b>33</b>
3.1. HIPÓTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS	33
3.2. VARIABLES: INDICADORES	33
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	<b>35</b>
4.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN	35
4.2. MÉTODO DE INVESTIGACIÓN	35
4.3. POBLACIÓN Y MUESTRA	35
4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	36
4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS	37

4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	38
<b>CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>39</b>
5.1. RESULTADOS	39
5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	48
<b>CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	<b>51</b>
6.1. CONCLUSIONES	51
6.2. RECOMENDACIONES	51
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>53</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>58</b>



## LISTAS DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Grado de severidad	28
<b>Tabla 2.</b> Características generales de los pacientes que presentaron RAFA hepático	39
<b>Tabla 3.</b> Severidad de RAFA tipo hepático	41
<b>Tabla 4.</b> Factores clínicos asociados a RAFA hepático	42
<b>Tabla 5.</b> Perfil hepático de pacientes que presentaron RAFA hepático	43
<b>Tabla 6.</b> Signos y síntomas de los pacientes que presentaron RAFA hepático	44
<b>Tabla 7.</b> Antecedente de enfermedad hepática de los pacientes que presentaron RAFA hepático	45
<b>Tabla 8.</b> Tipo de tuberculosis de los pacientes que presentaron RAFA hepático	45
<b>Tabla 9.</b> Medicamento sospechoso de RAFA de tipo hepático	46

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1.</b> Edad de los pacientes que presentaron RAFA hepático	40
<b>Gráfico 2.</b> Estado nutricional de los pacientes que presentaron RAFA hepático	40
<b>Gráfico 3.</b> Severidad de RAFA hepático	41
<b>Gráfico 4.</b> Signos y síntomas de los pacientes que presentaron RAFA hepático	44
<b>Gráfico 5.</b> Tipo de tuberculosis de los pacientes que presentaron RAFA hepático	46
<b>Gráfico 6.</b> Medicamento sospechoso de RAFA de tipo hepático	47

## LISTA DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> Operacionalización de variables	58
<b>Anexo 2.</b> Instrumentos	59
<b>Anexo 3.</b> Validación de instrumento	61
<b>Anexo 4.</b> Matriz de consistencia	63
<b>Anexo 5.</b> Cálculo del valor p	64

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis representa una enfermedad marcadora de pobreza y un grave problema en materia de salud pública; su tratamiento incluye un tiempo largo, amplio espectro de medicamentos en función de las características de la infección de la tuberculosis: nuevos casos, reinfección, recaídas, fracasos, TB MDR o TB XDR;<sup>1</sup> asimismo exige un control y vigilancia extrema; por el riesgo de abandono. Santana G., et al <sup>2</sup> asegura que el cumplimiento adecuada del régimen terapéutico recomendado hace que la tuberculosis sea curable en prácticamente el 100% de los casos. Aunque los fármacos son eficaces para la lucha contra el *Mycobacterium tuberculosis* (agente causal de la tuberculosis), estos pueden causar reacciones adversas que ponen en peligro el tratamiento y contribuyen a la falta de adherencia del paciente.

Entre los riesgos más conocidos del tratamiento con fármacos antituberculosos se puede mencionar al daño hepático o hepatotoxicidad; en la cual se presenta una elevación de aminotransferasas, aspartato y alanino (AST y ALT respectivamente), de al menos 3 veces su valor basal. Los esquemas antituberculosis incluyen tres drogas potencialmente hepatotóxicas: isoniacida, pirazinamida y rifampicina. Esta última presenta un menor riesgo hepatotóxico que el resto de los fármacos, sin embargo, la combinación entre ellos potencia aún más la aparición de Injuria hepática inducida por drogas (IHID).<sup>3</sup>

De acuerdo con Olivera L, y Dos Santos E,<sup>4</sup> la severidad de la reacción adversa a los fármacos antituberculosos (RAFA) a nivel hepático dependerá del tipo de fármaco utilizado; así como las dosis, el momento del día en que se administran los medicamentos, la edad (a partir de la cuarta década de la vida en adelante), el estado nutricional (pérdida de peso corporal > 15%), el consumo de alcohol (ingesta diaria de alcohol > 101 ml), función hepática, función renal, y la coinfección con VIH. Sin embargo estos factores aún

están siendo estudiados y cuestionados en la literatura internacional. Debido a ello se propuso el presente estudio con el objetivo de determinar aquellos factores que podrían estar asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távora.

El estudio está estructurado en seis capítulos, el primero aborda la problematización y justificación de la investigación; así como la delimitación y los objetivos del estudio. Dentro el segundo capítulo se incluye las bases teóricas y antecedentes bibliográficos que sustentan el tema a estudiar. El tercer capítulo presenta el planteamiento de las hipótesis de investigación y las variables a estudiar. En el cuarto capítulo se describe detalladamente la metodología a utilizar; ello incluye el tipo de investigación, población, muestra, técnica e instrumentos para la recolección de la información y la técnica de análisis de datos. Posteriormente en el quinto capítulo se especifican los resultados y la discusión; finalmente en el sexto capítulo se presentan las conclusiones y recomendaciones. El presente estudio culmina con la identificación de las referencias bibliográficas y anexos.

## **CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

### **1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La tuberculosis (TB) es un importante problema de salud pública, por el daño que provoca tanto en morbilidad como en mortalidad. La tuberculosis es producida por *Mycobacterium tuberculosis*, se caracteriza por un diagnóstico sencillo y un tratamiento eficaz en la mayoría de los casos, sin embargo, la tercera parte de la población mundial, está infectada por el bacilo que causa la TB.<sup>5</sup> Según la Organización Mundial de la Salud, la tuberculosis es la segunda causa mundial de mortalidad, causada por un agente infeccioso. En el 2013, se reportó que 9 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1,5 millones murieron por esta enfermedad.<sup>6</sup> Se estima que en el año 2011 se produjeron unos 268.400 casos de TB en la Región de las Américas. Alrededor de dos tercios (67%) de todos los casos nuevos de TB ocurrieron en América del Sur.<sup>7</sup> En el Perú la situación es crítica, pese a las estrategias realizadas por el Estado, ya que en el 2010 se diagnosticaron 31 000 casos nuevos de TB, con una tasa de incidencia de 106 casos por cada 100 mil habitantes, lo que nos ubica en el quinto lugar de incidencia más alta de TB, las regiones con más incidencia de tuberculosis fueron Madre de Dios, Callao, Ucayali, Tacna, Loreto y Lima.<sup>8, 9</sup>

La tuberculosis afecta la calidad de vida de las personas, reduce su productividad e influye en el perfil de mortalidad no solo por la enfermedad propiamente dicha sino por las reacciones que puede producir su tratamiento farmacológico. En la actualidad hay pocos avances tecnológicos en la terapéutica de la tuberculosis, los fármacos de primera línea constituyen la principal estrategia para el control de la enfermedad siendo su eficacia mayor al 95%.<sup>10</sup> En contraste a estos beneficios, el tratamiento antituberculoso supone un riesgo de que se presenten reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA), siendo la más importante la hepatotoxicidad.<sup>11, 12</sup> La incidencia reportada de toxicidad hepática por medicamentos en general es baja, de 1 en 10.000 a 1 en 100.000

pacientes,<sup>13</sup> sin embargo la incidencia real es mayor; esta discrepancia se debe al subregistro por la dificultad para el diagnóstico, y a los períodos incompletos de observación.<sup>14</sup> Es así como en algunas series en la literatura se reporta una incidencia anual de 14 por cada 100.000 habitantes.<sup>15</sup> La Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas en el 2013 reporta 177 casos de reacciones adversas de fármacos antituberculosos (RAFA), donde fármacos como la isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida pueden presentar como efecto adverso la hepatotoxicidad (0,93%).<sup>16</sup>

Las reacciones adversas a fármacos antituberculosos pueden constituir un serio obstáculo para el tratamiento, comprometiendo la eficacia del mismo. Los resultados adversos al tratamiento de la tuberculosis plantean riesgos para la salud individual y pública, el paciente al suspender su tratamiento produce una prolongación de la infección, aumentando así la posibilidad de transmisión de bacilos resistentes a múltiples fármacos. Por lo tanto, la presente investigación tiene el objetivo de determinar los factores asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepático a fármacos antituberculosos, con el fin de mejorar el tratamiento y el pronóstico del paciente.<sup>17</sup>

## **1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son los factores asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática de los fármacos antituberculosos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távora, 2012 – 2015?

### **1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **JUSTIFICACIÓN LEGAL**

En la presente investigación el cumplimiento de los objetivos de estudio se ceñirá a las disposiciones legales que tienen implicaciones directas para la investigación en ciencias de la salud y están vigentes en la actualidad:

- Constitución Política del Perú, en la cual en su artículo 14° menciona que el Estado promueve el desarrollo científico y tecnológico.<sup>18</sup>
- Ley General de Salud (LEY N° 26842) se especifica el papel promotor del Estado en la investigación científica y tecnológica en el campo de la salud.<sup>19</sup>
- Declaración de Helsinki dispone entre los postulados éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, que el progreso de la medicina se basa en la investigación, la que en último término, debe incluir estudios en seres humanos y que el propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas. Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.<sup>20</sup>
- Ley Marco de Ciencia y Tecnología N.° 28303 menciona que “El desarrollo, promoción, consolidación, transferencia y difusión de la Ciencia, Tecnología e Innovación Tecnológica (CTel), son de necesidad pública y de preferente interés nacional, como factores fundamentales para la productividad y el desarrollo nacional en sus diferentes niveles de gobierno”.
- Resolución N° 8455 —CN-Colegio Médico del Perú de fecha 2 de mayo del. 2010, se conformó el Comité Asesor Transitorio de investigación creado con el propósito de asesorar al Consejo del Colegio Médico del



Perú respecto de las actividades en el campo de la recreación y difusión de conocimientos científicos tecnológico y humanístico, el de área de las ciencias médicas, que promueva la mejora del desempleo profesional del médico y su realización personal.

### **JUSTIFICACIÓN TEÓRICO-CIENTÍFICO**

La reacción adversa a fármacos antituberculosos de tipo hepática presenta una baja casuística y hacen que, en la mayoría de casos, los profesionales de salud tengan una información básica sobre el monitoreo y cuidados necesarios a estos pacientes y, por tanto, existe la posibilidad de una alta variabilidad en la práctica clínica. La principal RAFA corresponde a la hepatotoxicidad, el cual se está convirtiendo en un importante problema de salud pública; ya que puede evolucionar a falla hepática aguda con aparición de encefalopatía, y su presencia se asocia a elevada mortalidad. Teniendo en cuenta la importancia de esta afección y sus implicancias es necesario el abordaje en este tema de manera que los datos que se obtengan sirvan de referencia en la literatura.

### **JUSTIFICACIÓN PRÁCTICA**

La elaboración del presente estudio aportará datos que permitirán contar con una cuantificación actualizada de la magnitud de esta enfermedad conociendo el comportamiento que tiene los factores asociados a severidad de la reacción adversa a fármacos antituberculosos de tipo hepática. Esta información será importante para todos los profesionales de la salud asistenciales involucrados en la atención de pacientes con tuberculosis porque contribuirá al control y seguimiento estricto, además que permitirá anticiparnos a futuras complicaciones. Finalmente, la información impulsa y justifica la relevancia de ejecutar esta propuesta de investigación como un aporte al conocimiento científico, puesto que existen escasos estudios nacionales y más aún estudios a nivel local que nos reporten datos de dicho tema.

## **1.4. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA**

### **DELIMITACIÓN SOCIAL**

La población objeto de estudio son los pacientes que presentan reacción adversa tipo hepática a fármacos antituberculosos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara.

### **DELIMITACIÓN TEMPORAL**

La investigación se realizó durante el periodo 2012 a 2015.

### **DELIMITACIÓN ESPACIAL**

El estudio se realizó en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara. Av. Venezuela S/N Bellavista – Callao (Altura cuadra 34 de la Av. Venezuela).

## **1.5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **1.5.1. OBJETIVO GENERAL**

Determinar los factores asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara, 2012 – 2015.

### **1.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar la frecuencia de casos de reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos según su severidad.
- Identificar los factores clínicos asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

#### **Antecedentes Internacionales:**

Golemba A, *et al* realizaron un estudio en el 2015 con el objetivo de estimar la prevalencia, las formas de presentación y evolución de los pacientes con hepatotoxicidad por antifímicos. El diseño del estudio fue observacional y descriptivo, en el cual se evaluaron 118 historias clínicas de pacientes mayores de 16 años. Entre los principales resultados se encontró que el 7,6% de los pacientes desarrolló hepatotoxicidad, de carácter hepatocelular, la media de edad fue 34,6 años  $\pm$  14,3. Las principales características de los pacientes con hepatotoxicidad fueron: 8 de ellos presentaban falla renal (aclaramiento de creatinina  $\leq$  60), siete de ellos tenían IMC  $\leq$  20, cuatro presentaban edad  $>$  35 años, todos ellos recibieron triple asociación (rifampicina, isoniacida y pirazinamida) y etambutol diariamente. El intervalo entre el inicio del tratamiento y la manifestación clínica fue en promedio de 9,6 días (rango 2 a 23). El intervalo entre el inicio y la suspensión del tratamiento fue en promedio 15,2 días (rango 3 a 48). Del estudio concluyeron que la hepatotoxicidad por antifímicos se asocia a factores como edad mayor de 35 años, sexo femenino, embarazo, desnutrición, alcoholismo, presencia de virus de la inmunodeficiencia humana, hepatopatía previa, tratamiento diario, diabetes, insuficiencia renal y tratamiento combinado.<sup>21</sup>

Vilariça A, *et al* realizaron un estudio en el 2010 con la finalidad de determinar la incidencia y factores de riesgo asociados a severidad de las reacciones adversas a los medicamentos antituberculosos en pacientes con tratamiento antituberculoso activo intrahospitalario. Se realizó un análisis retrospectivo de 1 400 historias clínicas de pacientes tratados por TB activa, de los cuales el 12,5% tenían al menos una reacción adversa inducida por agentes antituberculosos. La hepatotoxicidad fue la RAFA más prevalente

(47,4%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) en la estancia media hospitalaria (58,4 días para los pacientes con RAFA y 26 días para los pacientes sin RAFA). La isoniacida (62,2%) y rifampicina (51,9%) fueron los fármacos más frecuentemente implicados. RAFA se asoció al alcoholismo (RR: 3,0; IC: 1,1-7,9) y niveles de CD4  $<350$  células/mm<sup>3</sup> (RR: 2,6; IC: 1,4-5). En el modelo predictivo, las reacciones hepáticas se asociaron con hepatitis viral B y/o C (RR 2,5; IC; 1,2-5,1) y niveles de CD4  $<350$  células / mm<sup>3</sup> (RR: 5,5, IC 1,6-18,6). Se concluye que el alcoholismo, hepatitis y los niveles de CD4  $< 350$  células/mm<sup>3</sup> se asociaron significativamente con un alto riesgo de hepatotoxicidad por medicamentos antituberculosos.<sup>22</sup>

Singla R, *et al* en el 2010 publicaron un estudio con el propósito de evaluar el papel de los factores de riesgo de hepatotoxicidad inducida por fármacos en pacientes que reciben tratamiento antituberculoso. Estudio prospectivo donde se incluyeron 175 casos de hepatotoxicidad inducida (HI) por fármacos antituberculosos y se compararon con 428 controles (pacientes con tratamiento antituberculoso sin HI). La edad mayor a 35 años fue significativamente mayor en los casos HI ( $p < 0,01$ ) en comparación con los controles. La circunferencia media del brazo, el tratamiento previo de proteína de suero ( $p < 0,01$ ) y la albúmina sérica ( $p < 0,001$ ) fueron significativamente más bajos entre los casos en comparación con los controles. En la regresión logística multivariante, las probabilidades ajustadas fueron significativas ( $p < 0,01$ ) para la edad  $> 35$  años, circunferencia media del brazo  $< 20$  cm e hipoalbuminemia (albúmina  $< 3,5$  g / dl). Se concluye que mayor edad, estado nutricional deficiente incluyendo línea de base hipoalbuminemia fueron predictores independientes de aparición hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos.<sup>23</sup>

Gómez U, *et al* en el 2008 mencionan que el daño hepático es producido por un xenobiótico que altera su función y esta es la causa más frecuente por la que las industria farmacéutica retiran medicamentos de la circulación.

Debido a los largos periodos que necesita la terapéutica de la Tuberculosis esta situación hace que se presente con mayor frecuencia casos de hepatotoxicidad en esta población. Se ha revisado que existen algunos factores de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad entre ellos se mencionan la raza negra, edades extremas como en los niños y en los ancianos, en mujeres, abuso de licor, desnutrición, obesidad, hepatitis virales, infección por VIH, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, polimorfismo genético, interacciones con otros medicamentos. De la revisión concluyeron que a todo paciente se le debe de realizar pruebas hepáticas antes de iniciar el tratamiento, con el fin de descartar otras enfermedades de base, para que posteriormente no exista confusión, ello permite evidenciar tempranamente alteraciones de toxicidad hepática asociada a los medicamentos antituberculosos.<sup>15</sup>

Mejía B, *et al* en el 2007 determinaron la incidencia de hepatotoxicidad por medicamentos antituberculosos, el diseño del estudio fue retrospectivo. Del análisis de 224 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de tuberculosis encontraron que la incidencia de hepatotoxicidad es de 21%, en el estudio encontraron que el principal factor de riesgo para el desarrollo de la hepatotoxicidad fue la presencia de infección por VIH; no encontraron como factores de riesgo a la edad, sexo o raza. En el 54% de los casos se suspendió el tratamiento y se hizo reintroducción escalonada. Del estudio concluyeron que existe evidencia de necesidad de programas de farmacovigilancia que busquen activamente esta complicación y desarrollen guías para manejo.<sup>24</sup>

Sharifi B, *et al* en el 2006 evaluaron la incidencia de hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos, para ello diseñaron un estudio retrospectivo. De un total de 700 pacientes recibieron tratamiento antituberculoso por 5 años, se presentaron 60 casos de hepatotoxicidad. Entre sus resultados encontró que la duración media del tratamiento fue de 31,07 +/- 30,30 días. La tasa de hepatotoxicidad aumenta con la edad,

concentrándose los casos en pacientes mayores  $\geq 35$  años, con mayor frecuencia entre 55-64 años y observaron una tendencia en el sexo femenino (riesgo relativo = 1,38; IC = 0,8-2,3; p = 0,2). El hallazgo de una incidencia de 8,5% de hepatotoxicidad es considerablemente alta. Del estudio concluyeron que es más probable el desarrollo de hepatotoxicidad por antituberculosos en pacientes de sexo femenino y en pacientes de mayor edad, donde el retiro temporal del fármaco responsable puede curar completamente hepatotoxicidad inducida.<sup>25</sup>

Gholami K, *et al* en el 2006 desarrollaron un estudio en Irán con el propósito de evaluar la tasa de reacciones adversas a medicamentos (RAM) inducidas por medicamentos Anti-TB en el departamento de enfermedades infecciosas durante el periodo de un año, así como de detectar las RAM reconocidas como graves y prevenibles. Se incluyeron 83 pacientes que recibieron medicamentos Anti-TB; de ellos, 44 desarrollaron al menos una RAM. El número total de RAM detectadas en este estudio fue de 81. Las RAM se reconocieron como la causa principal de ingreso hospitalario (13,3%). El órgano-sistema más frecuentemente afectado fue el hígado y el sistema biliar (37%). Se observó hepatitis en 21 (25,3%) de los pacientes, y condujo a la muerte en dos casos. Se concluye que los medicamentos Anti-TB podrían causar significativos efectos adversos tanto en cantidad como en gravedad, conduciendo a hospitalización, prolongación de la estancia e incluso la muerte.<sup>11</sup>

López A, y Hernández P, en el 2006 publicaron una investigación en Bolivia con la finalidad de determinar el perfil epidemiológico de los efectos denominados "RAFA`s" y evaluar su manejo en los hospitales de referencia para RAFA severa. De 144 pacientes que iniciaron tratamiento, 30 tuvieron RAFA severa, siendo los más frecuentes entre 25 y 30 años con predominio del sexo femenino. La mayoría de estas, dentro el primer mes. Los factores de riesgo asociados fueron la insuficiencia hepática y el alcoholismo, presente en 10 y 28 casos respectivamente. La hepatitis medicamentosa

estuvo presente en 15 casos. El abandono atribuible a RAFA fue de 9%. La incidencia aproximada de RAFA en pacientes con TB pulmonar para Cochabamba fue 0,8%. Se concluye que existen casos de RAFA severas que ascienden el 21%, además de la hipersensibilidad, la hepatitis medicamentosa es la segunda en importancia como RAFA severa, siendo esta última de mayor letalidad.<sup>26</sup>

Tost J, *et al* realizaron en el 2005 una investigación en España con el objetivo de determinar la frecuencia de la severidad de la hepatotoxicidad debido a medicamentos antituberculosos y los predictores de desarrollo de la insuficiencia hepática aguda o muerte. Para ello el diseño fue retrospectivo. De un total de 3510 pacientes con tratamiento antituberculoso, 106 pacientes desarrollaron hepatotoxicidad grave, once casos (10,3%) presentaron con insuficiencia hepática aguda, tres de ellos fueron sometidos a trasplante de hígado. La tasa de letalidad global fue 4,7% (cinco casos, tres asociadas con el consumo de alcohol o drogas hepatotóxicas). Los predictores de mal pronóstico fueron bilirrubina total >2 mg / dl (OR 9,4; IC del 95%: 1,0 a 85,5) y la creatinina sérica >1,5 mg / dl (OR 32,1; IC: 2,4-424,6). Del estudio concluyeron que la hepatotoxicidad grave debido a los medicamentos antituberculosos se asocia a una alta tasa de mortalidad.<sup>27</sup>

Shakya R, *et al* desarrollaron en el 2004 un estudio en Nepal con el objetivo de determinar la incidencia de hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos en una población urbana de Nepal y evaluar los factores de riesgo. Se diseñó un estudio prospectivo de cohortes donde participaron 50 pacientes con diagnóstico de infección tuberculosa activa, se controló clínica y bioquímicamente la función hepática de los pacientes durante el tratamiento antituberculoso. Se encontró que los fármacos antituberculosos están asociados con trastorno de la función hepática ( $p < 0,01$ ). Cuatro pacientes (8%) desarrollaron hepatotoxicidad inducida por fármacos. La ictericia fue el síntoma de presentación en todos los pacientes. El intervalo de tiempo para la aparición de hepatotoxicidad después del inicio del

tratamiento fue de 12 a 60 días. La hepatotoxicidad inducida por el fármaco antituberculoso se encontró con mayor frecuencia en los pacientes más jóvenes (6% vs 2%,  $p = 0,368$ , OR 2,75). El género femenino fue también un riesgo mayor ( $p = 0,219$ , OR 4,2). Se concluye que los factores de riesgo para hepatotoxicidad incluyen sexo femenino, la extensión de la enfermedad y el estado nutricional deficiente.<sup>28</sup>

### **Antecedentes Nacionales**

Chung K, *et al* en el 2011 realizaron una investigación en Lima con la finalidad de determinar los factores asociados con reacciones adversas a medicamentos contra la tuberculosis. Estudio de casos y controles, se analizaron 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. Se concluye que la edad adulta, la anemia, la medicación MDR-TB, el sobrepeso / obesidad y los antecedentes de tabaquismo son factores de riesgo independientes asociados con reacciones adversas de medicamentos antituberculosos.<sup>1</sup>



## **Antecedentes Locales**

No se encontraron experiencias publicadas sobre factores asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepático a fármacos antituberculosos, en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara de Lima, Perú.

## **2.2 BASES TEÓRICAS**

### **2.2.1 MARCO TEÓRICO**

La tuberculosis es una enfermedad prevenible y curable provocada por el *Mycobacterium tuberculosis* que suele afectar pulmones y hasta en un 33% de los casos hay afección de otros órganos.<sup>29</sup> Para dar cuenta del impacto de la TB, se estima que 50% de los enfermos que no reciben tratamiento fallecen en el curso de los cinco años siguientes al diagnóstico, permaneciendo en estado infectante durante esos años. La rápida expansión e incremento de casos de TB, en especial de la TB multidrogorresistente (MDR) ha generado que se considere a la tuberculosis como una emergencia global.<sup>30</sup>

La tuberculosis es una enfermedad que se puede tratar y curar. La forma activa que es sensible a los antibióticos se trata con una combinación estándar de cuatro de estos medicamentos administrada durante seis meses junto con información (isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazimida), supervisión y apoyo del paciente por un agente sanitario o un voluntario capacitado. Todos los pacientes que no hayan sido tratados anteriormente deben recibir una pauta de tratamiento de primera línea internacionalmente aceptada, en la que se empleen fármacos de calidad asegurada. Los medicamentos antituberculosos actualmente empleados cumplen, en su conjunto, con los requisitos: potencia bactericida contra los bacilos metabólicamente activos; actividad esterilizante contra los bacilos de metabolismo semiactivo y persistentes; y prevención de la selección de bacilos resistentes durante el tiempo del tratamiento. Como no se conoce ningún agente quimioterápico que posea en sí mismo todas estas

propiedades, se deben utilizar cuatro drogas en forma combinada en los primeros dos meses (fase inicial intensiva) para eliminar la mayor parte de la población bacilar rápidamente y obtener la conversión bacteriológica en el plazo más breve posible. En los meses restantes (fase de continuación) se administran por lo menos dos drogas cuyo objetivo es reducir el número de bacilos persistentes a fin de evitar recaídas después de finalizado el tratamiento.<sup>5,6</sup>

### **REACCIÓN ADVERSA A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS (RAFA)**

Las reacciones adversas a fármacos describen el daño asociado con el uso de una medicación en dosis normales.<sup>31</sup> Las reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA) pueden constituir un serio obstáculo para el tratamiento, comprometiendo la eficacia del mismo. En una pequeña proporción de casos pueden ser graves e incluso mortales obligando sea el caso, a una suspensión temporal o definitiva de uno o más fármacos.<sup>32</sup>

Según la severidad de las reacciones adversas, se clasifican en:

- **Leves:** manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad que requieren manejo sintomático y que no ameritan la suspensión del tratamiento.
- **Moderadas:** manifestaciones clínicas importantes que no amenazan en forma inmediata la vida del paciente pero requieren medidas terapéuticas y/o suspensión del tratamiento temporal u ocasionalmente definitivo.
- **Severas o graves:** manifestaciones clínicas que amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos o incluso pueden producir la muerte. Requieren de suspensión del tratamiento y evaluación multidisciplinaria.<sup>33</sup>

### **RAFA DE TIPO HEPÁTICO: Injuria hepática inducida por drogas (IHID)**

El hígado es el órgano principal en el metabolismo y detoxificación y en consecuencia es vulnerable a la injuria. Los conocimientos del metabolismo de las drogas antituberculosas y de los mecanismos por los cuales generan injuria hepática inducida por drogas (IHID) son aún incompletos. El espectro de lesión hepática varía de mínimas lesiones, con alteraciones no específicas en las pruebas bioquímicas sin consecuencias clínicas hasta la hepatitis aguda, la hepatitis crónica, el fallo hepático agudo, la enfermedad colestásica prolongada, y en algunos casos hasta la cirrosis y generación de tumores hepáticos. Además, algunas drogas han mostrado potencial para generar hígado graso y granulomas así como también, la posibilidad de producir fosfolipidosis o predisponer al desarrollo del síndrome de Budd-Chiari. La frecuencia de hepatotoxicidad varía del 5 al 33%. Esta amplia variación se debe a diferentes poblaciones estudiadas, múltiples esquemas de tratamiento realizados, variaciones en la definición de hepatotoxicidad y su monitoreo. Diversos investigadores han identificado a la Pirazinamida como la droga antituberculosa que presenta mayor riesgo de hepatotoxicidad.<sup>34, 35</sup>

La injuria hepática inducida por drogas se define como la aparición de síntomas y la alteración en las pruebas de función hepática basales y que tiene una evidente relación de causa-efecto. Es generalmente un diagnóstico de exclusión ya que la toma de muestras histológicas para confirmar el diagnóstico no se realiza de rutina. Otras causas de hepatitis o injuria hepática deben ser metódicamente excluidas. Usualmente el tiempo de presentación puede variar de semanas a meses de iniciada la droga. La reexposición al agente ofensor y el aumento de más de 2 veces la Alanina-Aminotransferasa (ALT ó TGP), así como la disminución de esta enzima luego de su retiro son fuertes elementos diagnósticos.<sup>32</sup> Ante una RAFA de tipo hepática es necesario evaluar los niveles de enzimas hepáticas y la presencia de síntomas a fin de establecer la severidad de la misma. Una vez que se establece que la RAFA de tipo hepática es severa (niveles de ALT 10

veces mayor al valor normal), debe procederse a la suspensión de la droga (s) involucrada (s) y estratificar el grado de severidad para decidir la conducta a seguir (ver tabla 1).<sup>36, 37, 38</sup>

**Tabla 1. Grado de severidad**

<b>Enzima</b>	<b>Leve</b>	<b>Moderado</b>	<b>Severo</b>
ALT (TGP)	> 3 y < 5 veces el valor normal	> 5 y < 10 veces el valor normal	> 10 veces el valor normal

**Fuente: Manual de manejo de reacciones adversas a fármacos antituberculosis.<sup>1/</sup>**

En la mayoría de pacientes, una elevación no significativa de las transaminasas séricas puede ocurrir sin relevancia clínica en cerca del 20% de los pacientes y suele resolverse a través de mecanismos adaptativos no muy bien entendidos y que no amerita suspensión del tratamiento pero se debe aumentar la frecuencia de monitorización de los valores de ALT, a esto se denomina periodo de adaptación hepática.<sup>36, 37 38</sup> Los síntomas tempranos asociados con la IHID son usualmente no específicos e incluyen pérdida de apetito, laxitud, y ocasionalmente disconfort en el cuadrante superior derecho del abdomen. Pueden presentarse además coluria, fiebre e ictericia, y en fases avanzadas, encefalopatía y trastornos de la coagulación. Con algunas drogas puede presentarse la triada de las reacciones inmunoalérgicas (fiebre, rash o eosinofilia). Estas reacciones pueden ser importantes en la patogénesis de la IHID.<sup>39, 40</sup>

### **MECANISMOS DE TOXICIDAD HEPÁTICA**

En general la toxicidad hepática inducida por medicamentos se puede clasificar en dos grandes tipos de reacciones: intrínsecas e idiosincrásicas.<sup>15</sup>

- Reacciones intrínsecas: son predecibles y dependientes de la dosis.

<sup>1/</sup> Extraído de: Llerena, E., De Sosa, Y., Cabrera, J., Pecho, S., Lizarbe, V., Cornejo, J. Manual de manejo de reacciones adversas a fármacos antituberculosis.

- Reacciones idiosincrásicas: pueden ocurrir con cualquier dosis, tienen un período de latencia variable desde días hasta meses, se producen por un mecanismo inmune o de manera indirecta por un metabolito. La toxicidad hepática producida por la terapia antituberculosa se debe fundamentalmente a este segundo tipo de reacción.

### **FISIOPATOLOGÍA DE LA RAFA DE TIPO HEPÁTICA:**

La fisiopatología de la RAFA de tipo Hepática comprende las siguientes manifestaciones:

- Los signos y síntomas son inespecíficos y reflejan la extensión de la lesión más que la causa.
- Pueden cursar por una elevación de los componentes bioquímicos hepáticos sin presentar sintomatología o por el contrario pueden manifestarse de forma abrupta y devastadora llegando a la insuficiencia hepática con muerte posterior.
- El mecanismo exacto de la toxicidad hepática muchas veces no se conoce o es poco entendido, sin embargo se conoce que en la IHID los radicales libres causan necrosis en zonas lejanas a las arteriolas hepáticas, donde hay un mayor metabolismo y menor detoxificación, ello estaría relacionado con la dosis que recibe el paciente.
- Las reacciones idiosincrásicas son las responsables de la mayoría de las IHID, y son responsables del 20% de los casos de hospitalización, generan injuria hepatocelular y/o colestasis, su razón es 1 por cada 1000 a 100 000 pacientes y pueden ser fatales si el fármaco continúa administrándose luego que la reacción se ha iniciado.
- Las reacciones adversas son causadas por el componente alergénico de las drogas.<sup>34</sup>

Una de las principales recomendaciones que se debe tener en cuenta en los pacientes que reciben fármaco antituberculoso, es que el reconocimiento

rápido de los efectos tóxicos y su suspensión inmediata son la clave para evitar un mayor daño hepático.<sup>34</sup>

Existen ciertas características del paciente que puede aumentar su riesgo de desarrollar un RAFA de tipo hepática; el manual de manejo de reacciones adversas a fármacos antituberculosos realizado en el Perú por médicos de diferentes hospitales refieren que la evaluación clínica completa, el examen físico y la educación del paciente son herramientas útiles para la prevención de la hepatotoxicidad, además que permite identificar a los posibles factores involucrados, entre ellos tenemos:

Edad: refieren que existe una mayor frecuencia de hepatotoxicidad en pacientes mayores a 35 años y que este riesgo se incrementa en mayores de 50 años.

Sexo: se reporta un incremento de riesgo en mujeres, pero sin significancia clínica.

Además reportan la presencia de algunos cofactores como: el consumo de alcohol por lo que está proscrito durante el tiempo de la terapia,<sup>41</sup> presentar niveles de albúmina por debajo de 3,5 g/dL, la malnutrición, presencia del alelo HLA – DQB1\*0201, polimorfismo en el gen que codifica el citocromo P450 y la glutatión S-Transferasa, la tuberculosis multisistémica, el transplante de hígado, la presencia de infecciones como la Hepatitis B y C, el estado acetilador y ser portador de VIH, aunque hay controversia por este último factor, se refiere que la coinfección con VIH aumenta en 4 veces el riesgo de desarrollar IHID, pudiendo aumentar el riesgo hasta 14 veces si a ello se suma la coinfección por Hepatitis C.<sup>34, 41, 42,</sup>

43

Para identificar oportunamente los casos de RAFA de tipo Hepática se debe de monitorizar de manera periódica a los pacientes que reciben fármacos antituberculosos, teniendo mayor énfasis en los pacientes con factores de riesgo mencionados en párrafos anteriores, además todos los pacientes

deben tener un perfil hepático antes de iniciar el tratamiento antituberculoso.<sup>34</sup>

### 2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

- **ETAMBUTOL:** Medicamento antituberculoso de primera línea. Actúa inhibiendo la síntesis y estabilización del ARN bacteriano. También parece inhibir la incorporación de ácidos micólicos a la pared bacteriana. El Etambutol es bacteriostático actuando incluso frente a cepas resistentes a isoniacida y rifampicina. Entre sus principales reacciones adversas se tiene neuritis retrobulbar, neuritis periférica y reacciones cutáneas.<sup>44</sup>
- **ISONIACIDA:** Medicamento antituberculoso de primera línea. Actúa inhibiendo la síntesis oxígeno-dependiente de los ácidos micólicos, componente lipídico fundamental en la estructura de la membrana de las micobacterias. Las reacciones adversas más frecuente producto de este fármaco son: incremento de las transaminasas, hepatitis, neuropatía periférica y reacciones cutáneas.<sup>44</sup>
- **PIRAZINAMIDA:** Es un medicamento antituberculoso de primera línea. No se conoce con exactitud el mecanismo de acción de la Pirazinamida. Las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* excretan una enzima, la pirazinamidasa que convierte la pirazinamida en ácido pirazinoico. Al interferir en el metabolismo de esta enzima se impide el crecimiento del bacilo. Es activa en medio ácido y en las poblaciones intracelulares. Entre las reacciones adversas más frecuentes que puede producir es la hepatitis, síntomas gastrointestinales, poliartralgias, mialgias, hiperuricemia y reacciones cutáneas.<sup>44</sup>

- **REACCIÓN ADVERSA A DROGAS:** Es aquella respuesta nociva, no deseada ni intencionada, de un paciente a un fármaco administrado en forma adecuada.<sup>34</sup>
- **RAFA:** Reacción adversa a los fármacos antituberculosos. En una pequeña proporción de casos pueden ser graves e incluso mortales, obligando según sea el caso, a una suspensión temporal o definitiva de uno o más fármacos.<sup>28</sup>
- **RAFA leves:** Manifestaciones clínicas pocas significativas o de baja intensidad, que no requiere ninguna medida terapéutica importante y/o que no amerita suspensión de tratamiento.<sup>44</sup>
- **RAFA moderadas:** Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento.<sup>44</sup>
- **RAFA severas:** Las que producen la muerte, amenaza la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos. Requiere evaluación multidisciplinaria y de especialidades según el caso lo amerite.<sup>44</sup>
- **RIFAMPICINA:** Es un agente antimicrobacteriano de primera línea. Se fija de manera específica a la subunidad b de la ARN-polimerasa, dependiente del ADN, de las bacterias, inhibe su actividad y bloquea la formación de las cadenas del ARN. Entre sus principales reacciones adversas se pueden presentar incremento de las transaminasas, elevación de las bilirrubinas, hepatitis colestásica, anorexia, síntomas gastrointestinales como náuseas y vómitos y reacciones cutáneas.<sup>44</sup>



## **CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES**

### **3.1 HIPOTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS**

#### **Hipótesis general:**

Existen factores asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távora, 2012 – 2015.

Dentro de los posibles factores asociados a severidad de la reacción adversa a fármacos antituberculosos de tipo hepática según los antecedentes revisados, se reporta: factores clínicos (edad > 35 años, sexo, consumo de alcohol, hipoalbuminemia, tuberculosis sistémica, trasplante hepático, infección por Hepatitis B, infección por Hepatitis C, infección por VIH, malnutrición).<sup>15, 21, 22, 23, 25, 27, 28</sup>

#### **Hipótesis específicas:**

**H1:** Más del 50% de casos de reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos de tipo hepática son leves.

**H2:** La hipoalbuminemia es un factor asociado a la severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos.

### **3.2 VARIABLES: INDICADORES**

#### **VARIABLES DE ESTUDIO**

##### **Variable Independiente**

Factores clínicos asociados

- Edad > 35 años
- Sexo
- Consumo de alcohol
- Hipoalbuminemia (albúmina < 3,5 g/dL)
- Tuberculosis sistémica
- Trasplante hepático

- Hepatitis B
- Hepatitis C
- Infección por VIH
- Malnutrición (Obesidad/desnutrición)

**Variable Dependiente**

Severidad a la Reacción Adversa a Fármacos Antituberculosos hepática

- Leve
- Moderada
- Severa

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN**

El presente estudio, fue de tipo observacional (no experimental).

### **4.2 MÉTODO DE INVESTIGACIÓN**

#### **Diseño de investigación**

- Según el objetivo fue analítico correlacional porque se midió la relación que existe entre las variables.
- Según su alcance temporal fue de corte transversal porque la obtención de los datos se realizó en un solo periodo y no se realizó seguimiento.
- Según su direccionalidad fue retrospectiva.

### **4.3 POBLACIÓN Y MUESTRA**

**Población a estudiar:** Total de pacientes que presentaron reacción adversa tipo hepática a fármacos antituberculosos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távora durante el periodo 2012 a 2015.

**Unidad de Análisis:** Pacientes que presentaron reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távora, 2012 a 2015.

**Tamaño de Muestra:** El tamaño de la muestra estuvo conformada por todos los pacientes que presentaron Reacción Adversa de tipo hepática a Fármacos Antituberculosos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távora 2012 a 2015, cumpliendo con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, que finalmente fueron 30 pacientes.

**Tipo y Técnica de Muestreo:** Para la selección de la muestra se empleó un tipo de muestreo no probabilístico y la técnica de muestreo fue por conveniencia.

**Técnica y método de trabajo:** La técnica utilizada fue documental ya que se recolectaron los datos de las historias clínicas de los pacientes que presentaron Reacción Adversa de tipo hepática a Fármacos Antituberculosos durante el periodo 2012 a 2015. Además el método que fue usado es la recopilación de datos de fuente secundaria mediante una ficha de recolección de datos.

### **Criterios de inclusión y exclusión**

#### **Criterios de inclusión**

- Paciente mayor de 18 años.
- Paciente de sexo femenino o masculino.
- Paciente con tuberculosis pulmonar o extrapulmonar que reciben esquema para Tuberculosis Sensible.
- Paciente que recibe tratamiento para tuberculosis en el Centro Médico Naval Cirujano Santiago Távara.
- Paciente con RAFA de tipo hepática (leve, moderada y severa).

#### **Criterios de exclusión**

- Pacientes que han sido derivados de otro Hospital.
- Paciente gestante.
- Paciente con historia clínica ilegible, con enmendaduras e incompleta.

## **4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

La técnica de recolección de datos fue documental y el instrumento de recolección de datos fue una ficha de recolección de datos.

### **Instrumentos de recolección**

Para la evaluación de los factores asociados se diseñó una ficha de recolección de datos, que estaba conformada por cinco partes; severidad de reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos, factores

clínicos, cuadro clínico del RAFA hepático, antecedentes de enfermedad hepática, tipo de tuberculosis (Ver Anexo).

### **Validación de instrumentos**

La validez de la ficha de recolección, fue mediante la validez de contenido, que consistió en la evaluación de los ítems mediante juicio de cinco expertos cuyas calificaciones fueron sometidas a la prueba binomial para evaluar la concordancia de sus respuestas (Ver Anexo)

## **4.5 RECOLECCIÓN DE DATOS**

### *De la aprobación del proyecto de investigación*

- Obtenida la conformidad del asesor respecto al proyecto de investigación, la versión impresa de la misma se ingresó por trámite documentario regular solicitándose la aprobación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma.
- En caso que el proyecto de investigación presentará observaciones durante su evaluación, estas fueron absueltas por el investigador en el plazo estipulado por la URP.
- Se coordinó con la autoridad competente del Centro Médico Naval para obtención de la autorización para el desarrollo de la investigación.

### *De la ejecución del proyecto de investigación:*

- Es necesario mencionar que la recolección de la información estuvo a cargo de la propia investigadora lo que garantizó la veracidad de información obtenida, cumpliendo la metodología según objetivos, cronograma, procedimientos y diseño del proyecto de investigación.
- Se coordinó con el personal encargado de la Unidad de Archivos e Historias Clínicas para la obtención de todas las historias clínicas de todos los pacientes que fueron objetos de estudio.

#### **4.6 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS**

Se diseñó una base de datos en el programa estadístico SPSS v.23 en español; previo control de calidad del registro en la base de datos, considerando los objetivos y operacionalización de variables del estudio.

**Análisis Descriptivo:** Consistió en describir las características generales, clínicas, signos y síntomas, antecedentes y tipo de tuberculosis, para lo cual se utilizaron frecuencias absolutas y relativas cuando fueron variables cualitativas y se manejaron medidas de tendencia central y de dispersión cuando fueron variables cuantitativas.

**Análisis Inferencial:** Para el análisis Inferencial se estimó el grado de asociación o relación entre las variables cualitativas sobre la base del cálculo de la prueba Chi-Cuadrado, con un nivel significancia del 5% considerando un valor  $p < 0.05$  significativo.

Además los resultados fueron presentados en tablas de doble entrada y diagramas de barra o circular.

**Aspectos éticos:** El presente estudio al ser de carácter retrospectivo, no implicó la exposición a ningún riesgo a los participantes, cumpliéndose los principios éticos en investigación médica en seres humanos planteados por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki, en la cual se insta a "velar solícitamente y ante todo por la salud del paciente". El estudio fue clasificado como una investigación sin riesgo, ya que realizó la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes para el registro de la información. Pero es de importancia mencionar que los datos recogidos se mantuvieron en estricta reserva, respetando la privacidad de cada una de ellas y solo usándolos con propósitos de la investigación. Asimismo, antes de la puesta en marcha, el presente estudio fue presentado y revisado exhaustivamente por el comité de ética de la Universidad Particular Ricardo Palma y del Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara.

## CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1 RESULTADOS

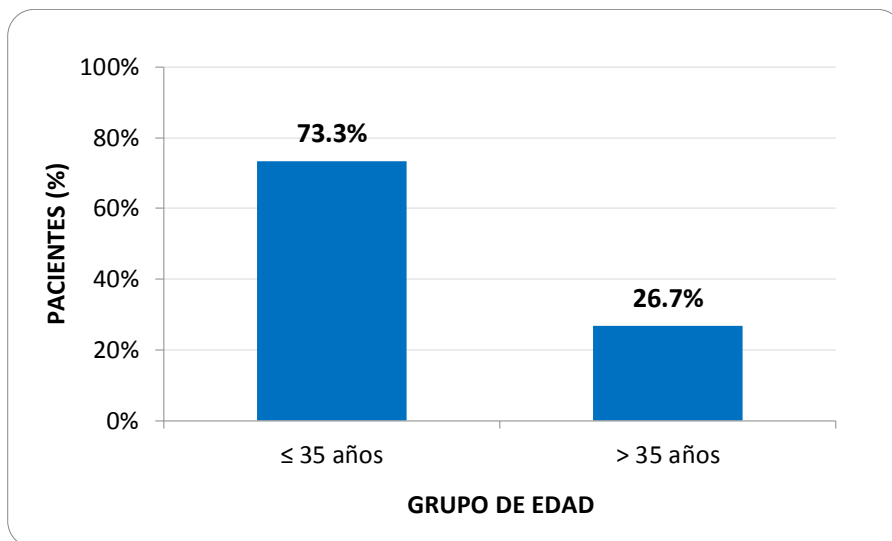
La finalidad de esta investigación fue determinar los factores asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara, para lo cual se utilizó un instrumento tipo ficha de datos y una muestra censal de 30 casos que fueron recolectadas durante el periodo 2012 a 2015. Estos fueron los resultados:

**Tabla 2. Características generales de los pacientes que presentaron reacción adversa de fármacos antituberculosos (RAFA) tipo hepática en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara, 2012 a 2015**

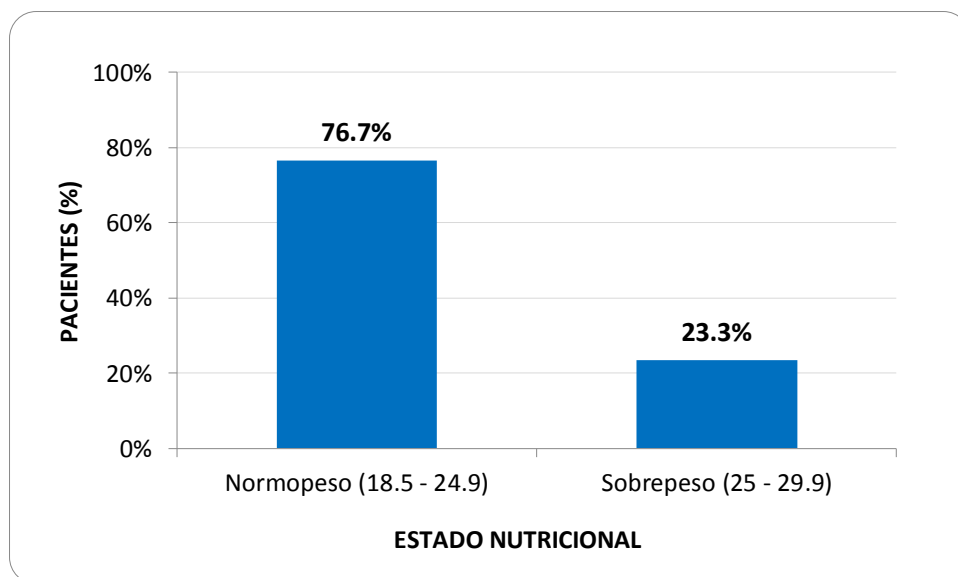
Características generales	$\bar{X} \pm DS$	
	N	%
<b>Edad</b>	31,6 ± 15,3	
<b>Grupo de edad</b>		
≤ 35 años	22	73.3
> 35 años	8	26.7
<b>Sexo</b>		
Femenino	5	16.7
Masculino	25	83.3
<b>IMC</b>		
Desnutrición (<18.5)	0	0.0
Normopeso (18.5 - 24.9)	23	76.7
Sobrepeso (25 - 29.9)	7	23.3
Obesidad (>30)	0	0.0
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100.0</b>

Según se observa en la Tabla 2, la edad promedio de los pacientes que presentaron RAFA hepático fue 31,6 años y la mayor parte de ellos con igual o menos de 35 años (73.3%). Con una población mayormente de sexo masculino (83.3%), con peso normal (76.7%) y sin consumo de alcohol en todos los casos (Ver Gráfico 1 y 2).

**Gráfico 1. Edad de los pacientes que presentaron reacción adversa de fármacos antituberculosos (RAFA) tipo hepática en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távora, 2012 a 2015**



**Gráfico 2. Estado nutricional de los pacientes que presentaron reacción adversa de fármacos antituberculosos (RAFA) tipo hepática en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távora, 2012 a 2015**



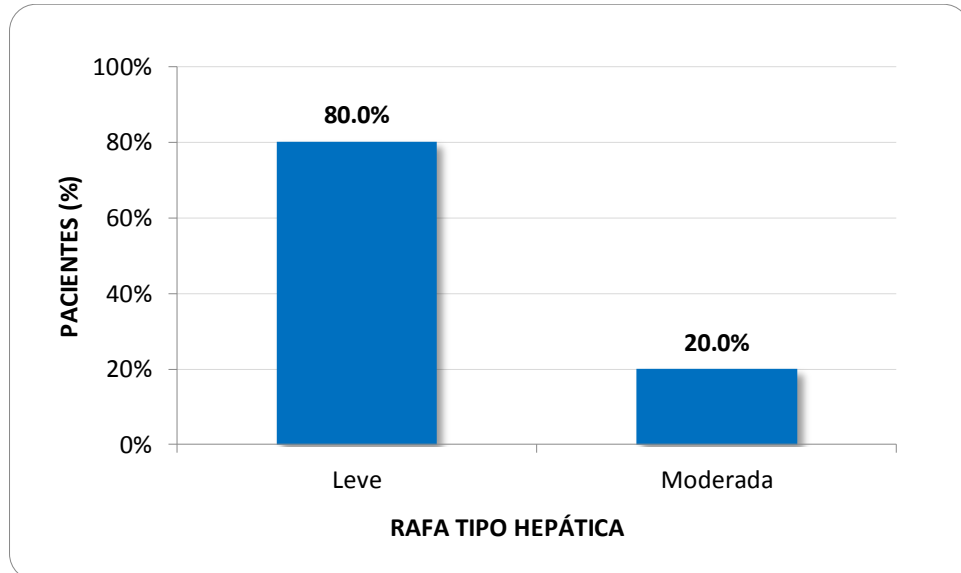


**Tabla 3. Severidad de la reacción adversa de fármacos antituberculosos (RAFA) tipo hepática en los pacientes del Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távora, 2012 a 2015**

RAFA de tipo hepática	N	%
Leve	24	80,0%
Moderada	6	20,0%
Severo	0	0,0%
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100,0%</b>

Según se observa en la Tabla 3, los pacientes que recibieron tratamiento para tuberculosis en el Centro Médico Naval, presentaron un nivel de RAFA hepático leve de 80.0% y moderado de 20.0%. No se presentaron casos de RAFA hepático severo. Este comportamiento es similar cuando analizamos por cada grupo de edad y sexo de los pacientes (Ver Gráfico 3).

**Gráfico 3. Severidad de la reacción adversa de fármacos antituberculosos (RAFA) tipo hepática en los pacientes del Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távora, 2012 a 2015**



**Tabla 4. Factores clínicos asociados a severidad de la reacción adversa de fármacos antituberculosos (RAFA) tipo hepática en los pacientes del Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara, 2012 a 2015**

Factores clínicos	Severidad RAFA Hepática				p*
	Leve		Moderada		
	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$	
<b>Edad</b>	28.5 ± 9.4		44.3 ± 26.6		0.206
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
≤ 35 años	19	79.2	3	50.0	0.148
> 35 años	5	20.8	3	50.0	
<b>Sexo</b>					0.998
Femenino	4	16.7	1	16.7	
Masculino	20	83.3	5	83.3	
<b>Hipoalbuminemia</b>					0.073**
Sí	15	62.5	6	100.0	
No	9	37.5	-	-	
<b>Infección por VIH</b>					0.611
Sí	1	4.2	-	-	
No	23	95.8	6	100.0	
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100.0</b>	<b>6</b>	<b>100.0</b>	

(\*) Prueba Chi Cuadrado // (\*\*) Ver Anexo 05

Según se observa en la Tabla 4, la edad menor o igual a 35 años no se relaciona significativamente a la severidad del RAFA hepático ( $p=0.148$ ). Asimismo, se muestra que el sexo no está relacionado a la severidad del RAFA hepático ( $p=0.998$ ), evidenciándose un comportamiento homogéneo respecto al grado de severidad. También, se observa que existe cierta relación entre la hipoalbuminemia y la severidad del RAFA hepático ( $p=0.073$ ) a un nivel de confianza del 90%, sin embargo, la mayor parte de pacientes con RAFA hepático leve presentan niveles bajos de albumina respecto a los pacientes con RAFA hepático moderado. En el caso de los pacientes con infección por VIH, se presentó un solo caso y además tenía RAFA hepático leve. A pesar de que se observa que no existe relación significativa ( $p=0.611$ ) con la severidad del RAFA hepático, esto no se puede afirmar debido a que no existen los suficientes datos para comprobar dicha relación. Por último, no se observaron casos de consumo de alcohol, tuberculosis sistémica, trasplante hepático, infección por Hepatitis B, infección por Hepatitis C y malnutrición.

**Tabla 5. Perfil hepático de los pacientes que presentaron reacción adversa de fármacos antituberculosos (RAFA) tipo hepática en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távora, 2012 a 2015**

<b>Perfil hepático</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Bilirrubinas totales</b>		
Normal	20	66.7
Alterado	10	33.3
<b>Fosfatasa Alcalina</b>		
Normal	23	76.7
Alterado	7	23.3
<b>Proteínas totales</b>		
Normal	27	90.0
Alterado	3	10.0
<b>Proteínas fraccionales</b>		
Normal	9	30.0
Alterado	21	70.0
<b>Gamma-glutamyltranspeptidasa</b>		
Normal	18	60.0
Alterado	12	40.0
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100.0</b>

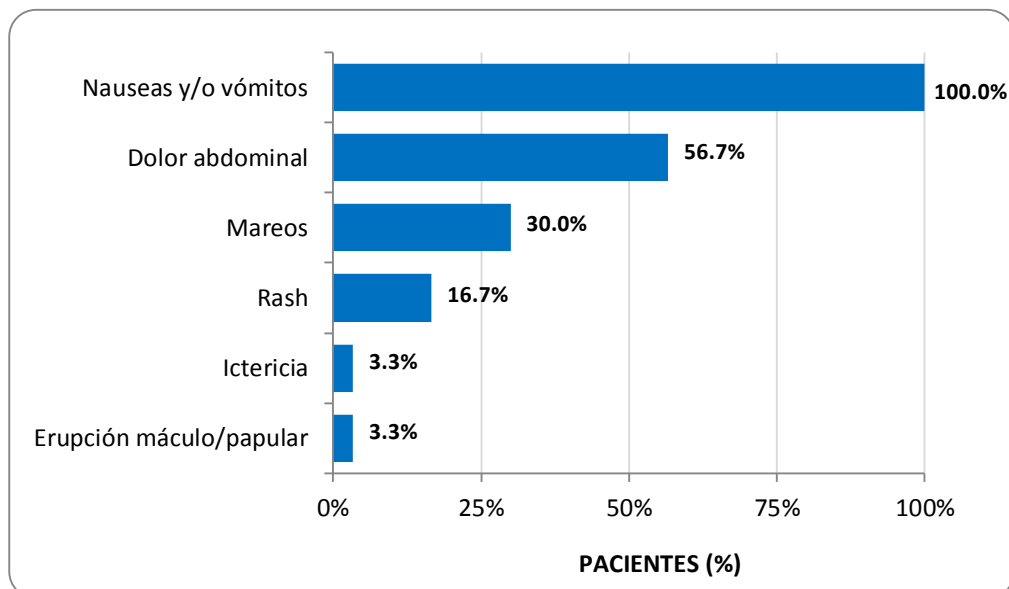
En relación al perfil hepático de los pacientes que presentaron RAFA hepático, se describe que un 33.3% de los casos tenía la bilirrubina total alterada, 23.3% la fosfatasa alcalina alterada. Otro 10% de pacientes con proteínas totales alteradas, así como un 70.0% con proteínas fraccionales alteradas y completando el perfil, el 40% de los pacientes presentaron la prueba de gamma-glutamyltranspeptidasa con valores no normales (Ver Tabla 5).

**Tabla 6. Signos y síntomas de los pacientes que presentaron reacción adversa de fármacos antituberculosos (RAFA) tipo hepática en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távora, 2012 a 2015**

Signos y síntomas	N	%
Náuseas y/o vómitos	30	100.0
Dolor abdominal	17	56.7
Mareos	9	30.0
Rash	5	16.7
Ictericia	1	3.3
Erupción máculo/papular	1	3.3

Entre los signos y síntomas más frecuentes, todos los casos presentaron náuseas y/o vómitos, en segundo orden dolor abdominal (56.7%), seguido de los pacientes que presentaron mareos (30.0%), rash (16.7%). Solamente se presentaron 1 caso de ictericia y erupción maculo/papular. No se presentaron casos de coluria, cefalea y fiebre (Ver Tabla 6 y Gráfico 4)

**Gráfico 4. Signos y síntomas de los pacientes que presentaron reacción adversa de fármacos antituberculosos (RAFA) tipo hepática en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távora, 2012 a 2015**



**Tabla 7. Antecedente de enfermedad hepática de los pacientes que presentaron reacción adversa de fármacos antituberculosos (RAFA) tipo hepática en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara, 2012 a 2015**

Antecedente de enfermedad hepática	N	%
Hígado graso	7	23.3

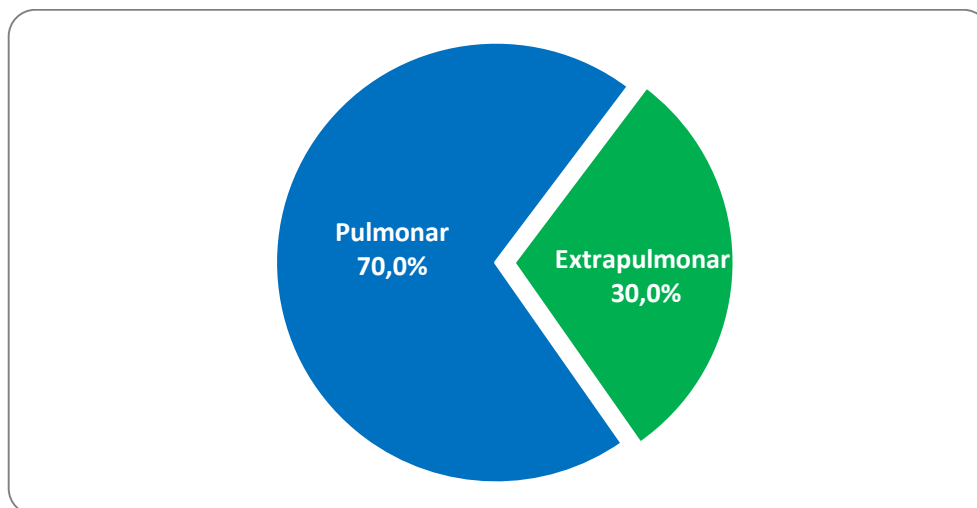
Solo se presentaron 7 casos con antecedente de enfermedad hepática, específicamente hígado graso que representó un 23.3% del total de la población estudiada (Ver Tabla 7).

**Tabla 8. Tipo de tuberculosis de los pacientes que presentaron reacción adversa de fármacos antituberculosos (RAFA) tipo hepática en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara, 2012 a 2015**

Tipo de tuberculosis	N	%
Pulmonar	21	70.0
<b>Extrapulmonar</b>	9	30.0
Ganglionar	1	3.3
Pleural	8	26.7
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100.0</b>

Se presentaron 21 (70.0%) casos de tuberculosis pulmonar y 9 (30.0%) tuberculosis extrapulmonar. De los 9 casos de tuberculosis extrapulmonar, un paciente reporto TB extrapulmonar de tipo ganglionar y los 8 casos restantes fueron de tipo pleural (Ver Tabla 8 y Gráfico 6).

**Gráfico 5. Tipo de tuberculosis de los pacientes que presentaron reacción adversa de fármacos antituberculosos (RAFA) tipo hepática en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távora, 2012 a 2015**

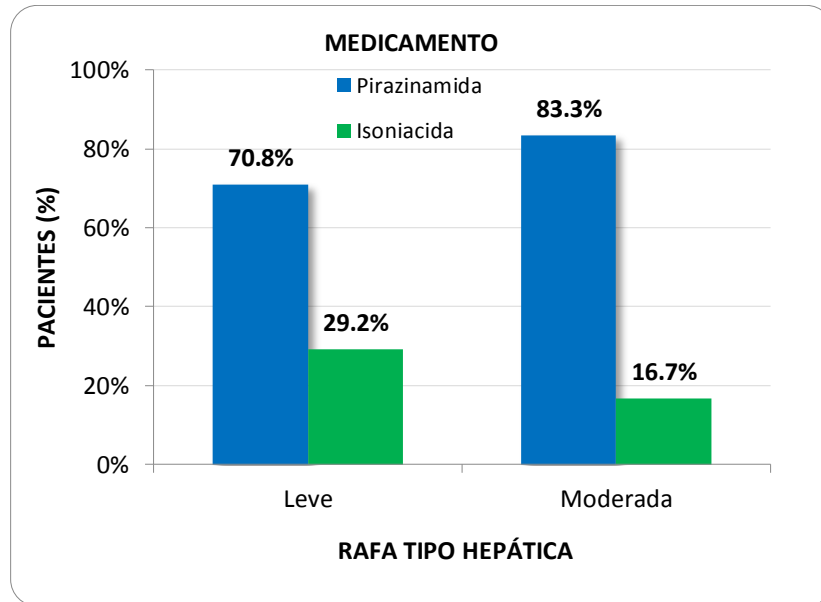


**Tabla 9. Medicamento sospechoso de RAFA de tipo hepática en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távora, 2012 a 2015**

Medicamento	Severidad RAFA Hepático				Total	
	Leve		Moderada		N	%
	N	%	N	%		
Pirazinamida	17	70,8%	5	83,3%	22	73,3%
Isoniacida	7	29,2%	1	16,7%	8	26,7%
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100,0%</b>	<b>6</b>	<b>100,0%</b>	<b>30</b>	<b>100,0%</b>

Del 100% (24) de los pacientes que presentaron reacción hepática leve, el 70,8% (17) fue causado por la Pirazinamida y el 29,2% (7) fue por la Isoniacida. Del 100% (6) de los pacientes que presentaron reacción hepática severa, el 73,3% (5) fue debido a la Pirazinamida y el 26,7% (1) fue por la Isoniacida.

**Gráfico 6. Medicamento sospechoso de RAFA de tipo hepática en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távora, 2012 a 2015**



## 5.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La investigación se llevó a cabo en 30 pacientes que presentaron reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara durante el periodo 2012 a 2015. A continuación, los resultados obtenidos han de contrastarse con los antecedentes bibliográficos.

Gomez U,<sup>11</sup> enfatiza que la infección por *M. tuberculosis* es una condición especial por las características del patógeno tales como: crecimiento lento, pared rica en lípidos, localización tanto extracelular como intracelular y múltiples mecanismos de resistencia; ello obliga a suministrar siempre un tratamiento combinado que incluya como mínimo tres medicamentos que son potencialmente hepatotóxicos. La importancia de su diagnóstico correcto se basa en su potencial de severidad. Sobre este punto, la mayor parte de los pacientes analizados en la investigación presentaron un nivel leve (80%) de reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos; mientras que solo un 20% presentó un nivel moderado. Resultados similares fueron publicados por Gholami K, et al<sup>7</sup> en su investigación titulada “Evaluación de las reacciones adversas de los antituberculosos en pacientes hospitalizados”; donde un 38,2% presentó nivel leve de reacción adversa, un 34,5% nivel moderado y tan solo un 9.3% presentó nivel severo de reacción adversa medicamentosa a los antituberculosos; la mayoría se detectaron en los primeros 10 días luego del tratamiento. Por su parte Tost J, et al<sup>20</sup> en un estudio realizado en España observó que la incidencia de hepatotoxicidad grave en los pacientes estudiados fue 2,6%. Contrariamente Vilariça A, et al<sup>15</sup> en un estudio en Portugal encontró bajo nivel de severidad solo en un 22,4% que representó a 30 de los 134 pacientes evaluados.

Como se ha mencionado, el principal efecto adverso de la terapia antituberculosa es la alteración hepática la cual incluye un amplio espectro de signos y síntomas; entre ellos el más frecuente dentro de los resultados



de la investigación fueron las náuseas y vómitos que se presentaron en todos los pacientes estudiados; seguido del dolor abdominal (17 casos), mareos (9 casos), rash (5 casos), ictericia (1 caso) y erupción máculo/papular (1 caso). Estos datos son comparables como lo presentado por Golemba A. et al <sup>14</sup> en Argentina; donde se observó que de 118 pacientes cuatro se hallaban asintomáticos, tres presentaron anorexia, náuseas y vómitos y dos consultaron por ictericia. Gholami K, et al <sup>7</sup> encontró que el fármaco llamado isoniacida provocó reacciones tales como estreñimiento (17,3%) y neuropatía periférica (6,2%), mientras que la rifampicina fue la mayor causa de dolor de cabeza (8,7%), erupción y picor (4,9%) y diarrea (3,7%). En la mayoría de casos los signos y síntomas fueron los motivos principales de hospitalización; estos resultados sugieren que los medicamentos anti-TB pueden causar reacciones adversas medicamentosas más graves que generan mayor necesidad de hospitalización, comparados con otros grupos de medicamentos.

En relación a los factores clínicos asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távora, solo se observó asociación significativa entre el nivel de severidad y la hipoalbuminemia, pero no con los demás factores estudiados (edad > 35 años, sexo, consumo de alcohol, tuberculosis sistémica, trasplante hepático, hepatitis B, hepatitis C, infección por VIH, malnutrición). Estos resultados contrastan con antecedentes bibliográficos; según Golemba A, et al<sup>14</sup> la hepatotoxicidad por antifímicos se asoció a factores como edad mayor de 35 años, sexo femenino, desnutrición, alcoholismo y presencia de virus de la inmunodeficiencia humana. De la misma forma Vilariça A, et al<sup>15</sup> en su estudio concluyó que el alcoholismo, hepatitis y los niveles de CD4 < 350 células/mm<sup>3</sup> se asociaron de manera significativa con un alto riesgo de hepatotoxicidad por medicamentos antituberculosos. Asimismo, Singla R, et al<sup>16</sup> menciona que edad mayor de 35 años y el estado nutricional deficiente fueron factores asociados a presencia de hepatotoxicidad inducida por fármacos

antituberculosos ( $p < 0,01$ ). Los autores Sharifi B, *et al*<sup>18</sup> y Shakya R, *et al*<sup>21</sup> señalan que es más probable el desarrollo de hepatotoxicidad por antituberculosos en pacientes de sexo femenino y en pacientes de mayor edad ( $\geq 35$  años) y con estado nutricional deficiente. Finalmente un estudio realizado en el Perú por Chung K, *et al*<sup>22</sup> sugiere que la edad adulta ( $>40$  años), la anemia, la medicación MDR-TB, el sobrepeso / obesidad y los antecedentes de tabaquismo son factores de riesgo independientes asociados con reacciones adversas de medicamentos antituberculosos. La discordancia entre los resultados encontrados en la presente investigación y los reportados por los antecedentes podría estar sujeto a las diferencias entre la cantidad de casos reportados; lo mismo que podría considerarse como una limitación del estudio y debe ser tomada en cuenta para futuras investigaciones.

A pesar de que el estudio presenta un número bajo de casos respecto de otras series y que no se pudieron establecer asociaciones significativas entre la severidad de hepatotoxicidad y factores de riesgo, podría considerarse como punto de partida para la creación de registros en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara y posteriormente a nivel nacional, de los efectos adversos a la medicación antituberculosa.

## **CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **6.1. CONCLUSIONES**

- Se encontró a la hipoalbuminemia como posible factor asociado a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara, 2012 – 2015.
- La frecuencia de casos de reacción adversa de tipo hepática leve fue 80% mientras de severidad moderada fue 20%.
- Entre los factores clínicos analizados se encontró cierta asociación entre la hipoalbuminemia y la severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos.
- El medicamento sospechoso de RAFA de tipo hepático fue mayormente la Pirazinamida.

### **6.2. RECOMENDACIONES**

- Se recomienda hacer seguimiento médico periódico en aquellos pacientes que presentan reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos, con la finalidad de poder realizar otras investigaciones que aborden posibles factores de riesgo a severidad.
- Siendo la tuberculosis una enfermedad muy prevalente en el Perú, se puede focalizar la atención de salud en pacientes susceptibles de hepatotoxicidad, aumentando la frecuencia del monitoreo hepático en estos casos para su detección oportuna y precoz.

- Dependiendo de la incidencia de las reacciones adversas de tipo hepática a fármacos antituberculosos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távora, se pueden proponer a farmacia, protocolos de vigilancia estricta, respecto a las drogas de primera línea.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Chung K, Revilla A, Guillen S, Velez E, Soria A, Nuñez A, *et al.* Factors associated with anti-tuberculosis medication adverse effects: a case-control study in Lima, Peru. *PLoS One.* 2011; 6 (11): 1-5.
2. Santana G, Guaraldo L, Montenegro E, Theme M, Souza R, Godoi A, *et al.* Adverse reactions to antituberculosis drugs in Manguinhos, Rio de Janeiro, Brazil. *Clinics.* 2013;68(3):329-337.
3. Donoso F, Capella D, Segovia R, Pinto A, Roblero J, Peña C, *et al.* Frecuencia y factores asociados a daño hepático inducido por medicamentos en tratamiento antituberculosis. *Gastroenterol. latinoam* 2013; 24(2): 63-66
4. Olivera L, y Dos Santos E. Risk factors associated with adverse reactions to antituberculosis drugs. *J Bras Pneumol.* 2015;41(1):77-89
5. Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis: Normas Técnicas 2013. 4ta ed. Santa Fe: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Emilio Coni; 2013.
6. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Tuberculosis. Nota de prensa. [citado Mar 2016; citado 07 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>
7. Organización Panamericana de la Salud. La tuberculosis en la Región de las Américas: Informe Regional 2012. Epidemiología, control y financiamiento. Washington, DC: OPS, 2013.
8. Dirección Regional de Salud del Callao. Día Mundial de la Tuberculosis 2014. “Atender a los 3 millones”. Boletín Epidemiológico Callao, S.E. (11). Callao; 2014.
9. Yagui M, Jave H, Curisinche M, Gutiérrez C, Romaní F. Agenda Nacional de Investigación en Tuberculosis en Perú, 2011–2014. *Rev. Panam. Salud. Pública.* 2013; 33 (1):151–158.
10. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.

11. Gholami K, Kamali E, Hajiabdolbagh M, Shalviri G. Evaluación de las reacciones adversas de los antituberculosos en pacientes hospitalizados. *Rev. Pharmacy Practice* 2006; 4 (3): 134-138.
12. García J. Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso. *Rev. Galicia. Clin.* 2008; 69 (1): 21-28.
13. García M, Andrade R, Lucena M, González R, Camargo R, Fernández R, *et al.* Hepatotoxicidad secundaria a fármacos de uso común. *Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 28 (8): 461-72.
14. Torres D. 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 del 2009 a agosto del 2012 [tesis para la obtención del título de médica cirujana]. Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2013.
15. Gómez U, Agudelo Y, Berrouet M, Escobar I. Toxicidad hepática por medicamentos antituberculosos. *Rev. IATREIA.* 2008; 21 (1): 41-47.
16. Dirección general de medicamentos insumos y drogas. Farmacovigilancia a medicamentos antituberculosos. Lima, 2013.
17. Villa T, Brunello M, Arcêncio R, Sasaki C, Assis E, González R. Factors predicting unfavorable results in tuberculosis treatment: an integrative literature review (2001-2005). *Online Braz J Nurs* 2007; 13.
18. Constitución Política del Perú. Título I: De la persona y la sociedad. Capítulo II: De Los derechos sociales y económicos. 1993.
19. Ley general de salud. Ley N° 26842. Congreso de la República. (20 de julio de 1997).
20. Decreto Supremo N° 020-2015-SA. El Peruano. (18 de junio de 2015).
21. Golemba A, Emmanuel F, Martearena R, Achinelli F, Rovai G. Hepatotoxicidad medicamentosa y tuberculosis en un hospital del noreste argentino: estudio transversal. *Medwave* 2015; 15 (4): 1-6.
22. Vilariça A, Diogo N, André M, Pina J. Adverse reactions to antituberculosis drugs in in-hospital patients: Severity and risk factors. *Rev Port Pneumol.* 2010; 16 (3): 431-451.

23. Singla R, Sharma S, Mohan A, Makharia G, Sreenivas V, Jha B, *et al.* Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. *Indian J Med Res.* 2010; 132: 81-86.
24. Mejía B, Escobar I, Gómez U, Agudelo Y, Valencia N, Ospina S. Hepatotoxicidad por antituberculosos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, 2005-2007. *Rev. Iatreia* 2008; 2184: S-35.
25. Sharifi B, Hamid K, Masoud S. Incidence of Hepatotoxicity due to antitubercular medicine and assessment of risk factors, Zahedan, Iran. *J. Med Sci* 2006; 6(1): 44-47.
26. López A, Hernández P. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en hospitales de III nivel, Caja Nacional de salud – Hospital Viedma abril 2002 a abril 2005. *Rev Med* 2006; 32-41.
27. Tost J, Vidal R, Cayla J, Díaz D, Jiménez A, Broquetas J. Severe hepatotoxicity due to anti-tuberculosis drugs in Spain. *Int J. Tuberc Lung Dis* 2005; 9859: 534-540.
28. Shakya R, Rao B, Shrestha B. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors. *Ann Pharmacother.* 2004; 38 (6): 1074-1079.
29. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, *et al.* *Principios de Medicina Interna.* 17ava edición. México: Mc Graw Hill; 2009.
30. Ministerio de Salud. Impacto socioeconómico de la tuberculosis en el Perú 2010: Documento técnico. Lima: Ministerio de Salud; 2012.
31. Nebeke J, Barach P, Matthew H. Clarifying Adverse Clarifying Adverse Drug Events: A Clinician's Guide to Terminology, Documentation, and Reporting. *Ann intern med* 2004; 140: 795-801.
32. Yee D, Valiquette C, Pelletie 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* 2003, 167: 1472-147.
33. Tratamiento de personas con TB. Manuales de capacitación para el manejo de la tuberculosis. Módulo 3. MINSa, 2006.

34. Llerena E, De Sosa Y, Cabrera J, Pecho S, Lizarbe V, Cornejo J. Manual de manejo de reacciones adversas a fármacos antituberculosis [Internet]. Lima: Sociedad Peruana de Neumología; [citado 10 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.spneumologia.org.pe/index.php/noticias/sociedad-peruana-de-neumologia/41-news-1>
35. Castagnino J. Reacciones adversas de los medicamentos antituberculosos. Asociación Latinoamericana de Tórax-ULASTER. 2007.
36. Gülbay B, Gürkan O, Yildiz O, Önen Z, Erkeköl F, Baccioglu A, Acican T. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respiratory Medicine* 2006, 100: 1834-184.
37. Chang K, Leung C, Yew W, Tam C. Standard anti-tuberculosis treatment and hepatotoxicity: Do dosing schedules matter? *Eur Respir J* 2007, 29: 347-351.
38. Ohno M, Yamaguchi I, Yamamoto I, Fukuda T, Yokota S, Mackura R. Slow Nacetyltransferasa 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000, 4: 256-261.
39. Turktas H, Unsal M, Tulk N, Oruc O. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy or viral hepatitis. *Tubercle Lung Dis* 1994, 75: 58-60.
40. Furin J. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of tuberculosis and lung disease*, 2001, 5: 648-655.
41. Aguayo M, Rodríguez J. Hígado y terapia antituberculosa. *Rev Chil Enf Respir*. 2011; 27: 53-57.
42. Documento de Consenso sobre el Manejo de la Tuberculosis de la Sociedad Andaluza de Neumología. 2006; 7 (2).
43. Musella R, Castagnino J, Baldini M, Alves L, Abbate E. Reacciones adversas severas durante el tratamiento de la tuberculosis en



pacientes hospitalizados en un centro de referencia de Buenos Aires.

Rev Arg Med Resp Supl. 2006, 62-62.

44. Collier M, Joekes M. Two cases of ethambutol nephrotoxicity. Br Med J. 1976; 2 (6044): 1105 - 1106.

## ANEXOS

### ANEXO 01: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DIMENSIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	VARIABLES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍAS
<b>Independiente</b>	Factores clínicos	Son aquellos factores clínicos que se pueden asociar a la severidad de la Reacción Adversa a Fármacos Antituberculosos.	Edad > 35 años	Cualitativa	Nominal	Sí, No
			Sexo	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
			Consumo de alcohol	Cualitativa	Nominal	Sí, No
			Hipoalbuminemia (albúmina < 3,5 g/ dL)	Cualitativa	Nominal	Sí, No
			Tuberculosis sistémica	Cualitativa	Nominal	Sí, No
			Trasplante hepático	Cualitativa	Nominal	Sí, No
			Infección por Hepatitis B	Cualitativa	Nominal	Sí, No
			Infección por Hepatitis C	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Infección por VIH	Cualitativa	Nominal	Sí, No			
Malnutrición (Obesidad/desnutrición)	Cualitativa	Nominal	Sí, No			
<b>Dependiente</b>	Reacción Adversa a Fármacos Antituberculosos	Se define como tener un efecto perjudicial y no intencionado debido a la administración de fármacos anti-TB en una dosis apropiada	Reacción Adversa a Fármacos Antituberculosos	Cualitativa	Ordinal	Leve Moderada Severa

## ANEXO 02: INSTRUMENTOS

### “Factores asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos, Centro Médico Naval 2012-2015”

Nº de ficha: \_\_\_\_\_ ID: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

#### 1. Severidad de reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos:

Leve ( ) Moderada ( ) Severo ( )

#### Reacción Adversa a fármacos Antituberculosos (RAFA)

- Fecha de inicio de RAFA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
- Fecha de inicio del tratamiento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

#### 2. Factores clínicos:

- a) Edad: \_\_\_\_\_ > 35 años: Si ( ) No ( )
- b) Sexo: Masculino ( ) Femenino ( )
- c) Consumo de alcohol Si ( ) No ( )
- d) Albúmina: \_\_\_\_\_ Hipoalbuminemia\*: Si ( ) No ( )  
(\* Se considera hipoalbuminemia cuando el valor de la albúmina es < 3,5g / dL

- e) Tuberculosis sistémica: Si ( ) No ( )
- f) Trasplante hepático: Si ( ) No ( )
- g) Infección por Hepatitis B: Si ( ) No ( )
- h) Infección por Hepatitis C: Si ( ) No ( )
- i) Infección por VIH: Si ( ) No ( )
- j) Malnutrición\*\*: Si ( ) No ( )

(\*\*) Se considerará malnutrición cuando el paciente presente desnutrición u  
Obesidad

Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_  
IMC: \_\_\_\_\_  
( ) Desnutrición < 18.5) ( ) Normopeso (18.5 – 24.9)  
( ) Sobrepeso (25 – 29.9) ( ) Obesidad (> 30)

#### 3. Cuadro clínico del RAFA de tipo Hepática:

**Perfil hepático:** ALT: \_\_\_\_\_  
AST: \_\_\_\_\_  
Bilirrubinas totales: \_\_\_\_\_  
Bilirrubinas totales: \_\_\_\_\_  
Fosfatasa Alcalina: \_\_\_\_\_  
Proteínas totales: \_\_\_\_\_  
Proteínas fraccionadas: \_\_\_\_\_  
Gamma-glutamiltanspeptidasa: \_\_\_\_\_  
Tiempo de protrombina: \_\_\_\_\_

**Signos y síntomas:** Náuseas y/o vómitos ( ) Cefalea ( )  
Dolor abdominal ( ) Mareos ( )  
Coluria ( ) Fiebre ( )

Ictericia ( ) Rash ( )  
Erupción máculo/papular ( ) Otros: \_\_\_\_\_

**4. Antecedente de enfermedad hepática: Si ( ) No ( )**

Hígado graso ( ) Otros ( ) Especificar: \_\_\_\_\_

**5. Tipo de Tuberculosis:**

Pulmonar ( )

Extra pulmonar ( ) Especificar: \_\_\_\_\_

## ANEXO 03: VALIDEZ DE INSTRUMENTOS-CONSULTA DE EXPERTOS

### I.- JUICIO DE EXPERTOS (Formato)

Nombres y Apellidos: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Especialidad: \_\_\_\_\_

Teniendo como base los criterios que a continuación se presenta le solicitamos su opinión sobre el instrumento del proyecto de investigación titulado “**Factores asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos, Centro Médico Naval 2012-2015**”, en el cual se le solicita que pueda calificar (X) su opinión respecto a cada ítem formulado.

Id	Criterios	Si	No
1	El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación.		
2	El instrumento responde a los objetivos de la investigación.		
3	El instrumento responde a los objetivos de las variables.		
4	La estructura del instrumento es adecuada.		
5	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.		
6	Los ítems son claros y comprensibles.		
7	El número de ítems es adecuado para su aplicación.		
8	Se debe incrementar el número de ítems.		
9	Se debe eliminar algunos ítems.		

Aportes y/o sugerencias para mejorar el instrumento:

---

---

---

\_\_\_\_\_  
Firma y sello

## II.- PRUEBA BINOMIAL - VALIDEZ POR JUICIO DE EXPERTOS

Luego de solicitar la evaluación mediante la ficha de expertos a **5 especialistas**, se calculó su grado de concordancia, para ello se utilizó la prueba binomial.

Para evaluar la concordancia entre las respuestas de los expertos de cada ítem, se establecen las siguientes hipótesis:

**Ho: La proporción de los jueces que dicen “Si” (están de acuerdo) es igual a la de los jueces que dicen “No” (están en desacuerdo).**

Es decir que entre los jueces no hay concordancia, pues la proporción es de 50% para “Si” y 50% para “No”, dicho de otra manera la probabilidad de éxito es solo del 50%.

**Hi: La proporción de los jueces que dicen “Si” (están de acuerdo) es diferente del 50%.**

Es decir que si hay concordancia entre los jueces, porque la mayoría está de acuerdo o en desacuerdo respecto a un ítems.

Luego de establecer las hipótesis se aplica la prueba binomial, donde: “1” es SI o significa de acuerdo (éxito), mientras que “0” es NO o significa en desacuerdo.

ID	JUECES					Éxitos	P-Valor
	1	2	3	4	5		
1	1	1	1	1	1	5	<b>0,031</b>
2	1	1	1	1	1	5	<b>0,031</b>
3	1	1	1	1	1	5	<b>0,031</b>
4	1	1	1	1	1	5	<b>0,031</b>
5	1	1	1	0	1	4	0,156
6	1	1	1	0	1	4	0,156
7	1	1	1	1	1	5	<b>0,031</b>
8	1	1	0	1	1	4	0,156
9	1	1	1	1	1	5	<b>0,031</b>

Total de acuerdos: 42      Total en desacuerdos: 3      **Total de respuestas: 45**

En la mayoría de los criterios se observa una concordancia significativa ( $p < 0,050$ ), sin embargo los criterios 5, 6 y 8 se observa una falta de concordancia. Dado que el grado de concordancia en general es del 93,3% (42/45) se considera pertinentes los ítems actuales, el instrumento tiene validez de contenido y quedará como tal para su aplicación.

## ANEXO 04: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Problema	Objetivo	Hipótesis	Variable	Metodología
<p><b>Problema Principal</b></p> <p>¿Cuáles son los factores asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática de los fármacos antituberculosos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara, 2012 – 2015?</p>	<p><b>Objetivo General</b></p> <p>Determinar los factores asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara, 2012 – 2015.</p> <p><b>Objetivos Específicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinar la frecuencia de casos de reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos según su severidad en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara, 2012 – 2015.</li> <li>• Identificar los factores clínicos asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara, 2012 – 2015.</li> </ul>	<p><b>Hipótesis general:</b></p> <p>Existen factores asociados a severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara, 2012 – 2015.</p> <p><b>Hipótesis específicas</b></p> <p>H1: Más del 50% de casos de reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos de tipo hepática son leves.</p> <p>H2: La hipoalbuminemia es un factor asociado a la severidad de la reacción adversa de tipo hepática a fármacos antituberculosos.</p>	<p><b>Variable Independiente</b></p> <p>Factores clínicos asociados</p> <p><b>Variable Dependiente</b></p> <p>Severidad a la Reacción Adversa a Fármacos Antituberculosos hepática</p>	<p><b>Tipo y diseño de investigación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Tipo:</b> Observacional</li> <li>▪ <b>Diseño:</b> analítico correlacional, retrospectivo de corte transversal.</li> </ul> <p><b>Población:</b> Total de pacientes que presentan reacción adversa tipo hepática a fármacos antituberculosos en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara durante el periodo 2012 a 2015.</p> <p><b>Muestra:</b> cumpliendo con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, que finalmente fueron 30 pacientes.</p> <p><b>Técnica e instrumento:</b> La técnica de recolección de datos fue documental y el instrumento de recolección de datos fue una ficha de recolección de datos.</p>

## ANEXO 05: CÁLCULO DEL VALOR p

Los valores p se obtuvieron utilizando el estadístico Chi-cuadrado:

$$\chi^2 = \sum \frac{(fo_i - fe_i)^2}{fe_i}$$

Donde las frecuencias observadas ( $fo_i$ ) son las siguientes:

Hipoalbuminemia	Severidad RAFA hepático		Total
	Leve	Moderado	
Sí	<b>15</b>	<b>6</b>	21
No	<b>9</b>	<b>0</b>	9
Total	24	6	30

Y las frecuencias esperadas ( $fe_i$ ) son las siguientes:

Hipoalbuminemia	Severidad RAFA hepático	
	Leve	Moderado
Sí	<b>16,8</b>	<b>4,2</b>
No	<b>7,2</b>	<b>1,8</b>

Los cuales son hallados con la siguiente operación:

$$24 \cdot 21 / 30 = 16,8$$

$$6 \cdot 21 / 30 = 4,2$$

$$24 \cdot 9 / 30 = 7,2$$

$$6 \cdot 9 / 30 = 1,8$$

El estadístico Chi-cuadrado se calcula de la siguiente manera:

$$\chi^2 = \frac{(15 - 16,8)^2}{16,8} + \frac{(6 - 4,2)^2}{4,2} + \frac{(9 - 7,2)^2}{7,2} + \frac{(0 - 1,8)^2}{1,8}$$

$$\chi^2_{(v)} = 3,2143$$

Por ser una tabla de 2x2

$$v = (2-1) \times (2-1) = 1 \text{ grado de libertad}$$

Ayudándonos del Excel con la función DISTR.CHI(x; grados de libertad)

$$p = \text{DISTR.CHI}(3,2143; 1) = 0.072998$$

De la misma manera para las demás covariables.