

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSGRADO

**COMPARACIÓN DE DIFERENTES REGÍMENES DE
REINTRODUCCIÓN DE TERAPIA ANTITUBERCULOSA EN
CUANTO A RECURRENCIA DE DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR
FÁRMACOS EN EL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA DURANTE
EL AÑO 2024 A 2025**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA

PRESENTADO POR

IRVIN MICHAEL PAREDES VICUÑA

ASESOR

CARLOS SOTO LINARES

LIMA- PERÚ

2024



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

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



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSGRADO

**COMPARACIÓN DE DIFERENTES REGÍMENES DE REINTRODUCCIÓN
DE TERAPIA ANTITUBERCULOSA EN CUANTO A RECURRENCIA DE
DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR FÁRMACOS EN EL HOSPITAL
MARÍA AUXILIADORA DURANTE EL AÑO 2024 A 2025**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA**

**PRESENTADO POR
IRVIN MICHAEL PAREDES VICUÑA**

**ASESOR
DR. CARLOS SOTO LINARES**

**LIMA, PERÚ
2024**

NOMBRE DEL TRABAJO

COMPARACIÓN DE DIFERENTES REGÍMENES DE REINTRODUCCIÓN DE TERAPIA ANTITUBERCULOSA EN CUANTO A REC URDU

AUTOR

IRVIN MICHAEL PAREDES VICUÑA

RECUENTO DE PALABRAS

7414 Words

RECUENTO DE CARACTERES

43324 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS

31 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

211.0KB

FECHA DE ENTREGA

May 29, 2024 3:23 PM GMT-5

FECHA DEL INFORME

May 29, 2024 3:24 PM GMT-5**● 16% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos.

- 16% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 5% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● Excluir del Reporte de Similitud

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.1 Descripción de la situación problemática	3
1.2 Formulación del problema	4
1.3 Objetivos	4
1.3.1 Objetivo general	4
1.3.2 Objetivos específicos	5
1.4 Justificación	5
1.4.1. Importancia	5
1.4.2. Viabilidad y factibilidad	5
1.5 Limitaciones	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	7
2.1 Antecedentes	7
2.2 Bases teóricas	12
2.3 Definición de términos básicos	13
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	15
3.1 Formulación	15
3.2 Variables y su definición operacional	15
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	17
4.1 Diseño metodológico	17
4.2 Diseño muestral	17
4.3 Técnicas de recolección de datos	18
4.4 Procesamiento y análisis de datos	19
4.5 Aspectos éticos	19
CRONOGRAMA	20
PRESUPUESTO	21
FUENTES DE INFORMACIÓN	22
ANEXOS	27
1. Matriz de consistencia	27
2. Instrumentos de recolección de datos	29
3. Consentimiento informado	30

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

La tuberculosis es una de las diez principales causas de muerte en el mundo y la principal causa de muerte por un solo agente infeccioso. A nivel mundial en 2019, se estima que 10 millones de personas enfermó de tuberculosis. Había 1,2 millones de muertes por tuberculosis (1).

La OMS señala que en el 2019 hubo 290 000 casos nuevos de Tuberculosis en Las Américas. Esto representa un incremento con respecto al 2018, cuando se estimaron 282 000 casos, que corresponde a 3% de la carga mundial de 10 millones de casos. En el 2019, se calculó que 10% de los pacientes de las Américas tenían coinfección TB/VIH y en ese año se estimó que 88,1% de los casos de tuberculosis en las Américas existían en 12 países. Más de la mitad de dichos casos se encontraban en tres países: Brasil (33,1%), Perú (13,4%) y México (10,3%). Para el año 2019 la tasa de incidencia de tuberculosis en Perú fue de 120 por cada 100 000 habitantes, ubicándose en segundo lugar en la región de las Américas, debajo de Haití solamente (2).

El daño hepático inducido por fármacos (DILI) secundario al tratamiento antituberculoso es reportado en 2-28% de los pacientes (3). Gulbay y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo en un tiempo de 17 años en el que describieron los efectos adversos de los medicamentos antituberculosos, con una población de 1 149 pacientes; encontrándose un 4,9% de alteraciones en el perfil hepático y 0,8% de falla hepática fulminante (4). En otros estudios la frecuencia de hepatotoxicidad oscila del 5 al 33%. Esta variación se debe a diversas poblaciones estudiadas, múltiples esquemas de tratamiento, diferentes definiciones de hepatotoxicidad y en el monitoreo de estas (5).

En el esquema de tratamiento de la tuberculosis sensible se utilizan antibióticos, tres de ellos se dan a la vez y tienen el riesgo de ser hepatotóxicos: isoniazida (H), rifampicina (R) y pirazinamida (Z). Dos grandes problemas con el tratamiento son la droga resistencia y las reacciones adversas, entre ellas el daño hepático, que puede llegar al retiro definitivo de los fármacos más efectivos contra el *Mycobacterium tuberculosis* (6).

Reintroducir la terapia antituberculosa pretende identificar el fármaco causante del DILI y poder salvar el mejor esquema antituberculoso sin recurrir a DILI. Para esta reintroducción existen distintos regímenes: reintroducción concomitante con todos los fármacos antituberculosos de primera línea en dosis plena; reintroducción escalonada que puede ser incremental o secuencial (6).

La Sociedad Torácica Británica recomienda el régimen incremental (7). El régimen secuencial es recomendado por la American Thoracic Society (8).

No hay consenso sobre cuál es el fármaco que debe iniciarse primero en el régimen de reintroducción de terapia antituberculosa. Tiene importancia reintroducir los medicamentos gradualmente pero el proceso no debe ser tan prolongado que los pacientes se deterioren debido a la tuberculosis. Los regímenes prolongados de reintroducción también pueden aumentar la probabilidad de desarrollo de cepas resistentes de la bacteria.

Por lo tanto, es importante mantener un enfoque equilibrado en la reintroducción de la terapia antituberculosa, asegurando el mejor régimen posible para el paciente y en el que no exista recurrencia de DILI. El cual aún no hay consenso.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál de los regímenes de reintroducción de terapia antituberculosa genera menos recurrencia de daño hepático inducido por fármacos en pacientes hospitalizados con tuberculosis en el hospital María Auxiliadora?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Determinar cuál régimen de reintroducción de terapia antituberculosa genera menos riesgo de recurrencia de daño hepático inducido por fármacos en pacientes hospitalizados con tuberculosis en el hospital María Auxiliadora.

1.3.2 Objetivos específicos

- Identificar las características sociodemográficas de los pacientes que desarrollaron daño hepático inducido por fármacos antituberculosos en el hospital María Auxiliadora.
- Identificar a los pacientes según régimen de reintroducción de terapia antituberculosa.
- Identificar a los pacientes con diagnóstico de daño hepático inducido por fármacos antituberculosos.
- Identificar la recurrencia de daño hepático inducido por fármacos según régimen de reintroducción de terapia antituberculosa.
- Comparar recurrencia de daño hepático inducido por fármacos según régimen de reintroducción de terapia antituberculosa.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

Al momento no existe un régimen de reintroducción de tratamiento antituberculoso después de un DILI que sea mejor a otro en cuanto a recurrencia de DILI con diferencia estadística significativa.

El presente trabajo beneficiará a las personas afectadas con tuberculosis y que desarrollaron un DILI, ya que lograrán completar su esquema de tratamiento y podrán curarse de dicha enfermedad al tener el esquema antituberculoso más efectivo. Esto se podrá realizar usando el esquema de reintroducción de terapia antituberculosa con el menor riesgo de DILI recurrente. Los datos obtenidos de este estudio se podrán usar para estudios de mayor extensión poblacional dentro del país. El lograr salvar el esquema de tuberculosis sensible de primera línea en el contexto de desarrollo de un DILI es muy importante ya que nos evita usar fármacos de segunda línea con menor eficacia y por ende mayor duración de tratamiento, con la consecuente probabilidad de abandono de tratamiento o poca adherencia al mismo, lo que llevaría al desarrollo de mecanismo de resistencia en el *Mycobacterium tuberculosis*.

1.4.2 Viabilidad y factibilidad

Se obtendrá el permiso del Hospital María Auxiliadora para la participación de los pacientes y para acceder a todas las historias clínicas de dichos pacientes hospitalizados con tuberculosis y que desarrollaron DILI a la terapia antituberculosa sensible de primera línea. Se contará con el permiso del comité ético de la unidad de posgrado de la universidad de San Martín de Porres. Se contará con un cronograma de actividades desde la elaboración del proyecto hasta la presentación del informe de investigación. Se contará con una hoja de presupuesto donde se indicará el costo de cada uno de los procesos mencionados en el cronograma y será autofinanciado. Se contará con la logística necesaria y adecuada, incluyendo un asesor estadístico

1.5 Limitaciones

La presencia de posibles variables confusoras como: órgano de afectación de tuberculosis, factores de riesgo asociados a generación de DILI, tiempo desde inicio de reintroducción de tratamiento hasta la nueva toma de exámenes laboratoriales para definir DILI; estas variables se tratarán de homogenizar en los tres grupos de comparación o se realizará el análisis estadístico necesario o se excluirán con los criterios de elegibilidad.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES

En 1996 Garg PK et al realizaron un estudio prospectivo para probar una estrategia predefinida de reintroducción de terapia antituberculosa. Se incluyeron setenta y dos pacientes. Después de la resolución de la hepatitis inducida por fármacos, fue posible la reintroducción de isoniazida y rifampicina en 41 de 44 pacientes. Por lo tanto, los resultados mostraron que los agentes antituberculosos potencialmente hepatotóxicos podían reintroducirse de manera segura después de la recuperación de la hepatitis (9).

En 1998, el régimen de reintroducción de terapia antituberculosa después de un DILI, recomendado por la Sociedad Torácica Británica era el incremental, en el cual un fármaco es introducido a la vez a la mitad de la dosis normal. Se aumenta a la dosis máxima después tres días (7).

En 2001 K Tahaoğlu et al en Turquía en un estudio prospectivo aleatorizado compararon la eficacia de dos protocolos de retratamiento sobre la recurrencia de hepatotoxicidad en el tratamiento de la tuberculosis. Fueron divididos en dos grupos, uno fue un régimen farmacológico consistente en isoniazida, rifampicina, etambutol y estreptomycin administrados aumentando de forma gradual el número y la dosis de los fármacos; el otro grupo fueron tratados nuevamente con el mismo régimen (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) en las mismas dosis en todo momento. En el primer grupo la recurrencia fue de cero y en el segundo grupo la recurrencia fue de 6%. Ellos concluyen que la tasa de recurrencia de la hepatotoxicidad en el retratamiento de la tuberculosis es mayor en la reintroducción de un régimen de dosis completa que incluye pirazinamida, lo que provoca más hepatotoxicidad que la reintroducción gradual de un régimen sin pirazinamida (10).

Francis F et al en 2005 para determinar la incidencia general de hepatotoxicidad por isoniazida (INH) y su relación con la edad realizaron un estudio analítico en 3377 pacientes que comenzaron con la terapia con INH. Ellos encontraron que después de 1 mes, 3 meses y 6 meses de terapia, el número de eventos hepatotóxicos por cada 1000

pacientes fue de 2,75; 7,20 y 4,10 respectivamente. Los números específicos de edad de eventos hepatotóxicos por cada 1000 pacientes fueron 4,40 para los de 25 a 34 años de edad; 8,54 para los de 35 a 49 años y 20,83 para los ≥ 50 años. La edad > 49 años ($p < 0,02$) fue factor de riesgo de hepatotoxicidad. Ellos concluyen que la hepatotoxicidad por INH está relacionada con la edad(11).

En 2006 el régimen de retratamiento "secuencial" antituberculoso después de un DILI, es recomendado por la American Thoracic Society, en el cual se introduce un fármaco a la vez, en dosis completa, seguido del siguiente fármaco en dosis completa (8).

En 2007 Chang KC et al realizaron un estudio anidado de casos y controles para examinar factores de riesgo para desarrollar hepatotoxicidad después del tratamiento antituberculoso. Se uso una cohorte de 3.007 pacientes. Se identificó la portación del antígeno de superficie de la hepatitis B como factor de riesgo (odds ratio [intervalo de confianza (IC) del 95 %] 1,8 (1,1-3,1)). Se evidencio el factor sexo como no significativo, pero el envejecimiento aumentó el riesgo de hepatitis. El riesgo de hepatitis aumentó del 2,6 % (1,9-3,5 %) al 4,1 % (3,2-5,3 %) a medida que aumentaba la edad por encima de los 49 años (12).

En 2010 Surendra K Sharma et al con el objetivo de comparar la seguridad de 3 regímenes diferentes de reintroducción de medicamentos antituberculosos en pacientes con DILI por antituberculosos; realizaron un ensayo clínico aleatorizado con 175 pacientes , se dividieron en tres grupos: se les administró isoniazida, rifampicina y pirazinamida simultáneamente a la dosis completa desde el día 1 en el primer grupo; en el segundo grupo, los medicamentos se administraron de manera similar a la recomendada en las pautas de reintroducción de la American Thoracic Society; en el grupo 3, los fármacos se administraron de acuerdo con las directrices de la Sociedad Torácica Británica. Encontraron que diecinueve pacientes (10,9%) tuvieron recurrencia de DILI durante el seguimiento. Ocho, seis y cinco pacientes tuvieron recurrencia de hepatitis en los grupos 1,2 y 3, respectivamente ($P = 0,69$). Ellos concluyen que la tasa de recurrencia de hepatotoxicidad no fue significativamente diferente entre los 3 grupos. De acuerdo con los hallazgos del estudio, los 3 fármacos potencialmente hepatotóxicos (isoniazida, rifampicina y pirazinamida) se pueden reintroducir simultáneamente en la dosis completa de forma segura desde el día 1, especialmente en pacientes con tuberculosis pulmonar extensa bilateral, para detener la transmisión de la enfermedad o para el tratamiento de pacientes con tuberculosis potencialmente mortal (13).

Devarbhavi H, en 2011 en su estudio de revisión señala que la reintroducción de la terapia antituberculosa en pacientes que desarrollaron DILI debe equilibrarse con el conocimiento de la adaptación, algo común con los medicamentos antituberculosos. La

reexposición simultánea con medicamentos combinados o el tratamiento secuencial tienen una incidencia similar de recurrencia de DILI, aunque los crecientes informes sobre el papel de la pirazinamida en DILI y sobre la reexposición justifican su uso cuidadoso (14).

En 2011 en Japón Satoshi Ikegame et al reporto el caso de una mujer de 54 años con diagnóstico de tuberculosis pleural que recibió tratamiento con isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida. Se le diagnóstico daño hepático inducido por fármacos debido a isoniazida según los resultados de la prueba de estimulación de linfocitos con fármacos. Se reintrodujo con éxito la rifampicina y la estreptomycin, y se llevó a cabo una terapia de desensibilización con isoniazida sin recurrencia del daño hepático (15).

Radha K et al en 2012 en su estudio de revisión mencionan que el mayor desafío en el paciente con cirrosis hepática y tuberculosis es manejar su terapia ya que los mejores medicamentos antituberculosos de primera línea son hepatotóxicos y la función hepática inicial a menudo está alterada. La frecuencia de hepatotoxicidad aumenta en aquellos con cirrosis hepática, hepatitis B crónica y hepatitis C crónica, posiblemente relacionada con el aumento de la carga viral y puede disminuir después de la terapia antiviral. Si se desarrolla hepatotoxicidad en personas con cirrosis hepática, particularmente cirrosis descompensada, el riesgo de insuficiencia hepática grave aumenta notablemente. Actualmente, no existen pautas establecidas para la terapia antituberculosa (ATT) en cirrosis hepática, aunque la necesidad de tales pautas es evidente. Se propone que el ATT incluya no más de 2 fármacos hepatotóxicos (RIF e INH) en pacientes con cirrosis hepática y función hepática estable [Child-Turcotte-Pugh (CTP) ≤ 7]. Solo un único fármaco hepatotóxico (RIF o INH) en aquellos con disfunción hepática avanzada (CTP 8-10) y sin fármacos hepatotóxicos con disfunción hepática muy avanzada (CTP ≥ 11). Se debe seguir un protocolo estándar para el seguimiento de la hepatotoxicidad relacionada con la ATT y para las reglas de parada y de reintroducción del tratamiento en todos estos pacientes (16).

En 2013 Vidyasagar et al en su estudio de revisión señalan que el desarrollo de hepatotoxicidad idiosincrásica por fármacos antituberculosos es un proceso intrincado que involucra tanto eventos concurrentes como secuenciales que determinan el grado de daño hepático y su resolución. También mencionan que los avances recientes en farmacogenética prometen el desarrollo de algoritmos refinados que incluyen factores de riesgo de fármacos, huéspedes y ambientales que permitan una mejor adaptación de los medicamentos en función de estimaciones precisas de la relación riesgo-beneficio (17).

En 2014 Bader F et al compararon la eficacia de las guías de la British Thoracic Society y la American Thoracic Society para la reintroducción de la terapia antituberculosa después de una lesión hepática inducida por fármacos. Realizaron un estudio de intervención prospectivo aleatorizado, los pacientes fueron aleatorizados a uno de los dos grupos para recibir la reintroducción de la terapia antituberculosa según las pautas de la Sociedad Torácica Británica (Grupo I) o las de la Sociedad Torácica Estadounidense (Grupo II). Trabajaron con 325 pacientes. La frecuencia de recurrencia de daño hepático inducido por fármacos en el Grupo I fue 16 (9,8%) y en el Grupo II fue 18 (11,1%). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos ($p < 0,7$). Ellos concluyen que no hubo diferencias significativas entre las dos pautas principales (18).

En 2014 Jennifer D et al realizaron una revisión sistemática de la literatura para determinar si la edad avanzada era un factor de riesgo de hepatotoxicidad resultante del tratamiento con medicamentos de primera línea utilizados para tratar la tuberculosis activa (TB) y latente (LTBI). Treinta y ocho estudios (40 034 participantes; 1208 casos de hepatotoxicidad) cumplieron con los criterios de selección. Su análisis reveló que los pacientes mayores de 60 años tenían un riesgo significativamente mayor de hepatotoxicidad. (19).

En 2015 Cecilia T et al para determinar la incidencia y factores de riesgo para la recurrencia de TB-DILI con diferentes esquemas de retratamiento de terapia antituberculosa, realizaron una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes tratados por TB-DILI entre 2005 y 2013 en el Hospital King Edward VIII en Durban, Sudáfrica. 1016 historias clínicas se revisaron y se identificaron 53 individuos con TB-DILI (48 coinfectados por VIH). Cuarenta y dos sujetos fueron reexpuestos (30 reexposiciones de régimen concomitante y 12 reexposiciones paso a paso). Se notaron: 5 (12%) casos de TB-DILI recurrente. Las recurrencias no se asociaron con el método de reexposición. Ellos concluyen que el método de reexposición no pareció afectar el riesgo de recurrencia. (20).

En 2016 Qin S et al realizaron un estudio de cohorte prospectivo. En 938 pacientes en Shanghái desde marzo de 2011 hasta septiembre de 2012. Los pacientes fueron seguidos hasta febrero de 2014. Se utilizaron análisis de regresión logística univariados y multivariados para determinar los factores de riesgo de TB-DILI. Ellos encontraron que los portadores de antígeno de superficie de hepatitis B/antígeno e de hepatitis B positivos, lupus eritematoso sistémico, albúmina ≤ 25 g/L y alcoholismo crónico fueron factores de riesgo independientes para TB-DILI. De los 121 casos con TB-DILI (tasa de incidencia del 12,9%), 84 (69,4%) utilizaron terapia antituberculosa modificada tras la recuperación de la función hepática (21).

En 2017 Abbara A et al realizaron un estudio para describir el daño hepático inducida por fármacos (DILI) secundaria al tratamiento antituberculoso (ATT) en un gran centro de tuberculosis (TB) en Londres. Encontraron 105 (6,9%) casos de DILI asociado a ATT entre 1529 pacientes diagnosticados con TB activa entre abril de 2010 y mayo de 2014. Los factores de riesgo para DILI fueron: bajo peso del paciente, coinfección por VIH-1, fosfatasa alcalina basal más alta, y el consumo de alcohol. La mitad (53%) de los casos ocurrieron dentro de las 2 semanas posteriores al inicio del ATT y el 87,6% ocurrieron dentro de las 8 semanas. Cinco (4,8%) de siete muertes fueron producidas por DILI. Concluyen que los pacientes con ATT deberían considerarse para la monitorización hepática universal, especialmente en las primeras 8 semanas de tratamiento (22).

Meena et al, en 2017 realizaron un estudio para ver el mejor régimen de reintroducción en pacientes con DILI por antituberculosos. El ensayo se realizó en 32 pacientes de tuberculosis extrapulmonar que desarrollaron DILI divididos en tres grupos. En el grupo 1, se administró isoniazida (INH) y rifampicina (RIF) desde el día 1. En el grupo 2, se administró RIF desde el día 1 e INH desde el día 8. En el grupo 3, se administró INH desde el día 1 y RIF desde el día 8. Se añadió pirazinamida cuando se toleraron los regímenes anteriores. Se encontró que el 21 % de los pacientes tuvieron recurrencia de DILI y la mayoría de los pacientes toleraron la reintroducción de los medicamentos. La tasa de éxito del grupo 1 resultó ser del 60%, del 72,72% en el grupo 2 y del 100% en el grupo 3. Ellos concluyen que la tasa de recurrencia de la hepatotoxicidad fue estadísticamente insignificante entre los tres grupos ($p > 0,05$) y, por lo tanto, los tres fármacos hepatotóxicos pueden reintroducirse de manera segura en pacientes que desarrollan DILI (23).

En 2020 Hariom S et al en Reino Unido realizaron un metaanálisis para comparar el riesgo de hepatotoxicidad entre varios regímenes de reintroducción de la terapia antituberculosa en pacientes con DILI. Cuatro estudios aleatorizados con 577 pacientes fueron elegibles para el análisis. Ellos encontraron que el régimen incremental pareció tener un menor riesgo de hepatitis (odds ratio [OR] 0,24; 95 % IC: 0,017 - 1,2) al igual que el régimen secuencial (OR 0,33; 95 % IC 0,033 - 1,7). Ellos concluyen que el régimen secuencial e incremental puede ser mejor que el régimen concomitante para reducir el riesgo de hepatitis, aunque no alcanzaron significación estadística (24).

En 2021 Benjamin P et al para poder describir el valor predictivo de las pruebas hepáticas (LT) antes del tratamiento y 2 semanas después del inicio de ATT para la detección de TB-DILI. Realizaron un estudio analítico prospectivo en el que los pacientes que iniciaron ATT fueron monitoreados con LT de rutina antes del tratamiento y después de 2

semanas. Ellos encontraron que, de los 1247 pacientes, se diagnosticaron 103 casos (8,3%) de DILI asociado a terapia antituberculosa, 60 casos (58,3%) de TB-DILI ocurrieron después de 2 semanas. El riesgo de TB-DILI tardío fue de 2,1 veces mayor por cada incremento de 30 U/L en gradiente de ALT a las 2 semanas (OR 2,06 IC 95% 1,52-2,76 p<0,001). Ellos concluyen que los LT de rutina de 2 semanas capturan TB-DILI temprana y pueden ser valiosos para predecir TB-DILI tardía en pacientes con tratamiento antituberculoso (25).

Muhammed S et al en 2022 realizaron un ensayo controlado aleatorizado para evaluar reexposición a la terapia antituberculosa después de DILI en un entorno de alta prevalencia de VIH. Setenta y nueve participantes fueron reexpuestos, 86% eran seropositivos, de los cuales 34 (50%) estaban en terapia antirretroviral. Catorce participantes tuvieron reexposición, recurrió DILI(18%), esto se asoció con la reexposición a pirazinamida. Ellos concluyen que la reexposición tuvo éxito en la mayoría de su cohorte y que se debe considerar cuidadosamente la reexposición a pirazinamida (26).

2.2 BASES TEORICAS

DAÑO HEPATICO INDUCIDO POR FARMACOS (DILI)

El DILI es una reacción adversa medicamentosa, caracterizada por el aumento de fosfatasa alcalina, bilirrubinas y TGP, ya estos exámenes de laboratorio en ciertos niveles evidencian daño específico de hígado. Se divide en: intrínseco (o directo) e idiosincrático. El DILI intrínseco generalmente está relacionado con la dosis y ocurre en una gran proporción de individuos expuestos a la droga (predecible) y el inicio es dentro de un lapso de tiempo corto (horas a días). El DILI idiosincrático generalmente no está relacionado con la dosis, ocurre solo en una pequeña proporción de individuos expuestos (impredicible) y exhibe una latencia variable hasta el inicio de días a semanas. El DILI ocasionado por los fármacos antituberculosos es del tipo idiosincrático. Para su diagnóstico se tienen que cumplir con elevación de fosfatasa alcalina, TGP, bilirrubinas y la escala CIOMS/RUCAM tiene que evidenciar la causalidad de daño hepático por los fármacos (27).

FACTORES DE RIESGO DE DILI

Entre los factores de riesgo para desarrollo de DILI, se mencionan: mayor edad, se señala que a partir de 55 años el riesgo se hace más evidente; sexo mujer, consumo de alcohol, hepatopatía crónica previa (27).

DILI POR FARMACOS ANTITUBERCULOSOS

Del esquema de primera línea de terapia antituberculosa, 3 fármacos son hepatotóxicos: isoniazida, rifampicina y pirazinamida. De los cuales isoniazida y pirazinamida están más asociados a un patrón hepatocelular y rifampicina está asociado a patrón colestásico. Una vez diagnosticado el DILI por antituberculosos se debe suspender el tratamiento y esperar que normalice la función hepática y desaparezcan las manifestaciones clínicas para la reintroducción del tratamiento. Dependiendo del grado de severidad se podrá intentar reintroducir la terapia antituberculosa, en un DILI leve a moderada se podría intentar esto, más no en el severo (28).

REINTRODUCCIÓN DE TERAPIA ANTITUBERCULOSA DESPUÉS DE UN DILI

Varios protocolos han sido diseñados por diferentes sociedades para reintroducir medicamentos antituberculosos, cada uno con sus propias ventajas y desventajas. Los dos enfoques amplios incluyen la introducción concomitante o la introducción escalonada de los fármacos. Una introducción escalonada puede ser secuencial o incremental. El régimen "incremental", es recomendado por la Sociedad Torácica Británica. El régimen "secuencial" es recomendado por la American Thoracic Society, No hay consenso sobre cuál fármaco debe iniciarse primero ni sobre que esquema es mejor significativamente en cuanto a recurrencia de DILI (24).

2.3 DEFINICIÓN DE TÉMINOS BÁSICOS

Tuberculosis Sensible

Es la tuberculosis en la cual se logra evidenciar sensibilidad a todos los fármacos de primera línea mediante pruebas de sensibilidad convencional (29).

DILI

Daño hepático por fármacos antituberculosos en este estudio. Diagnosticada por un valor de fosfatasa alcalina de más de 2 veces de su valor normal superior y/o TGP más de 5 veces de su valor normal superior y/o TGP más de 3 veces de su valor normal superior aunado con bilirrubinas totales más de 2 veces de su valor normal; y con una escala CIOMS/RUCAM que evidencia la causalidad de daño hepático (27).

DILI leve

Tipo de DILI según la severidad, de acuerdo con el International DILI Expert Working Group es el DILI que cumple con su criterio diagnóstico de DILI y con bilirrubina total menor a dos veces de su valor superior normal y que no cumple criterio de DILI moderado, ni severo, ni fatal (27).

DILI moderado

Tipo de DILI según la severidad, de acuerdo con el International DILI Expert Working Group es el DILI que cumple con su criterio diagnóstico de DILI y con bilirrubina total mayor o igual a dos veces de su valor superior normal o con hepatitis sintomática y que no cumple criterio de DILI moderado, ni severo, ni fatal (27).

Régimen de reintroducción antituberculoso concomitante

En este tipo de régimen los tres medicamentos hepatotóxicos (isoniazida, rifampicina y pirazinamida) son introducido simultáneamente en dosis completas (24).

Régimen de reintroducción antituberculoso escalonada secuencial

En el régimen "secuencial", según lo recomendado por la American Thoracic Society, se introduce un fármaco a la vez, en dosis completa, seguido del siguiente fármaco en dosis completa (24).

Régimen de reintroducción antituberculoso escalonada incremental

En el régimen "incremental", según lo recomendado por la Sociedad Torácica Británica, un fármaco es introducido a la vez, a la mitad de la dosis normal. Se aumenta a la dosis máxima después tres días. El siguiente fármaco se añade el día ocho a la mitad de la dosis normal y así sucesivamente (24).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Hipótesis

H1: Si existe diferencia en cuanto a recurrencia de daño hepático inducido por fármacos entre distintos regímenes de reintroducción de terapia antituberculosa en pacientes hospitalizados con tuberculosis en el hospital María Auxiliadora

H0: No existe diferencia en cuanto a recurrencia de daño hepático inducido por fármacos entre distintos regímenes de reintroducción de terapia antituberculosa en pacientes hospitalizados con tuberculosis en el hospital María Auxiliadora

3.2 Variables y su definición operacional

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Régimen de reintroducción de terapia antituberculosa (variable independiente)	Forma en la que se vuelve a dar al paciente el régimen antituberculoso en cuanto a dosis y número de fármacos por día	Cualitativa	Dosis y número de fármacos por día	Nominal	Régimen de reintroducción concomitante de terapia antituberculosa. Régimen de reintroducción escalonada incremental de terapia antituberculosa Régimen de reintroducción escalonada	Indicaciones médicas de Historia clínica

					secuencial de terapia antituberculosa	
DILI (variable dependiente)	Daño hepático inducida por fármacos	Cualitativa	Valor de TGP, Fosfatasa alcalina y bilirrubinas	Nominal	Si recurrencia de DILI No recurrencia de DILI	Valores de laboratorio en historia clínica
Edad (variable interviniente)	Tiempo de vida	Cuantitativa	Años	Razón	Pacientes menores de 18 años Paciente de 18 años a 55 años Pacientes mayores de 55 años	Corroboración con fecha de nacimiento consignado en DNI
Sexo (variable interviniente)	Condición orgánica, masculina o femenina	Cualitativa	Tipo de sexo	Nominal	Masculino Femenino	Corroboración con sexo consignado en DNI
Gestación actual (variable interviniente)	Tiempo que pasa desde la implantación en el útero del óvulo fecundado hasta el parto	Cualitativa	Edad gestacional	Nominal	Presencia de gestación actual No presencia de gestación actual	Diagnósticos consignados en historia clínica
Hepatopatía previa (variable interviniente)	Diagnóstico de alguna enfermedad hepática previa al estudio	Cualitativa	Perfil hepático, imágenes hepáticas	Nominal	Presencia de hepatopatía previa No presencia de	Diagnósticos consignados en historia clínica

					hepatopatía previa	
--	--	--	--	--	-----------------------	--

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

Es un enfoque cuantitativo y un estudio experimental.

El diseño específico será un cuasiexperimental con evaluación pre y evaluación post.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Todos los pacientes adultos que desarrollaron daño hepático inducido por fármacos antituberculoso.

Población de estudio

Pacientes adultos que desarrollaron daño hepático inducido por fármacos antituberculoso proveniente del sur de Lima y sur del Perú durante los años 2024 y 2025.

Criterios de inclusión

- Diagnóstico de tuberculosis sensible de cualquier órgano.
- Diagnóstico de daño hepático inducido por fármaco antituberculoso leve o moderado.
- Pacientes hospitalizados en el área de CENEX del hospital María Auxiliadora durante los años 2024 - 2025

Criterios de exclusión

- Pacientes pediátricos.

- Pacientes gestantes
- Pacientes mayores de 55 años.
- Pacientes con hepatopatía diagnosticada antes del tratamiento antituberculoso.

Tamaño de la muestra

Toda la población en estudio, es decir, todos los pacientes adultos que desarrollaron daño hepático inducido por fármacos antituberculoso proveniente del sur de Lima y sur del Perú durante los años 2024 y 2025.

Muestreo

Muestreo no probabilístico por conveniencia. Se tomarán todos los pacientes que se hospitalizaron en Cenex durante los años 2024 y 2025 en concordancia con los criterios de inclusión y exclusión.

Los pacientes que ingresen al estudio serán asignados a los diferentes régimen de retratamiento antituberculoso de la siguiente manera: al primer paciente se le asignará el régimen de reintroducción concomitante de terapia antituberculosa, al segundo paciente se le asignará el régimen de reintroducción escalonada incremental de terapia antituberculosa y al tercer paciente se le asignará el régimen de reintroducción escalonada secuencial de terapia antituberculosa y así sucesivamente se repetirá dicho ciclo en ese orden.

4.3 Técnicas de recolección de datos

Los datos durante el tiempo de seguimiento serán recolectados de las historias clínicas de los pacientes mediante la ficha de recolección de datos de seguimiento e identificación de daño hepático inducido por fármacos antituberculosos, será validada por opinión de expertos, la cual contendrá que tipo de régimen de retratamiento antituberculoso se dio al paciente y los criterios diagnósticos de recurrencia de DILI.

Todos los pacientes con diagnóstico de tuberculosis de cualquier órgano requiriendo hospitalización en el hospital María Auxiliadora que desarrollaron DILI leve o moderado por el tratamiento antituberculoso durante los años 2024 y 2025, una vez que no tengan manifestaciones clínicas de DILI y que tengan normalización en sus valores laboratoriales de perfil hepático se les seguirá por un periodo de 3 meses después de

dar un régimen de retratamiento antituberculoso. Se evaluará la recurrencia de DILI y la progresión del tratamiento con perfil hepático semanal durante los tres meses de seguimiento.

Instrumentos de recolección y medición de variables

El tipo de régimen de reintroducción de terapia antituberculosa será consignado en la ficha de recolección de datos. El perfil hepático será tomado por personal de laboratorio del hospital María Auxiliadora. Si el paciente es dado de alta se hará seguimiento por consultorio externo de neumología. El diagnóstico de recurrencia de DILI se hará en base a los exámenes de laboratorio, tomando en cuenta fosfatasa alcalina, bilirrubinas totales y TGP; y la escala CIOMS/RUCAM, los cuales serán consignados en la ficha de recolección de datos.

4.4 Procesamiento y análisis de datos.

Para el análisis descriptivo de las variables se calcularán las frecuencias absolutas y las frecuencias relativas.

Para la estadística inferencial se calculará el riesgo relativo de recurrencia de daño hepático inducido por fármaco entre los distintos regímenes de reintroducción de terapia antituberculosa. Para comparar el riesgo de recurrencia de dicho daño hepático entre los regímenes de reintroducción de terapia antituberculosa se usará la prueba estadística chi cuadrado de cohorte.

Se utilizará el programa estadístico SPSS en su versión 26.0 para realizar los cálculos estadísticos.

4.5 Aspectos éticos

Los pacientes que serán seguidos durante el tiempo del estudio firmarán consentimiento informado permitiendo su participación en el estudio. Se declara no tener conflicto de intereses. Se obtendrá el permiso del hospital María Auxiliadora y del área de Genex para la recolección de datos de las historias clínicas de los pacientes durante el tiempo de seguimiento del estudio.

Se asegurará la privacidad de los sujetos y la confidencialidad de los datos. El presente proyecto será aprobado por los comités de ética de la Universidad San Martín de Porres y del Hospital María Auxiliadora.

CRONOGRAMA

FASES	MESES 2024-2025						
	6/24	7/24 a 12/24	1/25 a 4/25	5/25 a 8/25	9/25 a 10/25	11/5	12/25
Aprobación del proyecto de investigación	x						
Recolección de datos		x	x	x	x		
Procesamiento y análisis de datos						x	
Elaboración del informe							x

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	200.00
Internet	300.00
Impresiones	200.00
Logística	700.00
Traslados	500.00
TOTAL	1900.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. [Internet] 2020. Extraído el 5 de Junio del 2022. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>
2. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas. Informe regional. [Internet] 2020. Extraído el 5 de junio del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275324479>.
3. Abbara A, Chitty S, Roe JK, Ghani R, Collin SM, Ritchie A, et al. Drug-induced liver injury from antituberculous treatment: a retrospective study from a large TB centre in the UK. *BMC infectious diseases*. 17(1), 231. [Internet] 2017. Extraído el 6 de junio del 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5366108/>
4. Gülbay BE, Gürkan OU, Yildiz OA, Onen ZP, Erkeköl FO. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respir Med*; 100: 183. [Internet] 2006. Extraído el 5 de mayo del 2022. Disponible en: <https://www.resmedjournal.com/action/showPdf?pii=S0954-6111%2806%2900045-X>
5. J P Castagnino. Reacciones adversas de los medicamentos antituberculosos. Asociación Latinoamericana de Tórax-ULASTER. [Internet] 2007. Extraído el 5 de mayo del 2022.
6. Farga C, Caminero L. Tuberculosis. 3 ed. Mediterráneo. Santiago; 2011.
7. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations. *Thorax*. 53(7), 536-48 [Internet] 1998. Extraído el 10 de mayo del 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1745276/pdf/v053p00536.pdf>
8. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, Peloquin CA, Gordin FM, Nunes D, Strader DB, Bernardo J. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 174 (8), 935-52. [Internet] 2006. Extraído el 10 de mayo del 2022. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/epdf/10.1164/rccm.200510-1666ST?role=tab>

9. Singh J, Garg PK, Tandon RK. Hepatotoxicity due to antituberculosis therapy. Clinical profile and reintroduction of therapy. *J Clin Gastroenterol.* 22(3), 211-4. [Internet] 1996. Extraído el 24 de junio del 2022. Disponible en: https://journals.lww.com/jcge/abstract/1996/04000/hepatotoxicity_due_to_antituberculosis_therapy_.12.aspx
10. Tahaog L. The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 5 (1): 65-69. [Internet] 2001. Extraído el 24 de junio del 2022. Disponible en: <https://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2001/00000005/00000001/art00010;jsessionid=1hpo0durr1g2m.x-ic-live-01>
11. Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, Self TH. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest.* 128(1), 116–23 [Internet] 2005. Extraído el 30 de junio del 2022. Disponible en: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)37935-6/abstract](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)37935-6/abstract)
12. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Tam CM. Standard anti-tuberculosis treatment and hepatotoxicity: do dosing schedules matter? *Eur Respir J.* 29(2), 347-51. [Internet] 2007. Extraído el 30 de junio del 2022. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/29/2/347.full.pdf>
13. Sharma SK, Singla R, Sarda P, Mohan A, Makharia G, Jayaswal A, Sreenivas V, Singh S. Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs after development of antituberculosis treatment–induced hepatotoxicity. *Clinical Infectious Diseases.* 50(6), 833-9. [Internet] 2010. Extraído el 29 de junio del 2022. Disponible en: <https://watermark.silverchair.com/50-6-833.pdf?>
14. Devarbhavi H. Antituberculous drug-induced liver injury: current perspective. *Trop Gastroenterol* 32(3):167-74. [Internet] 2011. Extraído el 23 de mayo del 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22332331/>
15. Ikegame S, Wakamatsu K, Fujita M, Nakanishi Y, Kajiki A. A case of isoniazid-induced liver injury diagnosed by use of the DLST, and successful reintroduction of isoniazid for pleural tuberculosis. *J Infect Chemother* 17(4):530-3. [Internet]

2011. Extraído el 22 de mayo del 2022. Disponible en: [https://www.jiac-j.com/article/S1341-321X\(11\)70474-3/abstract#secsect0015](https://www.jiac-j.com/article/S1341-321X(11)70474-3/abstract#secsect0015)
16. Dhiman RK, Saraswat VA, Rajekar H, Reddy C, Chawla YK. A guide to the management of tuberculosis in patients with chronic liver disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2(3), 260-70. [Internet] 2012. Extraído el 24 de junio del 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3940527/pdf/main.pdf>
17. Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *J Clin Exp Hepatol Mar;*3(1):37-49. [Internet] 2013. Extraído el 8 de junio del 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3940184/pdf/main.pdf>
18. Zuberi BF, Zuberi FF, Bader N, Alvi H, Salahuddin J. Comparison of British Thoracic Society and American Thoracic Society reintroduction guidelines for antituberculous therapy induced liver injury. *J Pak Med Assoc.* 64 (8), 896–9. [Internet] 2014. Extraído el 8 de junio del 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25252514/>
19. Hosford JD, von Fricken ME, Lauzardo M, Chang M, Dai Y, Lyon JA, Shuster J, Fennelly KP. Hepatotoxicity from antituberculous therapy in the elderly: a systematic review. *Tuberculosis (Edinb).* 95(2):112-22. [Internet] 2015. Extraído el 8 de junio del 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4640443/pdf/nihms725534.pdf>
20. Costiniuk CT, Gosnell BI, Manzini TC, Du Plessis CN, Moosa MY. Tuberculous Drug-induced Liver Injury and Treatment Re-challenge in Human Immunodeficiency Virus Co-infection. *J Glob Infect Dis* 7(4):151-6. [Internet] 2015. Extraído el 8 de junio del 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4693306/pdf/JGID-7-151.pdf>
21. Sun Q, Zhang Q, Gu J, Sun WW, Wang P, Bai C, Xiao HP, Sha W. Prevalence, risk factors, management, and treatment outcomes of first-line antituberculous drug-induced liver injury: a prospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Aug;25(8):908-17. [Internet] 2016. Extraído el 9 de junio del 2022. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pds.3988>

22. Abbara A, Chitty S, Roe JK, Ghani R, Collin SM, Ritchie A, et al. Drug-induced liver injury from antituberculous treatment: a retrospective study from a large TB centre in the UK. *BMC infectious diseases* 17(1), 231 [Internet] 2017. Extraído el 8 de junio del 2022. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5366108/pdf/12879_2017_Article_2330.pdf
23. Meena A, Daga MK, Kar P. Reintroduction regimens in anti-tubercular therapy-induced hepatitis in extra-pulmonary tuberculosis patients – A pilot study. *Indian Journal of Medical Specialities*. 8(1), 13–6. [Internet] 2017. Extraído el 9 de junio del 2022. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/309626165_Reintroduction_regimens_in_antitubercular_therapy-induced_hepatitis_in_extra-pulmonary_tuberculosis_patients_-_A_pilot_study
24. Soni H, Kumar-M P, Mishra S, Bellam BL, Singh H, Mandavdhare HS, Medhi B, Dutta U, Sharma V. Risk of hepatitis with various reintroduction regimens of anti-tubercular therapy: a systematic review and network meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 18(2):171-179. [Internet] 2020. Extraído el 9 de junio del 2022. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2020.1714436?scroll=top&needAccess=true>
25. Patterson B, Abbara A, Collin S, Henderson M, Shehata M, Gorgui-Naguib H, Lynn W, Kon OM, John L. Predicting drug-induced liver injury from anti-tuberculous medications by early monitoring of liver tests. *J Infect*. 82(2):240-244. [Internet] 2021. Extraído el 7 de junio del 2022. Disponible en: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30728-3/abstract](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30728-3/abstract)
26. Moosa MS, Maartens G, Gunter H, Allie S, Chughlay MF, Setshedi M, Wasserman S, Stead DF, Cohen K. Rechallenge after anti-tuberculosis drug-induced liver injury in a high HIV prevalence cohort. *South Afr J HIV Med* 14;23(1):1376. [Internet] 2022. Extraído el 20 de junio del 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9257779/pdf/HIVMED-23-1376.pdf>

27. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* 70(6):1222-1261. [Internet] 2019. Extraído el 6 de junio del 2022. Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(19\)30129-1](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(19)30129-1)
28. Sociedad Peruana de Neumología. Manual de Manejo de Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos. 2017
29. Carrión-Torres Omar, Cazorla-Saravia Patrick, Torres Sales José William, Yhuri Carreazo Nilton, De La Cruz Armijo Frank Enrique. Características del diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar en pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2. *Rev. Perú. med. exp. salud pública* 32(4): 680-686. [Internet]. 2015. Extraído el 25 de mayo del 2024. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342015000400008

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>¿Cuál de los regímenes de reintroducción de terapia antituberculosa genera menos recurrencia de daño hepático inducido por fármacos en pacientes hospitalizados con tuberculosis en el hospital María Auxiliadora?</p>	<p>Objetivo general Determinar cuál régimen de reintroducción de terapia antituberculosa genera menos riesgo de recurrencia de daño hepático inducido por fármacos en pacientes hospitalizados con tuberculosis en el hospital María Auxiliadora.</p> <p>Objetivos específicos Identificar las características sociodemográficas de los pacientes que desarrollaron daño</p>	<p>H1: Si existe diferencia en cuanto a recurrencia de daño hepático inducido por fármacos entre distintos regímenes de reintroducción de terapia antituberculosa en pacientes hospitalizados con tuberculosis en el hospital María Auxiliadora</p> <p>H0: No existe diferencia en cuanto a recurrencia</p>	<p>Es un enfoque cuantitativo y un estudio experimental.</p> <p>El diseño específico será un cuasiexperimental con evaluación pre y evaluación post</p>	<p>La muestra será toda la población en estudio, es decir, todos los pacientes adultos que desarrollaron daño hepático inducido por fármacos antituberculoso proveniente del sur de Lima y sur del Perú durante los años 2024 y 2025.</p> <p>Para el análisis descriptivo de las variables se calcularán las frecuencias absolutas y las frecuencias relativas. Para la estadística inferencial se calculará el riesgo relativo de recurrencia de daño hepático</p>	<p>Ficha de recolección de datos</p>

	<p>hepático inducido por fármacos antituberculosos en el hospital María Auxiliadora. Identificar a los pacientes según régimen de reintroducción de terapia antituberculo sa. Identificar a los pacientes con diagnóstico de daño hepático inducido por fármacos antituberculosos. Identificar la recurrencia de daño hepático inducido por fármacos según régimen de reintroducción de terapia antituberculo sa. Comparar recurrencia de daño hepático inducido por fármacos según régimen de</p>	<p>a de daño hepático inducido por fármacos entre distintos regímenes de reintroducción de terapia antituberculo sa en pacientes hospitalizados con tuberculos is en el hospital María Auxiliador a</p>		<p>inducido por fármaco entre los distintos regímenes de reintroducción de terapia antituberculo sa. Para comparar el riesgo de recurrencia de dicho daño hepático entre los regímenes de reintroducción de terapia antituberculo sa se usará la prueba estadística chi cuadrado de cohorte. Se utilizará el programa estadístico SPSS en su versión 26.0 para realizar los cálculos estadísticos.</p>	
--	--	---	--	--	--

	reintroducción de terapia antituberculosa.				
--	--	--	--	--	--

3. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PARTICIPANTES

El propósito de este documento es informar a los participantes del presente estudio sobre su naturaleza, así como del rol que tienen en ella.

Esta investigación la realiza Irvin Michael Paredes Vicuña, alumno de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres. El objetivo de este estudio es saber que esquema de retratamiento antituberculoso se asocia con menor recurrencia de daño hepático inducido por fármaco. Si usted accede a participar, se le pedirá responder ciertas preguntas necesarias para el estudio y autorizará tomar un régimen de reintroducción de terapia antituberculosa y la recolección de datos de su historia clínica, el periodo de seguimiento será de 3 meses. Su participación será voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se podrá utilizar para otros objetivos que no estén contemplados en este estudio.

Todo paciente que desarrolla un daño hepático inducido por fármaco debe tomar un esquema de reintroducción de terapia antituberculosa, por lo que en este estudio no se están probando nuevos fármacos, se está intentando averiguar cómo se dan esos fármacos para que el riesgo de recurrencia de daño hepático sea lo mínimo posible. Por lo que el riesgo que correrá al tomar los fármacos será el mismo si no participase en dicha investigación, se mencionó anteriormente que siempre todo paciente con daño hepático inducido por fármaco debe tratarse al final de la normalización del perfil hepático. Dichos riesgos son: recurrencia de daño hepático inducido por fármaco, otros tipos de reacciones alérgicas, y las otras reacciones adversas de dichos fármacos.

Si tiene alguna duda sobre cualquier aspecto de esta investigación, usted es libre de formular las preguntas que usted crea necesarias. Además, puede decidir salir de este estudio en cualquier momento. Si se sintiera incómodo, frente a alguna de las preguntas, puede ponerlo en conocimiento de la persona a cargo del estudio y abstenerse de responder.

Muchas gracias por su participación.

Yo, _____
doy mi autorización para participar en la investigación y tengo conocimiento de que mi participación es enteramente voluntaria.

He recibido información en forma verbal sobre el estudio y he tenido la oportunidad de discutir sobre este y hacer preguntas.

Entiendo que puedo decidir salir de este estudio en cualquier momento, sin que esto signifique algún perjuicio para mí.

Estoy informado de que me darán una copia de este formulario de consentimiento y que puedo pedir información sobre los resultados de esta investigación cuando esta haya finalizada. Para ello, puedo comunicarme con
Dentro de los beneficios está el aporte al desarrollo de la investigación, la cual favorecerá al conocimiento científico.

Nombre completo del participante

Firma

Fecha

Nombre del investigador

Firma

Fecha