



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**PREVALENCIA DE HIPERTRANSAMINASEMIA CON
TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO EN EL CENTRO MÉDICO
NAVAL “CIRUJANO MAYOR SANTIAGO TÁVARA” 2015**

**PRESENTADA POR
YENY VALMERI ALBERCA CANELO**

**ASESOR
JUAN CARLOS VELASCO GUERRERO**

**TESIS
PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN
MEDICINA CON MENCIÓN EN NEUMOLOGÍA**

LIMA – PERÚ

2016



Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA

La autora permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

SECCIÓN DE POSGRADO

**PREVALENCIA DE HIPERTRANSAMINASEMIA CON
TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO EN EL CENTRO
MÉDICO NAVAL “CIRUJANO MAYOR SANTIAGO TÁVARA”
2015**

TESIS

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN MEDICINA
CON MENCIÓN EN NEUMOLOGÍA**

PRESENTADA POR

YENY VALMERI ALBERCA CANELO

ASESOR

DR. JUAN CARLOS VELASCO GUERRERO

LIMA, PERÚ

2016

Jurado

Presidente: Dr. Manuel Loaysa Alarico, Doctor en Salud Pública

Miembro: Dra. Hilda Rivera Córdova, Doctora en Educación

Miembro: Dr. Zoel Huatuco Collantes, Doctor en Medicina

**A mis hijos y a mis padres.....
Los motores de mi vida**

Agradecimiento

Agradezco a mis maestros por el apoyo incondicional en esta etapa profesional de mi vida.

ÍNDICE

	Pág.
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Resumen	vi
Abstract	vii
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	
1.1 Antecedentes de la investigación	3
1.2 Bases teóricas	15
1.3 Definición de términos básicos	25
CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
2.1 Formulación de hipótesis	29
2.2 Variables	30
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	
3.1 Tipo y diseño de la Investigación	31
3.2 Diseño muestral	31
3.3 Características del lugar o Institución donde se ejecutó la Investigación	32
3.4 Instrumento y procedimientos de recolección de datos	32
3.5 Procesamiento y análisis de los datos	33
3.6 Aspectos éticos	33
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	34
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	37
CONCLUSIONES	41
RECOMENDACIONES	42
FUENTES DE INFORMACIÓN	
ANEXOS	
ANEXO 1: Estadística complementaria	
ANEXO 2: Instrumentos de recolección de datos	

RESUMEN

En el Centro Médico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara” en el Servicio de Neumología desde el 2010 se viene observando un mayor número de pacientes con tratamiento antituberculoso que presentan hipertransaminasemia teniendo que suspender el tratamiento y hospitalizar al paciente para estudio y controles seriados de transaminasas hepáticas hasta tener controles normales para retomar el tratamiento en retos hasta verificar si tolera, de lo contrario se tiene que planificar un nuevo esquema de tratamiento menos hepatotóxico, por lo tanto, es necesario realizar un estudio descriptivo y retrospectivo para identificar en que pacientes se presenta y los factores que intervienen en nuestras variables. Si bien es cierto que a nivel internacional hay estudios de Hipertransaminasemia en pacientes con tratamiento antituberculoso, En nuestro Servicio de Neumología a la fecha no se ha realizado estudios al respecto por lo que es necesario realizar dicho estudio en nuestra población naval que se atiende en nuestro servicio, para prevenir dicha reacción adversa

Determinar la prevalencia de hipertransaminasemia en pacientes con tratamiento antituberculoso en el Centro Médico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara” 2015.

Identificar las características de la hipertransaminasemia en pacientes con tratamiento antituberculoso en el Centro Médico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara” 2015.

Conocer el porcentaje de hipertransaminasemia en pacientes con tratamiento antituberculoso en el Centro Médico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara” 2015.

Identificar los factores de riesgo de hipertransaminasemia en los pacientes con tuberculosis en tratamiento.

ABSTRACT

in the naval medical center "surgeon major santiago távara" in the pneumology service since 2010 a greater number of patients with antituberculous treatment who have hypertransaminasemia have been observed having to suspend the treatment and to hospitalize the patient for study and serial controls of hepatic transaminases until it has normal controls to resume the treatment in challenges until it verifies if tolerates, otherwise a new scheme of treatment less hepatotoxic has to be planned, therefore, a descriptive and retrospective study is necessary to identify in which patients it is presented and the factors that intervene in our variables. although it is true that at the international level there are studies of hypertransaminasemia in patients with tuberculosis treatment. in our pneumology service to date no studies have been carried out in this regard so it is necessary to carry out this study in our naval population that is treated in our service, to prevent such adverse reaction. To determine the prevalence of hypertransaminasemia in patients with antituberculous treatment in the naval medical center "cirujano mayor santiago távara" 2015. To identify the characteristics of hypertransaminasemia in patients with antituberculous treatment in the naval medical center "cirujano mayor santiago távara" 2015. To know the percentage of hypertransaminacemia in patients with antituberculous treatment in the naval medical center "cirujano mayor santiago távara" 2015. To identify risk factors for hypertransaminasemia in patients with tuberculosis under treatment.

INTRODUCCIÓN

En la Marina de Guerra del Perú no existen estudios relacionados con prevalencia de hipertransaminasemia con tratamiento antituberculoso en el Centro Médico Naval, por lo tanto, es necesario conocer dicha prevalencia para poder prevenirla y evitar de esta forma las complicaciones y suspensión de los tratamientos antituberculosos que puede conllevar a la muerte del paciente en casos severos y estancias hospitalarias prolongadas.

La lesión hepática causada por fármacos antituberculosos es un efecto adverso más común relacionado a la terapéutica antituberculosa, éste a su vez disminuye la eficacia del tratamiento por la poca adherencia que incluso puede terminar en la falla terapéutica, así mismo la resistencia a fármacos. La presencia de coinfección del virus de la inmunodeficiencia humana y hepatitis C está relacionado con frecuencia a lesión hepática por medicamentos antituberculosos.

De acuerdo a la estrategia nacional de control de la tuberculosis; los pacientes con reacciones adversas a los medicamentos antituberculosos, en este caso la hipertransaminasemia, el paciente debe ser hospitalizado y suspendido el tratamiento si sus valores son tres veces más del límite superior, y se debe tomar controles en forma periódica hasta tener valores normales para retomar el tratamiento en forma de retos, empezando con el fármaco más hepatotóxico controlando con transaminasas hepáticas si tolerara el fármaco se pasa al siguiente hasta completar el esquema del tratamiento. Si en el paciente no mejorara sus controles de transaminasemia que impide retomar el esquema de tratamiento se debe buscar causas probables de enfermedad crónica hepática con ayuda de la especialidad de Gastroenterología, incluso se

realizará biopsia hepática si es necesaria; según sean los resultados y la indicación del servicio de gastroenterología se puede proponer un esquema de tratamiento menos hepatotóxico, pero con un tiempo mayor de duración del tratamiento.

En nuestra institución por ser un ente castrense, el personal debe estar apto para laborar, de esta forma el personal enfermo tiene estancia prolongada en el Centro Médico Naval ocasionando a un mayor gasto a la institución.

Con respecto a los familiares; también son hospitalizados para controlar la reacción adversa de los medicamentos y una vez controlado se puede dar de alta incluso con transferencia al centro de salud más cercano a la vivienda del paciente con controles en el Centro Médico Naval por el servicio de neumología.

Se evaluaron en el servicio de neumología del Centro Médico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara” las Historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de tuberculosis que recibieron tratamiento antituberculoso en el periodo enero a junio del 2015.

En el presente estudio el objetivo general fue determinar la prevalencia de hipertransaminasemia en pacientes con tratamiento antituberculoso en el Centro Médico Naval del Perú 2015.

En cuanto a los objetivos específicos se identificó que los antecedentes patológicos de los pacientes en tratamiento antituberculosos intervienen en la hipertransaminasemia.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes de la investigación

En el año 2015, se desarrolló una investigación de tipo observacional y descriptivo, que incluyó como población de estudio a todos los pacientes mayores de 16 años que se les diagnosticó de tuberculosis, la investigación determinó que la prevalencia de hipertransaminasemia para su población es de 7,6% (9 pacientes, 6 hombres y 3 mujeres) con una media de edad de 34,6 años +- 14,3, concluyendo que la hipertransaminasemia por anti-tuberculosos (anti-TB) se ha asociado 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, tratamiento combinado. ⁽¹⁾

La Tuberculosis sigue siendo un problema de salud mundial. La tasa de esta patología se evalúa con la incidencia, prevalencia y mortalidad. La OMS consideró para el 2014, aproximadamente 9.6 millones de personas se enfermaron de tuberculosis y 1,5 millones fallecieron por esta patología. Así mismo, se calculó que 480 mil personas enfermaron de tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) y 190 mil fallecieron a causa de la tuberculosis. Las personas coinfectadas con TB y VIH tienen hasta 30 veces mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad de TB activa y morir, que las personas sin VIH⁽²⁾.

El Ministerio de Salud del Perú hace referencia que Lima es el departamento con mayor casos de tuberculosis concentrando del país(60%); la mayor

incidencia de casos se concentra en la provincia metropolitana de Lima y, sus distritos que reportan tasas de Tuberculosis pulmonar frotis positivo (TBFP) por encima del nivel nacional son (más de 100 casos de TBFP por cada 100 mil habitantes) son San Juan de Lurigancho, Rímac, La Victoria, El Agustino, ATE, Santa Anita y Barranco, que se relaciona a urbanizaciones acompañadas de pobreza, sobrepoblación y condiciones de precariedad de las viviendas, ocasionando de esta forma la concentración de casos en los distritos. La tuberculosis pulmonar en nuestro país afecta predominantemente a la población económicamente activa (PEA) más joven (52% entre 15 y 35 años), en las ocupaciones de los afectados por TB, se observa que los más afectados son personas desempleadas, jubilados, preescolares (33.2%), y estudiantes (19.3%), otros grupos ocupacionales están los oficiales, obreros de construcción (8.1%). Dentro del grupo de profesionales y técnicos, los más afectados fueron los profesionales y técnicos del sector salud. ⁽²⁾

El costo económico de TB en el Perú es muy alto y está financiado directamente por el estado y los aportes de la seguridad social. ⁽³⁾

En México, el hospital General de Tijuana, es un centro de referencia regional para los pacientes con TB-resistente a fármacos (TB-RF), TB en casos especiales (embarazo, casos pediátricos, etc.) y reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA); realizaron un estudio en el periodo del 01 de junio del 2012 al 31 de diciembre del 2014, revisaron los expedientes clínicos con la finalidad de diagnosticar la presencia de RAFA relacionadas al tratamiento. El protocolo de rutina en los pacientes incluía exámenes mensuales de seguridad (biometría hepática, perfil bioquímico), agudeza visual (tabla de Snellen, láminas de Ishihara), función tiroidea cada dos meses

en pacientes que recibieron etionamida, protionamida y/o ácido paraminosalicílico (PAS), y audiometría bimensual. En los pansensibles referidos a causa de la RAFA utilizaron fármacos de primera línea y en los pacientes con resistencia usaron fármacos de segunda línea. Tomaron como alteraciones fisiológicas en alteración hepática: Alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) >3-5 el límite normal superior (40 UI/L), Bilirrubina total >1.3 mg/dL, bilirrubina indirecta >0.9 mg/dL, y bilirrubina directa >0.4 mg/dL. En este estudio incluyeron 60 pacientes que se les administró fármacos de primera y segunda línea. La edad promedio fue de 31.5 más menos 15.1 años (rango 15 a 72 años); con historia de alcoholismo 33 pacientes (55.3%) con duración de 2.74 más menos 6.4 años; historia de tabaquismo 17 (29.3%) pacientes (duración 4.7 más menos 1.0 años), 15 pacientes (25.9%) con historial de diversos tipos de adicción a drogas ilícitas, en particular a metanfetaminas en promedio de 0.47 más menos 1.6 años. 48 pacientes (82.8%) presentaron alteración de la función hepática. 30 (50%) manifestaron elevación de las AST (150 más menos 47.8 UI/L), solo en un paciente el valor de AST fue 800 UI/L, 29 pacientes (48.3%) mostraron un incremento de la ALT (210.4 más menos 40.9 UI/L), en el paciente que presentó valor máximo de AST presentó 1,222 UI/L de ALT y una elevación total de la bilirrubina de 15.7 mg/dL, así mismo el único con ictericia. 15 pacientes (25.9%) presentaron un aumento de la bilirrubina total (2.64 más menos 0.7 mg/dL). Si el esquema inicial tenía pirazenamida (Z), era suspendido en forma definitiva y elaboraron un nuevo esquema con fármacos no hepatotóxicos (fluorquinolonas, cicloserina, etambutol, linezolid e

inyectables de segunda línea, y si no había resistencia se retomaba la rifampicina). (4)

En el Hospital Loayza, reportaron un caso de reacción adversa a medicamentos antituberculosos que conllevó a la muerte de la paciente, quien tenía como antecedente TB previa. En este caso fue una paciente femenina de 51 años de edad, le iniciaron tratamiento con isoniacida (H), rifampicina (R), etambutol (E), pirazenamida y estreptomina. A los 7 días del tratamiento presenta rash cutáneo transitorio, posteriormente náuseas y vómito, con lo que suspenden el tratamiento. Tres días después presentó epistaxis, que fue controlado por el servicio de otorrinolaringología le realizaron taponamiento y le indican ranitidina, omeprazol, metoclopramida y vitamina K, posteriormente la paciente presenta somnolencia, flapping positivo y en los exámenes de laboratorio azoemia (creatinina sérica: 12.64 mg/dl) y elevación de las transaminasas; presentando reacción adversa a medicamentos (RAM): gástrica-hepática y renal. Luego de normalizarse las transaminasas a valores normales, 7 días después retoman el tratamiento empezando con isoniacida en forma escalonada, que fue suspendido por evidenciarse hepatotoxicidad, que fue confirmada por biopsia hepática. Retoman el tratamiento con estreptomina una vez resuelta la azoemia con dosis bajas de 125 mg/día y la aumentaron progresivamente hasta llegar a la dosis plena de 750 mg/día que toleró la paciente, con transaminasas normales agregan rifampicina con dosis de 50 mg/día aumentando la dosis gradualmente; a los 8 días del tratamiento, la paciente presentó zonas equimóticas y petequias suspendiéndole el tratamiento anti-TB, encontraron trombocitopenia severa

(16 000x mm³), le transfunden petequias, al día siguiente la paciente presentó accidente cerebrovascular hemorrágico y luego falleció. ⁽⁵⁾

En Buenos Aires reportaron el síndrome de DRESS en 4 pacientes que recibieron tratamiento anti-TB sensible. En este síndrome el órgano más afectado es el hígado, seguido por los riñones y pulmones. Los pacientes, en este estudio, presentaron farmacodermia, hepatitis, eosinofilia, fiebre, uno de ellos insuficiencia renal y dos pacientes opacidades nuevas en la radiografía de tórax que pudieron corresponder a eosinofilia pulmonar o neumonitis por hipersensibilidad. Señalan como fármacos probables de éste síndrome de DRESS a la isoniacida y rifampicina en tres casos, en los que modificaron el tratamiento y en uno no pudieron demostrar al fármaco responsable porque el paciente falleció. ⁽⁶⁾

En Durban, Sudáfrica realizaron un estudio, para ver la lesión hepática inducida por medicamentos antituberculoso; revisaron las historias clínicas del periodo 2005 a 2013 de 1016 pacientes, identificaron 53 casos de lesión hepática por los medicamentos anti-TB potencialmente hepatotóxicos con Isoniazida (H), rifampicina (R), pirazenamida (Z) fueron incluidos al estudio. Una vez normalizada las enzimas hepáticas, 42 (79%) pacientes fueron re-desafío (retomaron el mismo tratamiento), de los cuales en 30 pacientes (57%) se usó el régimen de re-inclusión (administraron todos los medicamentos anti-TB a la vez) y en 12 pacientes (23%) fue por la introducción paulatina y 11(21%) no fueron re-desafío; 37(88%) pacientes no presentaron recurrencia de hepatotoxicidad y 5 que presentaron recurrencia 4(80%) tenía un régimen de re-desafío y uno un re-desafío por pasos. 39(93%)eran VIH co-infectados. 10 pacientes tenían comorbilidades

hepáticas: uno hepatitis C positivo, uno hepatitis C y hepatitis B positivo, 5 hepatitis B positivo, 3 personas (7%) tenían antecedente de abuso de alcohol. 27 de 39 (64%) infectados por el VIH estaban recibiendo antiretrovirales de una media de hace 1 mes. La RAM más frecuente fue ictericia y la elevación de la enzima hepática. Cinco pacientes tuvieron los resultados de la biopsia hepática: 2 tenían esteatosis hepática, uno hepatitis granulomatosa debido a la TB, uno tenía características de daño hepático por medicamentos y uno tenía hallazgo inespecífico. En este estudio demostraron que en la mayoría de pacientes con VIH y coinfección TB que desarrollan daño hepático inducido por fármacos anti-TB, toleran la reintroducción de los mismos y el método de re-entrada no tiene impacto sobre el riesgo de recurrencia. La recurrencia se observa en una minoría de los individuos. ⁽⁷⁾

En Zona Dawro, Etiopía del sur, realizaron un estudio de cohortes de incidencia de hepatotoxicidad por medicamentos anti-TB prospectivo. Fueron 124 pacientes nuevos con TB positivos del Hospital Tercha y 5 centros de salud fueron incluidos en el estudio; estos pacientes eran negativos para VIH, Hepatitis B y C. 66 (53.2%) fueron mujeres, 58 (46.8) fueron varones, la edad osciló entre 10 a 80 años, el índice de masa corporal (IMC) fue normal en 119 (96%) pacientes, 8 de los 124 pacientes eran alcohólicos, de los cuales 6 (75%) eran mujeres y 2 (25%) eran varones. TB pulmonar representó el 99 (79.8%) de los casos y la TB extrapulmonar fue de 25 (20,2%) de los casos. Tomaron controles de enzimas hepáticas, bilirrubina total cada 2 semanas por 2 meses. En los resultados encontraron la incidencia de la TB-DIH (tuberculosis- hepatotoxicidad inducida por drogas) en un 8% (10 pacientes de cada 124), de los cuales la mayoría fueron mujeres 6 (60%) del total con

daño hepático inducido por drogas anti-TB; con elevación de transaminasas en suero y de bilirrubina, con síntomas y signos de hepatotoxicidad: náuseas, anorexia, vómitos, malestar general, y la ictericia. De los factores que analizaron, sólo el alto consumo de alcohol se asoció con la incidencia de DIH. Edad, sexo, grado de la enfermedad de la TB y la desnutrición no se asociaron significativamente con anti-TB-DIH. Concluyeron que la incidencia de la TB-DIH en la Zona Dawro fue alta, el fármaco causante de la hepatotoxicidad no era conocido y la ingesta alta de alcohol se asoció con el desarrollo de anti-TB-DIH. ⁽⁸⁾

En Portugal, realizaron un estudio durante un periodo de 10 años, buscando la incidencia y factores de riesgo de mayor hepatotoxicidad en el uso de los medicamentos anti-TB de primera línea. Fue un estudio retrospectivo, en el periodo comprendido entre 2004 y 2013, fueron 764 pacientes; de los cuales, 55 (la mayoría eran varones 52,7%, con una edad media de 50,8 más menos 19,5 años) tuvieron una RAM grave y 6 tuvieron una segunda reacción adversa a drogas (ADR), para un total de 61 eventos. La ADR más frecuentes fueron hepatotoxicidad 53 pacientes (86,9%); de ellos 35 (57,4%) fueron asintomáticos y 18 (29,5%) con síntomas, salpullido 5 pacientes (8,2%) y otros, como toxicidad ocular, intolerancia gastrointestinal y angioedema (3 pacientes 4,9%). La H sola o en combinación, fue el antituberculoso más asociada a la toxicidad hepática (H sola: 1 paciente, H+R: 41 pacientes, H+R+Z: 6 pacientes, Z sola: 4 pacientes). No encontraron correlación entre la edad o el sexo y la incidencia global de ADR, pero si encontraron una asociación significativa entre la edad más joven y un mayor riesgo de hepatotoxicidad ($p < 0,035$); en este grupo la edad fue de 49,0 más menos 19

años, así mismo encontraron una relación estadística significativa entre ADR y la diabetes mellitus (p 0,042).⁽⁹⁾

En Xinjiang, China, realizaron un estudio de la incidencia de lesión hepática con tratamiento antituberculoso. Evaluaron si los polimorfismos en las enzimas metabolizadoras de fármacos se asociaban con un aumento del riesgo de hepatitis inducida por fármacos anti-TB en los pacientes, y si se podría utilizar para identificar a los pacientes en riesgo de lesión hepática. En un estudio transversal de 2244 pacientes con TB, fueron evaluados 2 meses después del inicio del tratamiento; todos los pacientes recibieron H (600mg), R (600mg o 450 mg si el peso corporal fue de menos de 50 kg), Z (2 000mg) y E (1,250mg) . Identificaron 89 (4%) pacientes con lesión hepática inducida por fármacos anti-TB (ATLI); siendo la prevalencia de global de ATLI del 4%. La incidencia fue mayor en los hombres que en las mujeres, y fue mayor entre los pacientes más jóvenes (menores de 40 años) que en los grupos de mayor edad. En los pacientes de Xinjiang Uigur, la lesión hepática se asoció con variante genética NAT2*5, sin embargo, los marcadores genéticos estudiados son poco probable que sea útil para el cribado de pacientes debido a la baja sensibilidad y valores predictivos positivos bajos para la identificación de personas en riesgo de daño hepático.⁽¹⁰⁾

En Tirupati, la India, realizaron un estudio prospectivo de casos y controles, donde evaluaron los factores de riesgo de hepatotoxicidad inducida por fármacos (DIH) anti-TB; en este estudio de 175 casos con TB y DIH se compararon con 428 controles que tomaron los fármacos anti-TB durante toda la duración de quimioterapia no presentaron evidencia clínica o bioquímica de hepatitis, excluyeron a los pacientes con infección por hepatitis viral (A,B,C o

E), a los que tenía lesión crónica hepática por ecografía, también excluyeron a los VIH positivo, alcohólicos crónicos y a gestantes. Los casos y controles los compararon con respecto a la edad (16-65 años), sexo, localización de la TB (Tb Pulmonar 45 en DIH, 204 en controles; TB extrapulmonar: 97 en los casos y 144 en los controles; TB miliar diseminada 33 en casos y 80 en controles), la extensión radiológica de la enfermedad pulmonar, el índice de masa corporal (IMC) con rango de 18,5-24,9 kg/m², la circunferencia media del brazo (MAC) y la función hepática al inicio del estudio (bilirrubinas, AST, ALT, fosfatasa alcalina), la proteína y albúmina sérica, registraron el consumo de alcohol, uso de otros fármacos hepatotóxicos. De los 175 pacientes con DIH, 12(6,9) fueron asintomáticos y el diagnóstico fue por transaminasa y 158 presentaron síntomas y signos: náuseas, vómitos, ictericia. En este estudio el riesgo de desarrollar DIH fue mayor en los pacientes mayores, así mismo tuvieron un porcentaje significativamente mayor en los casos que tenían TB extrapulmona ($p < 0,01$) y de los casos con moderada severidad de la enfermedad en la radiografía de tórax ($p < 0,01$). En la regresión logística multivalente, las probabilidades ajustadas fueron significativas ($p < 0,01$) para la edad > 35 años, MAC < 20 cm y la hipoalbuminemia (albúmina $< 3,5$ g/dl). La mayor edad, estado nutricional deficiente incluyendo la hipoalbuminemia fueron predictores independientes de la aparición de DIH. ⁽¹¹⁾

En Malasia, realizaron un estudio, buscando la prevalencia de hepatitis inducida por fármacos anti-TB. Examinaron retrospectivamente las historias de los pacientes durante un período de 30 meses de enero 2003 a junio del 2005 con TB que recibieron como tratamiento H, R, Z y S, o la combinación de E, H, R y Z (esquema sensible). Fueron comparados con controles

seleccionados por muestreo aleatorio simple. Ambos grupos fueron comparados en términos demográficos y factores de riesgo, como la edad (entre 17 a 87 años), sexo (en los casos fueron 32 (70%) varones y 87 (63%) en los controles), índice de masa corporal, portador de hepatitis B, VIH, sitios de TB y las bioquímicas hepáticas de pretratamiento (Albúmina, globulina, AST, ALT y bilirrubina) en los pacientes y se repitieron a las 2 semanas de iniciado el tratamiento. Excluyeron a los pacientes con antecedentes de abuso de alcohol incluso a los que consumieron 10 días previos al inicio del tratamiento, evidencia de serología de infección aguda de hepatitis B o C, dosis más altas de lo recomendado de los medicamentos ant-TB, el uso concomitante de otros fármacos hepatotóxicos. De 473 pacientes con TB, 46 desarrollaron hepatitis y 138 fueron seleccionados como controles usando el método aleatorio simple Método de muestreo, produciendo una proporción de un caso a tres controles. Las prevalencias de hepatitis por medicamentos fueron de 9,7%. En el análisis univariante; la infección por VIH ($p: 0,005$), la TB extrapulmonar ($p: 0,008$), al comparar las características basales pretratamiento: albúmina inferior sérica ($p: 0,023$) y mayor globulina sérica ($p: 0,025$) fueron factores de riesgo significativos. En la regresión logística binaria, solamente la infección por VIH ($p: 0,018$) y la TB extrapulmonar ($p: 0,017$) fueron significativas. Concluyeron que la infección por VIH y la TB extrapulmonar fueron significativamente factores de mucho riesgo para la evolución de la hepatitis. ⁽¹²⁾

Bangalore, Karnataka, La India realizaron un estudio investigando los determinantes de la mortalidad de 269 pacientes con lesión hepática inducida por fármacos anti-TB en el período de 1997-2011, con la base de datos del

Departamento de Gastroenterología del hospital Bangalore, India. Los pacientes tuvieron como tratamiento a esquema sensible (H,R,Z,E). El objetivo que tuvieron fue analizar las características clínicas, las características de laboratorio, los resultados y determinar los predictores de mortalidad a 90 días. La edad media fue de 42,4 años (rango de 3-84, 25 fueron <18 años) y la duración del tratamiento anti-TB fue de 1,9 meses (rango 4 días a 16 meses), los varones constituyeron el 55,7% (150), la infección de VIH fue en 21 (7,8%) pacientes, 13 (4,9%) fueron portadores de hepatitis B (infección inactiva). De los 269 pacientes, 191 (71%) presentaron ictericia y 69(25,7%) presentaron insuficiencia hepática aguda por fármacos(ALF). La DILI se produjo en las tres cuartas partes dentro de los primeros 2 meses de tratamiento anti-TB. DILI se acompañó de ictericia (n=191), encefalopatía (n=69) o ascitis (n=69) y, en la mortalidad en un 30%, 69,6% y 50,7% respectivamente ($p<0,001$). La duración del tratamiento, la encefalopatía, ascitis, bilirrubina, albúmina sérica, la razón normalizada internacional (INR), la creatinina sérica y el recuento leucocitario se asociaron con mortalidad ($p<0,001$). Concluyeron que DILI por anti-TB se produce durante todo el tratamiento y progresa a ALF (fue definida como el desarrollo de encefalopatía dentro de las 8 semanas posterior al inicio de ictericia, con ausencia de enfermedad hepática preexistente) en una cuarta parte de los pacientes, la mortalidad global es del 22,7%, que es mayor cuando se acompaña de ictericia, ascitis o encefalopatía. Un modelo de regresión logística multivariable para mortalidad por DILI anti-TB, que incorpora bilirrubina, INR, encefalopatía, creatinina sérica y albúmina predijeron la mortalidad con estadística C de 97%. La evaluación de la causalidad lo establecieron

aplicando la RUCAM (método de evaluación de la Causalidad de Roussel Uclaf).⁽¹³⁾

En China, realizaron un estudio prospectivo en 4 304 pacientes con TB que recibieron tratamiento anti-TB y encontraron 106 pacientes que desarrollaron lesión hepática inducida por medicamentos anti-TB (ATLI), con una incidencia acumulada de 2,55% (95% intervalo de confianza [IC]: 2,04%-3,06%). Los principales síntomas que observaron fue: náuseas, vómitos y anorexia. Tuvieron 35 paciente (33,02%) con ATLI que no presentaron síntomas; de los cuales 8 con hepatotoxicidad grave. En cuanto al pronóstico, 84 casos (79,25%) se recuperaron, 18 (16,98%) mejoraron, 2(1,89%) no respondieron al tratamiento con la continua elevación de la alanina aminotransferasa sérica y 2 (1,89%) murieron como consecuencia de ATLI. De todos los casos ATLI, 74(69,81%) casos cambiaron su tratamiento anti-TB, incluyendo 4 (3,77%) casos con el cambio de administración de medicamentos, 21 (19,81%) con la sustitución de drogas, 54 (50,94%) casos que interrumpieron la terapia y 12 (11,32%) de los casos que interrumpieron la terapia. En cuanto a los resultados de tratamiento, 53 (51,46%) casos se curaron de TB en el tiempo indicado, 48(46.60%) casos había una terapia prolongada, y murió 2 (1,94%) casos. En comparación con los pacientes no ATLI los pacientes con ATLI tenían 9,25 veces (IC del 95%, 5,69-15,05) de riesgo de tratamiento anti-TB fallido y un riesgo 2,1 veces mayor (IC 95%, 1,23-3,6) de un tratamiento intensivo prolongado. Concluyeron que ATLI podría afectar considerablemente los resultados del tratamiento anti-TB.⁽¹⁴⁾

En el año 2013, en Argentina; desarrollaron una investigación en la que utilizaron un análisis de regresión logística binaria para comparar los

resultados entre los pacientes con TB con y sin hepatotoxicidad, que incluyó como población 175 pacientes con TB que habían sido tratados con fármacos antituberculosos, la investigación determinó que tener un estado de acetilación lenta, sexo femenino y etnia boliviana son variables predictoras independientes para hepatotoxicidad inducida por fármacos anti-TB, concluyendo que el estado de un paciente de la N-acetiltransferasa 2 acetylator, sexo y origen étnico pueden ser considerados como factores de riesgo importantes para el desarrollo de hepatotoxicidad.⁽¹⁵⁾

1.2 Bases teóricas

La Tuberculosis es una enfermedad social que al estar relacionada con la pobreza afecta mayormente a los países en desarrollo como el Perú, con mayor hacinamiento, pobre ingreso económico familiar, con pobre cobertura en salud. Así mismo es curable y prevenible.

En el consiguiente marco teórico se describirán estudios acerca de hipertransaminasemia en pacientes con tratamiento antituberculoso y se irán aclarando conceptos del mismo.

La TB es causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, siendo los pulmones principalmente afectados, siendo fácilmente transmisible por la respiración y continúa siendo una de las infecciones de mayor transmisión en el mundo. Por cada año de enfermedad activa se infecta en promedio de 10 a 15 personas, contacto del caso índice (familiares, amigos, vecinos). De los infectados, a su vez, un 10% enfermará de TB.⁽³⁾

Según la OMS, la TB es una de las 10 principales causas de mortalidad en el mundo. Para el 2015, 10,4 millones de personas padecieron de tuberculosis y

1,8 millones murieron por esta causa (incluyéndose 0,4 millones de personas con VIH), más del 95% de las muertes por TB se dan en países de ingresos bajos y medianos. Se estimó que en el 2015 un millón de niños enfermaron con TB y 170 000 murieron por esta causa (sin considerar los niños con VIH).⁽¹⁶⁾

La TB en poblaciones vulnerables son consideradas a personas privadas de su libertad, pueblos indígenas, personas con infección por el VIH y otras inmunodeficiencias: personas sin hogar, o que viven en albergues o casa terapéuticas, en campamentos mineros informales, en zonas marginales de las grandes ciudades: niños, adultos mayores, personas con problemas de alcohol y drogadicción.⁽¹⁷⁾

Varios estudios han descrito múltiples factores de riesgo para el desarrollo de daño hepático por tratamiento antituberculosos; que se incluyen: edad avanzada, tuberculosis extrapulmonar consumo de alcohol, compromiso pulmonar radiológico grave, desnutrición proteica, índice de masa corporal bajo, transaminasas elevadas antes del inicio del tratamiento, coinfección por virus hepatitis B o C y virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

En Chile se realizó un estudio sobre el daño hepático en pacientes con tuberculosis en tratamiento; donde pudieron observar que se presentaba mayormente en pacientes con TB extrapulmonar y portadores de VIH; dicha relación fue asociada a que dicha población de VIH tiene daño hepático crónico previo al tratamiento, por la mayor prevalencia de consumo de alcohol y infección con hepatitis viral que se da en esta población.⁽¹⁸⁾

En el Instituto Nacional de Tórax de Santiago de Chile, en el Servicio de Medicina Interna, se realizó un estudio de hepatotoxicidad por terapia antituberculosis; en la que consideran como muy importante al tratamiento previo, tener presente las consideraciones de factores de riesgo para desarrollar hepatotoxicidad como: edad que se hace evidente a los 35 años y aumenta sobre los 60 años, embarazo: en el tercer trimestre y los tres primeros meses del puerperio, alcohol: el consumo aumenta al doble la incidencia de hepatotoxicidad, drogas: antifúngicas, carbamazepina, metotrexate, acetaminofeno y sulfazalacina, co-infección VIH, hepatitis activa: puede aumentar la hepatotoxicidad por isoniacida, desnutrición: con índice de masa corporal bajo, especialmente en los portadores de hipoalbuminemia.⁽¹⁹⁾

En Buenos Aires realizaron un estudio de las reacciones adversas a los fármacos(RAFAs) antituberculosos multidrogoresistente en la que observaron que dichas reacciones fueron similar a las pacientes VIH positivo y VIH negativo, que la proporción de RAFAs en pacientes con VIH positivo aumentaron por la asociación con los medicamentos antiretrovirales.⁽²⁰⁾

En la India en un estudio realizado en el hospital de tercer nivel de atención del centro de la India sobre la reacción adversa de medicamentos antituberculosos de primera línea observaron que el sistema más afectado fue hepático y biliar, con elevación de las transaminasas y en la evaluación de severidad muestran mayores casos de severidad leves seguido de moderada y ningún caso grave.⁽²¹⁾

En Buenos Aires se reportaron reacciones adversas a fármacos anti-TB en Pediatría en cuatro de los cinco hermanos, ellos presentaron hepatitis con elevación de las transaminasas más de 5 veces su valor normal y en tres de ellos se tuvo que suspender las drogas hasta normalizar los valores de transaminasas y luego retomaron el tratamiento, empezaron con el 10% de la dosis de los fármacos llegando a la dosis total en 7 y 10 días. Empezaron primero con rifampicina, luego isoniacida y finalmente pirazenamida y en el cuarto caso dada la gravedad clínica y la forma de la TB le modificaron el tratamiento a estreptomina, etambutol, levofloxacino y cicloserina hasta normalizar las enzimas que fue en el día 22 y luego pasaron al esquema de tratamiento de los otros hermanos. Los cuatro hermanos presentaron disminución de la agudeza visual por lo que se les retiró el etambutol y fue reemplazado por estreptomina y en uno de ellos observaron que la agudeza visual disminuyó a los 70 días para lo cual yo no formaba parte del tratamiento el etambutol. Ellos concluyen que los determinantes genéticos tuvieron que ver con las RAFAs encontrados en estos pacientes. ⁽²²⁾

En el manual de normas de Honduras señalan el manejo de la RAFA; en primer lugar evaluar la severidad y establecer si la RAFA depende o no de la dosificación para realizar los ajustes necesarios, en segundo lugar evaluar la suspensión o no de todos los medicamentos o solo el fármaco sospechoso de forma temporal o definitiva, en tercer lugar dependiendo del caso y la complejidad del establecimiento, manejar la reacción adversa, en cuarto lugar la RAFA leve puede tratarse en el establecimiento de primer nivel con ajustes de dosis o cambio de horario de administración y las RAFAs graves debe

referirse al hospital según la complejidad del caso a un segundo o tercer nivel de atención según corresponda con hoja de RAFA y referencia y suspender de inmediato el tratamiento. El alta del paciente será después de mejoría clínica y del laboratorio. ⁽²³⁾

En Argentina, el Instituto nacional de enfermedades respiratorias “Dr. Emilio Coni” señala que los fármacos de primera línea que ocasionan hepatitis son: pirazenamida, rifampicina (también puede dar colestasis) e isoniacida. Se puede tolerar el aumento de las transaminasas 5 veces el valor normal si el paciente está asintomático, sin embargo, si el paciente es sintomático incluso con valores de 3 veces de lo normal se indica retirar el tratamiento. También señalan que una vez establecida las transaminasas hepáticas se debe retomar el tratamiento en forma gradual medicamento por medicamento empezando con el menos hepatotóxico: Etambutol, luego rifampicina, después isoniacida y finalmente estreptomina. ⁽²⁴⁾

En el Instituto nacional de salud de Colombia han considerado como RAFAs letales: constituyen directa o indirectamente a la muerte del paciente, graves: cuando la reacción amenaza directamente la vida del paciente, moderadas: cuando la reacción interfiere con las actividades habituales, sin amenazar directamente la vida del paciente, leves: con signos y síntomas fácilmente tolerados. Los pacientes farmacoresistentes que reciben medicamentos de segunda línea asociado a etambutol y pirazenamida tienen un alto riesgo de desarrollar RAFAs, y cuando reciben entre 5 a 7 medicamentos es difícil determinar cuál es el fármaco responsable de la RAFA. ⁽²⁵⁾

Las RAFAs también se pueden clasificar como: mayores en la que está incluida la hepatotoxicidad entre otras, cuyo manejo debe ser en centros de referencia, que luego de resolverse, se debe retomar el tratamiento gradualmente con los medicamentos uno por uno, controlando la función hepática. En las menores: normalmente no es necesario anti-TB y se puede manejar con sintomáticos. (24, 26)

Se recomienda vigilar la aparición de efectos adversos de los medicamentos anti-TB por parte del personal de salud, preguntando diariamente a los pacientes si tienen síntomas cuando acuden a tomar su medicación y determinar si requieren exámenes de laboratorio y terapéutico para su resolución. Cuando las pruebas hepáticas tardan en normalizarse más de 2 semanas y el caso de la TB es grave, se debe continuar tratamiento con fármacos menos hepatotóxicos. La hepatitis medicamentosa, es causada casi siempre por pirazenamida(Z), isoniacida(H) y rifampicina(R), Etionamida, ácido amino salicílico(PAS), fluorquinolonas; muy rara vez etambutol. Cuando el cuadro clínico tiene patrón colestásico, la R es la causa y cuando el cuadro clínico tiene patrón parenquimatoso, la Z es la causa. Con fármacos de segunda línea recomiendan tener presente los antecedentes del paciente (hepatitis previa, consumo de alcohol, etc.) y detectar de manera precoz la reacción adversa de medicamentos dada que pueden ser severas e incluso comprometer la vida del paciente. (27)

En la infección por tuberculosis latente(ITBL) los pacientes no tienen TB activa, por lo que se debe minimizar al máximo los riesgos de reacciones adversas de los medicamentos, prestando atención en la prevención de

hepatotoxicidad, los expertos recomendaron indagar antes del tratamiento por los factores de riesgo: antecedentes de hepatopatía, consumo habitual de alcohol, hepatopatía crónica, infección por VIH, edad superior a 35 años, y embarazo o puerperio (en los 3 meses siguientes al parto), tener controles periódicos de enzimas hepáticas, en quienes presentaron alterada al inicio del tratamiento, monitoreo clínico constante de los pacientes.. Las reacciones adversas son específicas: con H (elevación asintomática de la enzima hepática, neuropatía, hepatotoxicidad) y la R (Hepatotoxicidad, reacciones cutáneas, reacciones de hipersesibilidad, intolerancia gástrica). ⁽²⁸⁾

La OMS, según las estimaciones: 1,2 millones (el 12%) de los 9,6 millones de personas que enfermaron de TB en el mundo en el 2014 eran VIH positivos. El 74% de los casos se registró en la Región de África. El número de casos VIH positivos a los que se administró profilaxis con H alcanzó los 933 000 en el 2014. ⁽²⁹⁾

Los fármacos que ocasionan toxicidad hepática de primera y segunda línea tenemos: cicloserina (rara vez), etionamida, H (relacionado con la edad), moxifloxacino (hepatotoxicidad ocasional), PAS, Z, ribabutina (similar a la R). ⁽³⁰⁾

El hígado es el principal órgano implicado en la biotransformación de cualquier sustancia ajena al organismo, lo que lo hace vulnerable a los fenómenos de toxicidad de los medicamentos. En los estudios epidemiológicos es baja la incidencia reportada de toxicidad hepática por medicamentos en general, siendo mayor la incidencia real, esta discrepancia se debe al subregistro, a la dificultad para el diagnóstico y a los periodos incompletos de observación.

La infección por *Mycobacterium tuberculosis*, tiene especiales características por parte del patógeno 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 incluye como mínimo tres medicamentos potencialmente hepatotóxicos: H, R, Z. que se administran diariamente por dos meses y luego 3 veces por semana por un periodo largo de 4 meses como mínimo, incrementando la posibilidad de daño hepático. Se ha demostrado que diferentes factores como la raza, la edad y el sexo incrementan la susceptibilidad al desarrollo de lesión hepática por medicamentos antituberculosos. Por otro lado, se han descrito como factores de riesgo algunas comorbilidades: abuso de licor, desnutrición, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipoalbuminemia, infección por VIH y hepatitis B y C. Sin embargo, el factor más importante es el polimorfismo genético; en los acetiladores lentos es mayor el riesgo de toxicidad inducida por H, y la presencia del complejo mayor de histocompatibilidad HLA DQ se asocia con mayor incidencia de alteraciones hepáticas. ⁽³¹⁾

En el Hospital Hipólito Unanue, realizaron un estudio retrospectivo en la población pediátrica en un periodo de 10 años, con un total de 275 pacientes, encontraron 5 casos de hepatotoxicidad, teniendo como factores de riesgo: desnutrición moderada en 2 casos y predominancia del sexo femenino en 3 casos. Recibieron como tratamiento a dosis por kilo de peso: H, R, Z, E. 2 casos presentaron elevación asintomática de transaminasas, 2 casos de hepatitis y 1 caso de insuficiencia hepática fulminante. La mejor forma de prevenir los efectos adversos de los medicamentos es instruyendo a los

pacientes que acudan ante la aparición de nuevos síntomas, así mismo que el personal esté capacitado y en alerta a la eventualidad de un posible efecto adverso hepatotóxico. (32)

Los efectos adversos dependientes de las dosis del fármaco se pueden prevenir en parte ajustando adecuadamente la dosis e incluso evitando su uso en casos especiales: como hepatotoxicidad por H y la Z. En los pacientes VIH con un CD4 mayor de 200/ul, se puede esperar culminar el tratamiento antituberculoso y luego iniciar el antirretroviral para evitar las interacciones y la toxicidad añadida. La reacción adversa de más preocupación es la hepatotoxicidad en el tratamiento antituberculoso. Que pueden deberse a toxicidad directa o a mecanismos de hipersensibilidad. Se puede presentar en un 25% alteración de enzimas hepáticas que se autolimita de presentación leve y transitoria en la que no es necesario suspender el tratamiento. Es más frecuente en la primera fase del tratamiento (2 primeros meses), pudiéndose presentar en cualquier momento que dure el mismo. Los factores asociados con su aparición son las dosis de los fármacos, hepatopatía previa, el uso simultáneo de los fármacos hepatotóxicos (como antirretrovirales). Los fármacos que con mayor frecuencia están implicados en la citolisis son la Z y la H. La toxicidad de la H es de presentación más precoz que con la Z y suele ser en las primeras semanas. La R presenta cuadros de ictericia y colestasis. Se puede disminuir el riesgo de toxicidad severa realizando controles de bioquímica hepática basal y de forma periódica, cada dos semanas en los pacientes con hepatopatía previa y en el resto cada mes así mismo teniendo en cuenta los síntomas. Si las transaminasas se encuentran mayor a dos veces su valor basal se repite controles cada 7-14 días hasta que se

normalicen. La suspensión del tratamiento no solo se realiza por la elevación de las transaminasas, sino también por la elevación de la fosfatasa alcalina y la gamaglutamiltranspeptidasa 3 veces por encima de los valores basales o ictericia, luego de descartar por ecografía abdominal otras causas de posible obstrucción de la vía biliar. En los pacientes en los que no mejoran los valores de las transaminasas al suspender el tratamiento, se deben considerar estudios adicionales con anticuerpos anti-nucleares, anti-músculo liso, anti-LKM, RNA de virus C, serología de CMV y mononucleosis, y ecografía abdominal. ⁽³³⁾

Los ministerios de salud de El Salvador clasifican las RAFAs en leves y severas. Evalúan la severidad, establecen si depende de la dosis, y luego realizan los ajustes necesarios, el manejo médico se realizará de acuerdo a la complejidad del establecimiento y por un especialista. En la RAFA Leve ajustan la dosis mínima, o cambian el horario de administración según el paciente. Cuando se trata de una RAFA grave, suspenden inmediatamente el tratamiento y lo refieren al hospital de referencia, así mismo el médico debe notificar la reacción adversa. ⁽³⁴⁾

La tuberculosis(TB) es una enfermedad más antigua de la humanidad y de gran importancia del ser humano. Se evidenció en civilizaciones más antiguas, convirtiéndose en epidémica en ciudades abarrotadas y empobrecidas en los siglos XV y XVI, atribuyéndosele cerca del 25% de todas las muertes conocida como la “gran plaga blanca”. Los colonos europeos trajeron la enfermedad a América del Norte y en grandes ciudades como Nueva York, la tasa de mortalidad en 1800 era casi de 700 por 100.000 habitantes. En la mayoría de los casos, la infección se da por la inhalación de núcleos de gotitas

respiratorias que transportan los microorganismos. El riesgo de infección está relacionada con la carga bacilar de contagio del individuo infectado, la competencia de la defensa antimicrobiana de la persona expuesta, el grado de convivencia y contacto entre los dos y las características del lugar donde se desarrolla el contagio de la enfermedad. ⁽³⁵⁾

1.3 Definición de términos de términos básicos

Tuberculosis: es una enfermedad infectocontagiosa crónica producida por el *Mycobacterium Tuberculosis* o bacilo de Koch, que se localiza generalmente en el pulmón, aunque puede afectar otros órganos. ⁽²⁶⁾

Hepatotoxicidad: es uno de los eventos adversos más frecuentes que ocurren durante el tratamiento de la tuberculosis que puede afectar negativamente el cumplimiento del tratamiento anti-TB. ⁽³⁶⁾

Alanino aminotrasferasa (ALT) o transaminasa glutámico pirúvica sérica (SGPT): se encuentra predominantemente en el hígado. ⁽³⁷⁾

Aspartato aminotransferasa (AST) o transaminasa glutámica oxalacética sérica (SGOT): enzima que se encuentra en diferentes localizaciones además del hígado, tales como el miocardio, músculo esquelético, páncreas, pulmón, riñones, cerebro, leucocitos y eritrocitos, por lo que la hace menos específica que la ALT para enfermedades hepáticas. ⁽³⁷⁾

Hipertransaminasemia: tres categorías: 1) elevaciones menores a 5 veces el valor máximo normal. 2) elevaciones mayores de 15 veces sus valores máximos normales. 3) elevaciones intermedias. ⁽³⁷⁾

Reacción adversa a medicamento o efecto adverso a medicamento: es la respuesta a un fármaco que es nociva e involuntaria, y que ocurre a las dosis normalmente usadas en el hombre para profilaxis, diagnóstica o terapia de alguna enfermedad, o para la modificación de las funciones fisiológicas. ⁽³⁸⁾

Síndrome Dress: Síndrome de reacción eosinofílica medicamentosa y síntomas sistémicos, es una reacción adversa a medicamentos, poco frecuente y potencialmente mortal que afecta principalmente a adultos jóvenes y niños, que se acompaña de manifestaciones cutáneas y deterioro multiorgánico. Fue inicialmente descrito en la década de los 30 en pacientes tratados con antiepilépticos. ⁽³⁹⁾

TB-MDR: tuberculosis multidrogo resistente, es la resistencia a isoniacida y rifampicina. ⁽⁴⁰⁾

Tuberculosis pulmonar frotis positivo: Es el caso de TB pulmonar, que tiene confirmación a través del frotis directo positivo. ⁽⁴¹⁾

Toxicidad hepática: definida por criterios: 1) elevación mayor a 3 veces por encima del límite superior normal para las aminotransferasas (glutamicoxaloacética y glutamicopirúvica) y de las veces para las fosfatasas

alcalinas sin síntomas. 2) Elevación de glutamicoxaloacética y glutamicopirúvica mayor de tres veces el límite superior de lo normal con presencia de síntomas. 3) Elevación de las aminotransferasas mayor de 5 veces el límite superior de lo normal con o sin presencia de síntomas. 4) Incremento de las bilirrubinas más de dos veces el valor normal. ⁽⁴²⁾

Grados de hepatotoxicidad: Grado I: para cualquier nivel de AST de 51 a 125 U/L. Grado II: para cualquier nivel de AST de 126 a 250 U/L. Grado III: para el nivel de AST de 251 a 500 U/L. Grado IV: para cualquier nivel mayor que 500 U/L o más de 250 U/L con síntomas de hepatitis fulminante. ⁽⁴²⁾

Desnutrición: Según Unidad de Nutrición y Metabolismo del Instituto de Medicina Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Lisboa define que la desnutrición es el resultado fisiopatológico de una ingesta deficiente de alimentos para cubrir los requerimientos de energía y nutrientes, también es ocasionada por procesos donde la capacidad de absorción está disminuida y por fallas metabólicas en la que se da una inapropiada utilización biológica de los nutrientes consumidos; que interfiere con la respuesta normal del huésped frente a la enfermedad y el tratamiento. ⁽⁴³⁾

Consumo de alcohol: Sustancia psicoactiva con propiedades causantes de dependencia, el consumo de alcohol conlleva una pesada carga social y económica para la sociedad. Recientemente se han determinado relaciones causales entre el consumo nocivo y la incidencia de enfermedades infecciosas tales como tuberculosis y el VIH/sida ⁽⁴⁴⁾

Hipoalbuminemia: Es una situación clínica en la cual existe, una disminución del nivel sérico de albúmina por debajo de 3,5 g/dL. Severa cuando es menor de 2,2 g/dL⁽⁴⁵⁾

CAPÍTULO II

HIPÓTESIS Y VARIABLES

2.1 HIPÓTESIS:

Debido al diseño de la investigación, en el presente trabajo no se ha planteado hipótesis para trabajar.

2.2 Variables

Operacionalización de las variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	Tipo	Escala/N. Medición	INDICADOR	INSTRUMENTOS
HIPERTRANSAMINASEMIA	Elevación anormal de las aminotransferasas	AST > 40 U/L ALT > 50U/L	Leve Moderada Severa	cualitativa	nominal	-si -no	ficha de recolección de datos
SEXO	Condición orgánica de un ser vivo por el cual este es masculino o femenino	Masculino Femenino		cualitativa	nominal	masculino femenino	ficha de recolección de datos
EDAD	Es el tiempo que ha vivido una persona hasta el momento que se considera.	Grupo etario 11-20 21-30 31-40 41-50 51-60 61 a más		cuantitativa	razón	años	ficha de recolección de datos
ANTECEDENTES	Aquella característica que al estar presente en un individuo a un aumento de la posibilidad de sufrir enfermedad.	Comorbilidades, factores asociados que contribuyen a mortalidad del paciente	Consumo de alcohol Hepatitis Desnutrición proteica	cualitativa	nominal	-si -no	ficha de recolección de datos

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

3.1 Tipo de investigación y diseño de la investigación

Diseño del presente trabajo es un estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo. Y de enfoque cuantitativo.

Es transversal porque las variables fueron medidas en una sola ocasión. Es retrospectivo porque la información se recogió de fuente secundaria durante el periodo de enero a junio del 2015, por lo que no se requirió consentimiento informado y es descriptivo porque describió las variables y sus dimensiones que fueron estudiadas.

3.2 Diseño muestral

Población de estudio: todos los pacientes que ingresaron al programa del control de la tuberculosis del Servicio de Neumología del Centro Médico “Cirujano Mayor Santiago Távara” con el diagnóstico de tuberculosis durante el período comprendido de enero a junio del año 2015, siendo un total de 33 evaluados.

Criterios de inclusión: todas las historias completas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis en el periodo de enero a junio del 2015 atendidos en el Servicio de Neumología del Centro Medico “Cirujano Mayor Santiago Távara”.

Criterios de exclusión: historia clínica incompleta, que no se encontró los datos de la hospitalización por tuberculosis.

3.3 Características del lugar o institución donde se ejecutó la investigación.

La investigación se realizó en una institución armada; Marina de Guerra del Perú, en el Centro Médico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara”. Tiene como finalidad poner apto del punto de vista médico a todo el personal que se encuentre activo en la vida militar y curar a los militares que se encuentren en condición de retiro y a sus familiares. Es una población cerrada. Cuenta con un Servicio de Neumología con capacitación en el tratamiento de tuberculosis; así mismo cuenta con una sala de hospitalización específica para los pacientes con diagnóstico de tuberculosis. La institución mantiene coordinación constante con el Ministerio de Salud del país.

3.4 Instrumento y procedimientos de recolección de datos

Se revisó el libro de registro del Programa de control de tuberculosis del Centro Médico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara”, de donde se obtuvo los números de las historias clínicas y los nombres de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis y luego se solicitó al servicio de archivos, las historias clínicas de dichos pacientes.

Se diseñó una ficha para recolección de datos, la cual se llenó de la información obtenida de las historias clínicas de los pacientes con tratamiento antituberculoso de enero a junio del 2015 del Centro Médico Naval “Cirujano

Mayor Santiago Távara. Se solicitó previamente la autorización de la Oficina de investigación y docencia.

3.5 Procesamiento y análisis de los datos

Los datos obtenidos en las fichas de recolección de datos mencionadas fueron procesados en Excel.

3.6 Aspectos éticos

Este estudio se realizó tomando en cuenta los principios bioéticos de justicia, respeto y no maleficencia; manteniendo la confidencialidad de los datos personales de cada paciente obtenidos de la Historia Clínica. No fue necesario el consentimiento informado por ser un estudio no experimental.

Es una investigación sin riesgo ya que es retrospectivo y no se realiza ninguna modificación o intervención intencionada de los datos obtenidos de las Historias Clínicas.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

Durante el periodo de enero a junio del 2015, se reunieron 33 historias clínicas de pacientes que tuvieron diagnóstico de tuberculosis del programa de control de tuberculosis del Centro Médico Naval. Del 100% de historias clínicas (33), 96.97 recibió tratamiento sensible y solo 3.03% recibió tratamiento resistente de ellos el 30.30% presentó hipertransaminemia hepática los cuales correspondieron al los que recibieron tratamiento sensible antituberculoso, lo que se aprecia en la siguiente tabla.

Tabla 1: Hipertransaminasemia hepática según esquema de tratamiento antituberculoso en pacientes del Centro Médico Naval, enero-junio 2015

		Fármaco		Total
		Sensible (%)	Resistente (%)	(%)
Hipertransaminasnia hepática	Si	10 (30.30)	0 (0)	10 (30.30)
	No	22 (66.67)	1 (3.03)	23 (69.69)
Total		32 (96.97)	1 (3.03)	33 (100)

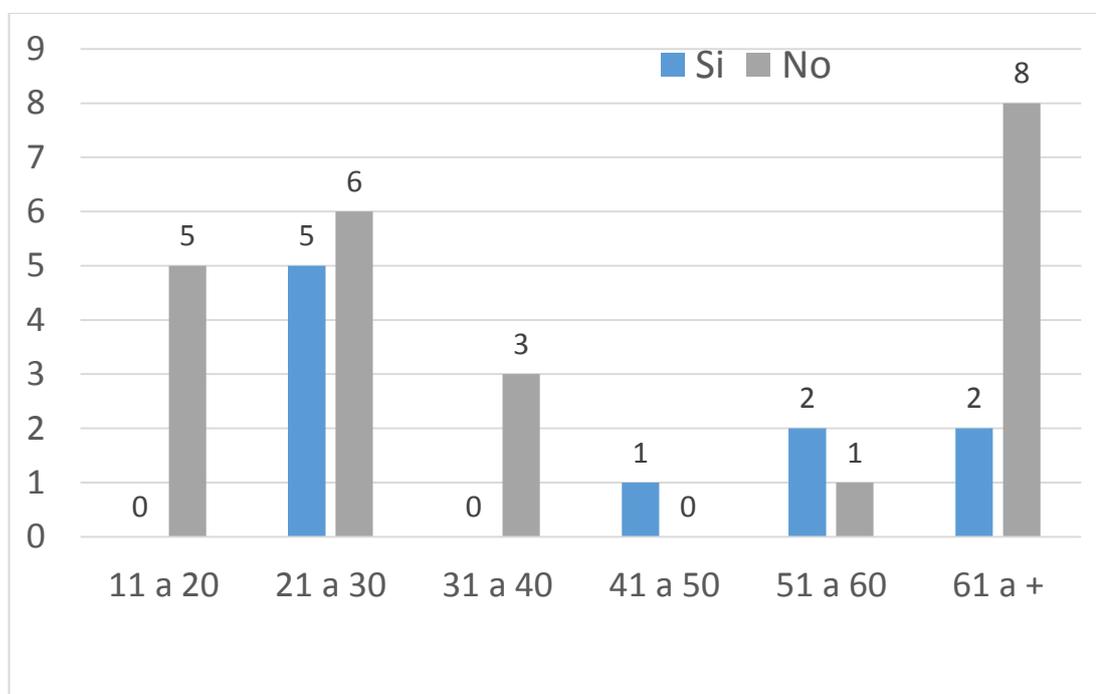
El 78.7% de los evaluados constituyeron el sexo masculino y de estos el 21.21% presentaron hipertransaminasemia, en el sexo femenino que constituyeron el 21.21 % de los evaluados sólo el 9.09% cursó con hipertransaminasemia. Lo que se aprecia en la tabla 2.

Tabla 2: Hipertransaminasemia hepática según sexo en pacientes con tratamiento antituberculoso en el Centro Médico Naval, enero-junio 2015.

		Sexo del paciente		Total (%)
		Masculino (%)	Femenino (%)	
Hipertransaminasnia hepática	Si	7 (21.21)	3 (9.09)	10 (30.30)
	No	19 (57.57)	4 (12.13)	23 (69.70)
Total		26 (78.78)	21 (21.22)	33 (100)

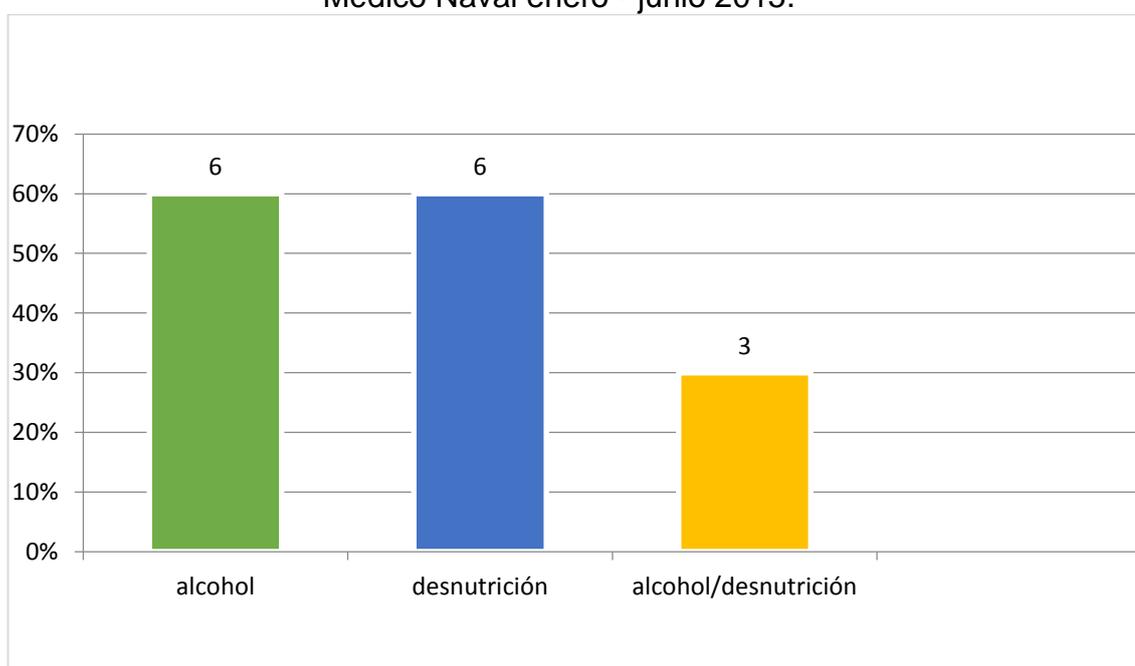
Del 100% de los casos de hipertransaminasemia con tratamiento antituberculoso; el 80% se presentó en la población económicamente activa comprendida entre las edades de 21 a 55 años y sólo el 20% se observó en los adultos mayores (2 casos de 77años y 89 años) como se puede ver en el gráfico 1.

Gráfico 1. Hipertransaminasemia en pacientes con tratamiento antituberculoso según la edad en el Centro Médico Naval, enero-junio 2015.



Del total de los 10 casos que presentaron hipertransaminasemia, 6 pacientes tenían como antecedente el consumo de alcohol , así mismo 6 casos presentaban desnutrición proteica y 3 pacientes registran ambos antecedentes, lo que constituye el 30% del total de pacientes con hipertransaminasemia, lo que se observa en el siguiente gráfico:

Gráfica 2. Desnutrición protéica y consumo de alcohol en pacientes con hipertransaminasemia que reciben tratamiento antituberculoso en el Centro Médico Naval enero - junio 2015.



Dado de que se encontraron valores de cero en las tablas, este hecho imposibilitó la aplicación de la prueba estadística de Pearson, de lo cual se deduce que los resultados no son estadísticamente significativos.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

La prevalencia de hipertransaminasemia inducida por fármacos anti-TB encontrada en este estudio fue de 30,3%. Otros autores han encontrado valores diferentes, comparado con estudios realizados en otros hospitales del país como el Hospital Hipólito Unanue en donde encontraron 1,8% como prevalencia, siendo una población pediátrica. ⁽³²⁾ En otros países como Argentina, la prevalencia fue de 7,6% (9 pacientes, seis hombres y tres mujeres), siendo su población masculina y más joven afectada como en este estudio que fue de siete hombres y tres mujeres; así mismo concluyeron que la hipertransaminasemia se asocia a desnutrición, alcoholismo al igual que en el presente estudio. ⁽¹⁾.

En México en el Hospital General de Tijuana, que por ser un centro de referencia para pacientes con reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA), para pacientes con TB-resistente a fármacos (TB-RF) y TB en situaciones especiales (embarazo, casos pediátricos, etc.) la prevalencia es mayor con 82,8% de una población de sesenta pacientes que se trataron con fármacos de prime y segundo línea a diferencia con el Centro Médico Naval que no es un centro de referencia, la prevalencia fue menor (30,3%), el antecedente de consumo de alcohol que tuvieron fue de 55% muy similar al actual estudio con 60% y el rango de edad de su población fue de 15 a 72 años muy parecida al presente estudio de 21 a 89 años. ⁽⁴⁾

En Argentina reportaron en 4 pacientes síndrome de DRESS que recibieron tratamiento anti-TB sensible, en cuyo estudio el órgano más afectado fue el

hígado, a diferencia del estudio actual no se reportó ningún caso con síndrome de DRESS. ⁽⁶⁾

En Durban, Sudáfrica, encontraron 53 casos de hipertransaminasemia de una población de 1 016 pacientes en un periodo de 8 años a diferencia del actual trabajo que se encontró 10 casos en una población de 33 pacientes de un periodo de 6 meses; en este estudio sudafricano a igual que en el presente la hipertransaminasemia se presentó con el esquema anti-TB sensible. ⁽⁷⁾

En Zona Dawro, Etiopía del Sur, los autores encontraron una prevalencia de 8% (10 pacientes) de hepatotoxicidad inducida por medicamentos antituberculosos en una población de 124 pacientes, de los cuales la mayoría eran mujeres 6 (60%) del total a diferencia del actual trabajo que la mayoría fueron varones 7(70%) casos de 10 y solo encontraron asociación con el consumo de alcohol. ⁽⁸⁾

En un estudio realizado en Portugal durante un periodo de 10 años con una población total de 764 pacientes, con diagnóstico de tuberculosis y en tratamiento con esquema sensible, se encontró que 61 pacientes del total presentaron reacción adversa a drogas(ADR) del tratamiento, de los cuales 53 (86.9%) pacientes presentaron hipertransaminasemia. Así mismo en esta población, el promedio de edad fue de 49,0 más menos 19 años, lo cual se corrobora en el presente estudio realizado, siendo esta reacción adversa en gente joven y económicamente activa, relacionada también con el esquema sensible anti-TB. En relación al porcentaje de hipertransaminasemia del presente estudio (33%) en relación al estudio realizado en Portugal que tiene un 86.9%, la diferencia observada podría deberse a la cantidad de pacientes evaluados, así como el periodo de tiempo reducido en el presente trabajo de

6 meses en contraposición del estudio citado que abarca 10 años, por ello se sugiere estudios posteriores con tiempos similares para tener comparaciones más equiparables. ⁽⁹⁾

En Xinjiang, China, realizaron un estudio donde encontraron una prevalencia de lesión hepática en 4% en una población de 224 pacientes mientras que en el presente estudio no se encontraron lesión hepática ello podría deberse al corto periodo de estudio, por ello nuevamente se reitera ampliar el periodo de investigación, nuevamente se corrobora con los datos en gente joven predominantemente masculina y económicamente activa. ⁽¹⁰⁾

Se ha encontrado que en 6 pacientes había relación con el consumo de alcohol y en otros 6 evaluados cursaron con desnutrición proteica, mientras que 3 presentaban ambas características. Ello concuerda con el estudio realizado en Turipati, la India, donde en el grupo control se encontró también relación entre hipertransaminasemia con consumo de alcohol y desnutrición proteica, pudiéndose plantear que estos factores pueden predisponer a presentar hipertransaminasemia como ADR, por lo cual debe evaluarse estos factores antes del inicio de los tratamientos anti-TB correspondiente. ⁽¹¹⁾

En el estudio realizado en Bangalore, Karnataka, la India, donde se evaluaron pacientes que fallecieron por lesión hepática subsecuente al tratamiento anti-TB sensible, en un periodo posterior de 90 días de recibido el tratamiento en una población de 269 casos, en la cual estuvo relacionada a que eran portadores de VIH y hepatitis B (infección inactiva), encontraron una asociación con mortalidad significativa ($p < 0,001$) con la duración del tratamiento, la encefalopatía, ascitis, bilirrubina, albúmina sérica, la razón

normalizada internacional (INR), la creatinina sérica y el recuento leucocitario. Ya que este estudio no ha contado con pacientes portadores de VIH y hepatitis en ninguna de sus presentaciones, se sugiere poder realizar estudios en pacientes con tuberculosis asociado a las infecciones antes mencionadas. ⁽¹³⁾

En la China, se realizó un estudio donde encontraron 106 pacientes que desarrollaron lesión hepática por medicamentos anti-TB en 4 304 pacientes, con 2 fallecidos. A diferencia, en el presente trabajo no se observaron lesión hepática ni fallecidos. ⁽¹⁴⁾

CONCLUSIONES

- La incidencia de hipertransaminasemia en pacientes con tratamiento antituberculoso es alta, con 30,3%, siendo un total de 10 pacientes para el presente estudio.
- Con respecto al esquema de tratamiento antituberculosos y la presentación de hipertransaminasemia se demostró que la incidencia fue en su totalidad en el esquema sensible en los 10 (100%) casos.
- En este trabajo de investigación se pudo demostrar que la hipertransaminasemia se presentó en su mayoría en la edad económicamente activa, comprendida entre las edades de 21 a 55 años en un 80%.
- En relación al sexo, fue más frecuente en el masculino con un 21.21% (7 casos) y sólo el 9.09% (3 casos) se observó en el sexo femenino.
- Con respecto al consumo de alcohol, se estableció una relación entre éste y la hipertransaminasemia, observándose 6 pacientes (60%) de los 10 que presentaron aumento de transaminasas , y la desnutrición se presentó en 6 (60%) pacientes. Ambas características se observaron concomitantes en 3 (30%) pacientes de los casos con hipertransaminasemia en tratamiento antituberculoso con esquema sensible.

RECOMENDACIONES

- Para futuros estudios se recomienda tomar un periodo de más años para tener una visión más clara y amplia de las reacciones adversas de medicamentos en los pacientes con tratamiento anti-tuberculoso.
- Se recomienda la evaluación de antecedentes de consumo de alcohol y estado de nutrición proteico en todo paciente con diagnóstico de tuberculosis antes del inicio de tratamiento correspondiente.
- Se recomienda en futuros trabajos evaluar la relación de enfermedades concomitantes, incluyendo el VIH, con la presencia de RAFAs en los pacientes con tratamiento antituberculosis.
- Se recomienda promover e incentivar al personal encargado del programa del control de la tuberculosis del Centro Médico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara” a que toda RAFA conste en el formato establecido por el ministerio de salud en la historia clínica y al mismo tiempo sea notificada para tener un mejor control epidemiológico y de sus complicaciones.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Golemba A, Ferreyra F, Martearena R, Achinelli F, Rovai G. Hepatotoxicidad medicamentosa y tuberculosis en un hospital del noreste argentino: estudio transversal. Medwave mayo 2015 ;15 (4). 2015. Pág. Argentina.
2. MINSA. Análisis de la situación epidemiológica en Perú 2015. Pág: 37,39,44.
3. MINSA. Impacto socioeconómico de la tuberculosis en el Perú 2010. Pág: 113.
4. Díaz T, Laniado- Laborín R. Reacciones adversas a los fármacos antituberculosis en pacientes con esquemas mixtos. Neumol Cir Torax. Abril-junio 2016; 75(2): 149-154. Tijuana, México.
5. Rodríguez D, Ramirez J , Pacheco V, Salazar L, Casalino E, Lizarzaburu L, et al, Efectos adversos de consecuencia fatal por tratamiento con fármacos antituberculoso. Med Hered. 2002; 13 (4): 148-152. Lima, Perú.
6. Castagnino J, Musella R, Palmero D. Síndrome DRESS inducido por fármacos anti tuberculosis. Am Med Resp. Setiembre 2011; 11 (3): 141-146. Buenos Aires, Argentina.
7. Costinuk C, Gosnell B, Moosa M. Tuberculous drug-induced liver injury and treatment rechallenge in human immunodeficiency virus co-infection. J Infect Dis Glob. 2015; 7(4):151-156. Durban, Sudáfrica.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26752869>

8. Wondwossen A, Waqtola C, Gameda A. Incidence of antituberculosis-drug-induced hepatotoxicity and associated risk factors among tuberculosis patients in Dawro Zone, south Ethiopia: a cohort study. *International journal of mycobacteriology*. 2016; 5(1) : 14-20. Zona Dawro, Etiopía.
9. Tavara A, Mendes M, Freitas S, Cravo P . 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*. 2015; 21(3): 144-150 Coimbra, Portugal.
10. Yang X, Long M, Weidong W, Wwi L, Yongguang L, Xia Z. Et al. The Incidence of Liver Injury in Uyghur Patients Treated for TB in Xinjiang Uyghur Autonomous Region, China, and Its Association with Hepatic Enzyme Polymorphisms NAT2, CYP2E1, GSTM1 and GSTT1. *Rev January* 2014; 9 (1): 1-8. China.
11. Rohit S, Surendra S, Alladi M, Govind M, Sreenivas v , Brajesh J, et al. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. *Indian J Med Res*. 2010; 132. pág 81-86. Tirupati, India.
12. Marzuki O A, Fauzi A R M, Ayoub S, Kamarul Imran M. Prevalence and risk factors of anti-tuberculosis drug-induced hepatitis in Malaysia. *Singapore Med J*. 2008 49 (9): 688-693. Malasia.
13. Harshad D, Rajvir S, Mallikarjun P, Keyur S, Channagiri K , Girisha B. Outcome and determinants of mortality in 269 patients with combination anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *Journal Gastroenterology and hepatology*. 2013; 28(1): 161-167, Bangalore, Karnataka, India.
14. Penghui S, Yinyin X, Feiying L, Xiaomeng W, Yali Y, Daiyu H, et al. Incidence, Clinical Features and Impact on Anti-Tuberculosis Treatment of

Anti-Tuberculosis Drug Induced Liver Injury (ATLI) in China. journal. *Pone*. 2011; 6(7): 1-7. China.

15. Chamorro J , Castagnino J, Musella R , Nogueras M, Aranda F, Frías A, et al. Sex, ethnicity, and slow acetylator profile are the major causes of hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs. *Journal of gastroenterology and hepatology*. Febrero 2013;28(2): 323-328 Buenos Aires, Argentina.

16. Organización Mundial de la Salud. Notas descriptivas. 2015. www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs104/es/ - 44k

17. MINSA. Norma Técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. Perú 2013. Págs: 47,48.

18. Donoso F , Capella D, Segovia R , Pintol A, Roblero J, Peña C, et al. Frecuencia y factores asociados a daño hepático inducido por medicamentos en tratamiento antituberculosis. *Rev. De Gastroenterol. latinoam*. 2013; 24 (2): 64, 67. Santiago. Chile.

19. Aguayo M, Rodríguez J. Hígado y terapia antituberculosa. *Chil Enf Respir*. 2011; 27(1): 53-57. Santiago Chile.

20. Palmero D, Cruz V , Museli T, Pavlovsky H , Fernández J, Waisman J. Reacciones adversas a fármacos en tuberculosis multirresistente. *Medicina*. 2010 Vol 70. (5): 427-433. Buenos Aires. Argentina.

21. Reena V, Mahor G, Arun K, Prashant P. Adverse drug reactions associated with first-line anti-tubercular drugs in a tertiary care Hospital of Central India: a study of clinical presentation, causality, and severity. *Asian J Pharm Clin Res*, 2014 Vol 7 (5): 140-143. Madhya Pradesh. India.

22. Bisero E, Luque G, Framarin R, Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pediatría. A propósito de 4 hermanos. *Americana de*

Medicina Respiratoria. Setiembre 2016 Vol 16 (3): 273-278. Buenos Aires. Argentina.

23. Maldonado M, Reyes A, Mejía A, Borjas S. Manual de normas de control de la tuberculosis. Honduras. Abril de 2012. Pp:79, 80. Honduras.

24. Instituto Nacional de enfermedades respiratorias "Dr Emilio Coni". Tratamiento de la tuberculosis. 2015 pp: 17-18. Argentina.

25. Instituto Nacional de Salud de Colombia. Lineamientos para el manejo programático de pacientes con tuberculosis farmacorresistente. 2013. Pp: 122-125. Bogotá Colombia.

26. Ministerio de Salud de la Nación de Argentina. Enfermedades infecciosas diagnóstico de tuberculosis. 2da. Edición. Diciembre 2014. Pp: 29-30. Buenos Aires. Argentina.

27. Ministerio de Salud Pública de Ecuador. Prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la tuberculosis. Guía de práctica clínica. 2016, pp 57-103 Quito Ecuador.

28. OMS. Directrices sobre intención de la infección tuberculosa latente. 2015. Pp:25. Ginebra.

29. OMS. Informe mundial sobre la tuberculosis 2015.

30. Francis j. Curry. National tuberculosis center. Tuberculosis drug information guide. 2009. pp: 1-46. Estados Unidos.
www.nationaltbcenter.ucsf.edu/tbdruginfo

31. Gómez U, Agudelo Y, Berrouet M, Escobar I. Toxicidad hepática por medicamentos antituberculosos. IATREIA, marzo 2008; 21 (1): 42-48. Medellín, Colombia.

32.Reto L, Castillo J, Pichilingue P, Pichilingue O. Hepatotxicidad por fármacos antituberculosos en Pediatría. Rev. Gastroenterol. 2005; Vol 25: 362-365. Lima, Perú.

33.García J, Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso. Galicia clin 2008; 69 (1): 21-28. Galicia, España.

34.Ministerio de Salud El Salvador. Programa Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias. Lineamientos técnicos para la prevención y control de la tuberculosis. 2da. Edición 2015: 50 El Salvador, El Salvador.
<http://www.salud.gob.sv>

35.Fraser, M, Colman, P, Diagnóstico de las enfermedades del torax, 4 edición. Argentina, 2002, pág. 791-792

36. Aylin B, Hülya A, Nadi B, Sinem A, Korkmaz O, et al. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment. Tuberk toraks, 2012; 60(2): 136-144. Istanbul-Turquía.

37.Alvarez H, Pérez E. El paciente con hipertransaminasemia. Rev Fac Med UNAM. Marzo 2005; 48(2): 1-9. México.

38.Calderón C, Urbina A. La farmacovigilancia en los últimos 10 años: actualización de conceptos y clasificaciones. Logros y retos para el futuro en Colombia. Méd.vis. 2010; 24:57-73. Colombia.

39.González A, Luque J, Yasnó D, Tibaduiza A, Chacón L. Síndrome Dress a propósito de un reporte de caso en el Hospital Militar Central. Neurocencia Colombia. Diciembre 2015; 22(4):301-307. Colombia

40.Anduaga A, Maticorena J, Beas R, Chanamé D, Veramendi M, Wiegering A, et al. Factores de riesgo para el abandono del tratamiento de

tuberculosis pulmonar sensible en un establecimiento de salud de atención primaria, Lima, Perú. Acta med Perú. 2016;33(1):21-28. Perú

41. MINSA. Agüero M, Arbañil H, Zavala R, Gonzáles V, Kusunoki L, Guía técnica para el diagnóstico y manejo de la tuberculosis (TB) y diabetes mellitus (DM) en el primer nivel de atención, enero 2012, pág: MINSA Perú.

42. Adhvaryu M, Reddy N, Vakharia M, Prevención de la hepatotoxicidad por el tratamiento contra la tuberculosis: un enfoque integrador novedoso. World journal gastroenterology. 14 de agosto, 2008;14(30): 4753-4762. India

43. Wanden C, Camilo M, Culebras J. Conceptos y definiciones de la desnutrición iberoamericana. Nutr hop supl. 2010;25(3): 1-9. España

44. OMS. Alcohol. Nota descriptiva No. 349. Enero 2015.

45. Vila B, Blanco P, Diaz M, Santos C, Hernández J, Dobarro J, et al. Estudio de un caso de hipoalbuminemia severa. Rev lab clin. 2012;5(2): 81-86. España

ANEXOS

ANEXO 1. Matriz de consistencia

TITULO: PREVALENCIA DE HIPERTRANSAMINASEMIA CON TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSOS EN EL CENTRO MEDICO NAVAL” CIRUJANO MAYOR SANTIAGO TAVARA” 2015					
Autor: Yeny Alberca Canelo					
PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES		
<p>Problema principal:</p> <p>¿Cuál es la prevalencia de hipertransaminasemia en pacientes con tratamiento antituberculoso en el Centro Médico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara” 2015?</p>	<p>Objetivo general:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Determinar la prevalencia de hipertransaminasemia en pacientes con tratamiento antituberculoso en el Centro Médico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara” 2015 <p>Objetivos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Identificar las características de la hipertransaminasemia en pacientes con tratamiento antituberculoso en el Centro Médico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara” 2015. - Conocer el porcentaje de hipertransaminasemia en pacientes con tratamiento antituberculoso en el Centro Medico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara “2015 - Identificar los factores de riesgo de Hipertransaminasemia en los 	<p>Hipótesis general:</p> <p>No aplica</p> <p>Hipótesis específica:</p> <p>No aplica</p>	Variable	Tipo de variable	Indicador
			Edad	Cuantitativa Discreta	Años
			Sexo	Cualitativa Nominal	Mujer/Hombre
			Hipertransaminasemia	Cualitativa Nominal	Si/no
			Consumo de alcohol	Cualitativo Nominal	Si/no
			Hepatitis	Cualitativa Nominal	Si/no
			Desnutrición Proteica	Cuantitativa Nominal	Si/no
Esquema de tratamiento	Cualitativa Nominal	Si/no			

	pacientes con tuberculosis en tratamiento.				
TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN Y MUESTRA	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS	ESTADÍSTICA A UTILIZAR		
<p>TIPO: Estudio cuantitativo (por su enfoque) Descriptivo (por su estadística), relacional (por su alcance), no experimental (por su naturaleza) retrospectivo, observacional</p> <p>DISEÑO: No experimental, transversal.</p>	<p>POBLACIÓN: Todos los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis en tratamiento antituberculoso que presenta transaminasemia entre enero 2015 a julio del 2015.</p> <p>TIPO DE MUESTRA: Censal: se estudió toda la población. Para objetivos del presente estudio, la muestra será igual a la población.</p>	<p>VARIABLE: Cuantitativa y cualitativa.</p> <p>TECNICA: Recolección de datos.</p> <p>INSTRUMENTO: Ficha de recolección de datos.</p>	<p>Los datos obtenidos durante la investigación por medio de las Fichas de recolección de datos, se ordenaran y procesaran en una computadora personal con en el programa Excel. Para los gráficos se usarán gráficos de barra.</p>		

Anexo 2. Instrumentos

PREVALENCIA DE HIPERTRANSAMINASEMIA CON TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO EN EL CENTRO MEDICO NAVAL "CIRUJANO MAYOR SANTIAGO TÁVARA" 2015

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Historia Clínica:

Edad: años

Sexo: 1. () Femenino 2. () Masculino

Antecedente:

Consumo de alcoholismo: sí () No ()

Hepatitis: Sí () No ()

Esquema de tratamiento antituberculoso:

Sensible: () MDR: () XDR: ()

Examen de Laboratorio:

Hipertransaminasemia: Sí () No ()

TGP:

TGO:

Proteínas: Totales:

Albúminas:

Desnutrición: si ()

no ()