

UNIVERSIDAD EVANGÉLICA BOLIVIANA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA



MODALIDAD DE GRADUACIÓN

TESIS

**INCIDENCIA DE DAÑO HEPÁTICO POR TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO
ASOCIADO A FACTORES DE RIESGO MEDIANTE PRUEBAS BIOQUÍMICAS EN
PACIENTES DEL CENTRO DE SALUD LAS AMÉRICAS JUNIO A DICIEMBRE
GESTION 2019**

PROFESIONAL GUÍA:

DRA. SILVIA TITY COÍMBRA ARAUZ

POSTULANTE:

JHOSEP YASMIN CONDORI ATTO

**PREVIA OPCIÓN DEL TÍTULO DE LICENCIATURA
EN BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

SANTA CRUZ DE LA SIERRA - BOLIVIA

GESTIÓN 2020

Tribunal Calificador Externo
Colegio de Bioquímica y Farmacia
Santa Cruz de la Sierra

Tribunal Calificador Externo
U.A.G.R.M.

Tribunal Calificador Externó
U.A.G.R

Tribunal Calificador Interno
U.E.B

Tribunal Calificador Interno
U.E.B

Jefe de Carrera
Bioquímica y Farmacia
U.E.B.

AGRADECIMIENTO

A DIOS, por Bendecir mi vida, por mostrarme constantemente su respaldo y amor. Gracias por darme salud y fortaleza para continuar en todo momento y por ayudar a cumplir mis sueños y anhelos.

A mis padres, quienes a lo largo de mi vida han velado por mi bienestar y educación siendo mi apoyo en todo momento que me ayudo para finalizar mi mayor anhelo y uno de mis sueños más deseados

A la Universidad Evangélica Boliviana por albergarme en sus aulas y por las enseñanzas impartidas durante mi formación académica.

A mi asesora de tesis Dra. Silvia Tity Coímbra Arauz por haber confiado en mi persona, por su paciencia y dirección de este trabajo.

Al Centro de salud Las Américas y al Centro de salud Sante Sud por permitirme realizar las prácticas profesionales para la realización de la presente tesis.

DEDICATORIA

A Dios por haberme dado la sabiduría y el entendimiento para poder llegar al final de mi carrera.

A mis padres, Armando Condori y Margarita Atto por creer en mí y por hacer de mí una mejor persona, dándome ejemplos dignos de superación y entrega, porque en gran parte gracias a ustedes, hoy puedo ver alcanzado mi meta.

A mis suegros Alfredo Espinoza y Sonia Encalada por el apoyo incondicional que siempre me brindaron.

A mi esposo Divar Espinoza por ser parte importante en el logro de mis metas profesionales, por brindarme su amor y comprensión, por ser una parte fundamental e importante en mi vida.

A mis hermanos Abigail, Cristian y Avril que con sus ocurrencias y apoyo me dieron ánimos en momentos determinados para seguir y llevar a cabo mis objetivos y metas.

A mi amada hija Briana por ser mi pilar fundamental y motivación de mi vida, Has sido mi motor para seguir aun cuando sentía ya no poder es a ti a quien va dedicado este trabajo.

INDICE

1	INTRODUCCIÓN.....	1
2	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
2.1	DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA.....	4
2.1.1	Delimitación Temporal.....	4
2.1.2	Delimitación Espacial	4
2.1.3	Delimitación Sustancial	4
3	PREGUNTA PROBLEMA.....	5
4	JUSTIFICACIÓN	6
4.1	JUSTIFICACIÓN CIENTÍFICA	6
4.2	JUSTIFICACIÓN SOCIAL.....	6
4.3	JUSTIFICACIÓN PROFESIONAL	6
5	OBJETIVOS	7
5.1	OBJETIVO GENERAL	7
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICO	7
6	MARCO TEÓRICO.....	8
6.1	ANTECEDENTES.....	8
6.2	BASES TEÓRICAS.....	9
6.2.1	Características de Mycobacterium tuberculosis	10
6.2.2	Síntomas	12

6.2.3	Diagnóstico.....	12
6.2.4	Medicamentos esenciales en el tratamiento de la tuberculosis	14
6.2.6	Reacción adversa a fármacos antituberculosos (RAFA)	24
6.2.7	Diagnóstico y patrones de toxicidad hepática	24
6.2.8	Criterios de reinstauración del tratamiento y desensibilización	28
6.2.9	Transaminasas.....	29
6.2.10	Bilirrubina (directo-indirecto-total).....	31
6.2.11	Método para la determinación de transaminasas.....	32
6.3	MARCO CONCEPTUAL	33
7	HIPOTESIS	34
8	VARIABLES.....	35
8.1	VARIABLE DEPENDIENTE	35
8.2	VARIABLE INDEPENDIENTE	35
8.3	OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.....	35
9	CRITERIOS DE INCLUSION.....	36
10	DISEÑO METODOLÓGICO	37
10.1	TIPO DE ESTUDIO	37
10.2	UNIVERSO Y MUESTRA.....	37
10.2.1	Universo	37
10.2.2	Tipo de muestreo	37

10.2.3 Muestra	37
10.2.4 Procedimiento	38
10.3 INSTRUMENTOS	39
Equipos requeridos	39
10.4 MATERIALES.....	39
10.5 INSTRUMENTO DE CAPTURA DE DATOS	40
11 RESULTADOS	41
11.1 DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS	41
11.2 ANAMNESIS NUTRICIONAL	44
11.3 PERFIL HEPÁTICO.....	52
11.4 RELACIÓN DEL PERFIL HEPÁTICO CON LOS FACTORES DE RIESGO.....	54
12 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	60
14 CONCLUSIONES.....	61
15 RECOMENDACIÓN	62
16 BIBLIOGRAFÍA.....	63

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Distribución según grupo etario de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.....	41
Tabla 2.- Distribución según género de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas,2019.....	42
Tabla 3.- Distribución según grupo etario- género de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas,2019.	43
Tabla 4.- Distribución según Estado Nutricional de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.	44
Tabla 5.- Distribución según calificación del régimen alimenticio de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud Las Américas, 2019.	45
Tabla 6.- Distribucion según comidas principales del día de pacientes del Centro de Salud Las Américas, 2019.	46
Tabla 7.- Distribución según incidencia de consumo de alcohol de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.	47
Tabla 8.- Distribución según el tipo de bebida alcohólica de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.	48
Tabla 9.- Distribución según el tratamiento médico que reciben pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.	49
Tabla 10.- Distribución según las reacciones adversas al tratamiento de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.	50
Tabla 11.- Distribución según el tipo de reacción adversa de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.	51

Tabla 12.- Distribución del Perfil hepático "Transaminasas GOT, GPT y BILIRRUBINA total " inicio del tratamiento farmacológico de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.	52
Tabla 13.- Distribución del Perfil hepático "Transaminasas GOT, GPT y BILIRRUBINA total " durante el tratamiento farmacológico de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.	53
Tabla 14.- Distribución del "Perfil hepático y su relación con el Grupo etario y género" de pacientes del Centro de Salud las Américas, 2019.	54
Tabla 15.- Distribución del " Perfil Hepático y su relación con el Estado Nutricional" de pacientes del Centro de Salud las Américas, 2019.	55
Tabla 16.-Distribución del "Perfil hepático y su relación con los alimentos y el consumo de alcohol" de pacientes del Centro de Salud las Américas, 2019.	56
Tabla 17.-Distribución del "Perfil hepático y su relación con la medicación" de pacientes del Centro de Salud las Américas, 2019.	57
Tabla 18.- Distribución del "Perfil hepático y su relación con el estado nutricional (Bajo peso) según género y grupo etario" de pacientes del Centro de Salud las Américas, 2019.	58
Tabla 19.-Distribución del "Daño hepático y su relación con el tipo de medicación, según género y grupo etario" de pacientes del Centro de Salud las Américas, 2019.	59

ÍNDICE DE GRAFICOS

Gráfico 1.-Distribución según grupo etario de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.....	41
Gráfico 2.- Distribución según género de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas,2019.....	42
Grafico 3.- Distribución según grupo etario - género de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas,2019.	43
Gráfico 4.- Distribución según Estado Nutricional de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.	44
Gráfico 5.- Distribución según calificación del régimen alimenticio de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.	45
Grafico 6.- Distribucion según comidas principales del dia de pacientes del Cento de Salud Las Américas, 2019.....	46
Gráfico 7.- Distribución según incidencia de consumo de alcohol de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.	47
Gráfico 8.- Distribución según el tipo de bebida alcohólica de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.	48
Gráfico 9.- Distribución según el tratamiento médico que reciben pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.	49
Gráfico 10.- Distribución según las reacciones adversas al tratamiento de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.	50
Gráfico 11.- Distribución según el tipo de reacción adversa de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.	51

Gráfico 12.- Distribución del Perfil hepático "Transaminasas GOT, GPT y BILIRRUBINA total " durante el tratamiento farmacológico de los pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.	53
Gráfico 13.-Distribución del "Perfil hepático y su relación con el Grupo etario y Sexo" de pacientes del Centro de Salud las Américas, 2019.	54
Gráfico 14.- Distribución del " Perfil Hepático y su relación con el Estado Nutricional" de pacientes del Centro de Salud las Américas, 2019.	55
Gráfico 15.-Distribución del "Perfil hepático y su relación con los alimentos y el consumo de alcohol" de pacientes del Centro de Salud las Américas, 2019.	56
Gráfico 16.- Distribución del "Perfil hepático y su relación con la medicación" de pacientes del Centro de Salud las Américas, 2019.	57
Gráfico 17.- Distribución del "Perfil hepático y su relación con el estado nutricional (Bajo peso) según género y grupo etario" de pacientes del Centro de Salud las Américas, 2019.	58
Gráfico 18.- Distribución del "Daño hepático y su relación con el tipo de medicación, según género y grupo etario" de pacientes del Centro de Salud las Américas, 2019.	59

INDICE DE ANEXOS

ANEXO 1.- Carta de solicitud para el desarrollo de la investigación.....	72
ANEXO 2.- Ubicacion geografica del Centro de Salud las Americas.	73
ANEXO 3.- Ubicacion geografica del laboratorio del Centro de Salud Sante Sud.	74
ANEXO 4.-Carta de consentimiento de pacientes	75
ANEXO 5.- Encuesta estructurada.....	76
ANEXO 6.-Tríptico informativo dirigido a pacientes con tuberculosis	77
ANEXO 7.- Afiches informativas utilizados en charlas a pacientes TB	79
ANEXO 8.- Piramide nutricional	80
ANEXO 9.- Clasificacion segun tipo de aliemntos.....	81
ANEXO 10.- Entrevista a pacientes	82
ANEXO 11.-Charla informativa a los pacientes.....	83
ANEXO 12.-Toma de muestra sanguínea.....	84
ANEXO 13.- Muestras sanguíneas de pacientes con tuberculosis durante el tratamiento farmacológico del Centro de Salud las Américas	85
ANEXO 14.- Procesamiento de muestras sanguíneas de pacientes con tuberculosis	86
ANEXO 15.-Kit de reactivo de aminotransferasa de aspartato GOT.....	87
ANEXO 16.-Kit de reactivo de aminotransferasa de alanina GPT	87
ANEXO 17.-Kit reactivo de bilirrubina	88
ANEXO 18.- Fármacos de primera línea para tuberculosis	89

ANEXO 19.- Entrega de resultados de laboratorio.....	90
ANEXO 20.- Salida del SPSS Bajo peso- Daño Hepatico	91
ANEXO 21.- Salida de SPSS Normal peso - Daño Hepático.....	92
ANEXO 22.- Salida SPSS Medicación con RIP - Daño Hepático.	93
ANEXO 23.- Salida de SPSS Medicación con RIPE - Daño Hepático.	94
ANEXO 24.- Salida de SPSS Medicación con RIP - Daño Hepático Género masculino- Adulto.....	95
ANEXO 25.- Salida de SPSS Medicación con RIPE - Daño Hepático Género masculino - Adulto.....	96
ANEXO 26.- Dosificación de tratamiento farmacológico para pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.	97
ANEXO 27.- Reacciones adversas clasificadas según medicamentos sospechosos	98

ABREVIATURAS

TB:	Tuberculosis.
TBP:	Tuberculosis pulmonar.
RAFA:	Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos.
MDR:	Drogomultiresistente.
IHID:	Injuria hepática inducida por drogas.
AST:	Aminotransferasa de Aspartato.
GOT:	Transaminasa glutámico-oxalacetica
ALT:	Aminotransferasa de Alanina
GPT:	Transaminasa glutámica pirúvico.
FA:	Fosfatasa alcalina
Z:	Pirazinamida.
H:	Isoniacida.
E:	Etambutol.
R:	Rifampicina.
OPS:	Organización Panamericana de la Salud.
DRESS:	Erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos.
RIP:	Rifampicina, Isoniacida, Pirazinamida.
RI:	Rifampicina, Isoniacida.
RIPE:	Rifampicina, Isoniacida, Pirazinamida, Etambutol.
IMC:	Índice de Masa Corporal.
DSL:	De Segunda Línea.
VIH:	Virus de la inmunodeficiencia humana
PPD:	Derivado proteico purificado
DNA:	Ácido desoxirribonucleico

- RNA:** Ácido ribonucleico
- OR:** Odds ratio (Razón de momios)
- RR:** Riesgo relativo
- PAC:** Persona afectada con tuberculosis
- PCR:** Reacción en cadena polimerasa
- FDA:** Food and Drug Administration (Administración de Medicamentos y Alimentos)

RESUMEN

El presente estudio prospectivo se realizó con pacientes del Centro de Salud Las Américas, en el laboratorio del Centro de Salud Sante Sud, donde se realizaron los análisis correspondientes durante los meses de Junio a Diciembre del 2019, se evaluó a treinta y tres pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, los cuales ingresaron al tratamiento farmacológico antituberculoso de Rifampicina, Isoniacida, Pirazinamida y Etambutol, con el propósito de determinar el grado del daño hepático a dicho tratamiento mediante pruebas bioquímicas (Transaminasas – Bilirrubina), con las cuales se determinó los niveles de enzimas hepáticas (GOT-GPT) y bilirrubina, al mismo tiempo se estableció una relación de dicho grado de daño hepático con factores de riesgo.

Durante el período del estudio, treinta y tres pacientes recibieron medicamentos anti-TB de los cuales cuatro pacientes desarrollaron reacciones adversas a nivel hepático, se observó elevaciones de transaminasas y bilirrubina, las cuales se relacionan con algunos factores de riesgo como ser la edad, género y estado de nutrición., A su vez se obtuvo datos mediante la razón de probabilidades “Odds Ratio”, con un intervalo de confianza al noventa y cinco por ciento.

Los factores de mayor prevalencia se encontró la asociación estadísticamente significativa entre el perfil hepático y su relación con el estado nutricional y con el tipo de fármaco, el género predisponente fue el género masculino los cuales presentaron un daño hepático, en el caso del grupo etario pueden presentar daño hepático tanto jóvenes como adultos., por otro lado, el consumo de alcohol no tiene una asociación estadísticamente significativa en el presente estudio.

Los resultados del trabajo fueron presentados al Centro de Salud las Américas, institución que derivó a los pacientes con reacciones adversas a fármacos antituberculoso (RAFA) a hospitales de segundo nivel para la realización de pruebas de desensibilización, las pruebas realizadas se remitieron al centro de origen los cuales presentaron los siguientes resultados que indican que los fármacos que más daño hepático generó fue Pirazinamida con nueve coma cero nueve por ciento, seguido por la rifampicina con tres coma cero tres por ciento.

1 INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad transmisible, de presencia mundial, en grado variable, en todos los países del mundo se presentan casos de tuberculosis y millones de personas mueren por su causa¹, afecta la calidad de vida de las personas, reduce su productividad e influye en el perfil de mortalidad no solo por la enfermedad ya mencionada sino por las reacciones adversas que puede producir su tratamiento farmacológico.²

La enfermedad es generada por diversas especies del género *Mycobacterium*, la bacteria representativa es *Mycobacterium tuberculosis* bacilo Gram positivo de alcohol acidorresistente, es transmitido de persona a persona a través de aerosoles infectados generados por el paciente que tiene la enfermedad.³ La incidencia de la enfermedad está relacionado con la mala nutrición, pobreza, hacinamiento conduciendo a un problema de salud pública, la duración del tratamiento, falta de adherencia terapéutica, recaídas, reinfección conduce a manifestar TB-MDR por lo que es importante su monitorización⁴

Bolivia es el tercer país de América en incidencia de tuberculosis y el sexto en carga de enfermedad por tener la tasa de incidencia de tuberculosis, en la gestión 2018 se reportó 7.762 personas enfermas con Tuberculosis (TB), los departamentos de La Paz, Cochabamba y Santa Cruz aportan con el 79% de los casos.

De acuerdo a los datos de la gestión 2018, el departamento de Santa Cruz reporta 3.240 casos de tuberculosis y 103 fallecidos. Por lo que en Bolivia la tuberculosis continúa siendo un problema de salud pública de gran magnitud donde se registraron también casos de reacciones adversas a fármacos antituberculosos un 16.1% de casos notificados de RAFA⁵

Múltiples investigaciones han estudiado los factores asociados a desencadenar la tuberculosis y una mala adherencia al tratamiento a lo largo de estos últimos años, entre ellos se han descrito como factores de riesgo la exposición al alcohol, desnutrición, obesidad.⁶

Entre las reacciones adversas más conocidos del tratamiento con fármacos antituberculosos se puede mencionar al daño hepático o hepatotoxicidad; donde existe

una elevación de aminotransferasas, aspartato, alanina (GOT y GPT), y de bilirrubina de al menos 3 veces su valor basal. Los esquemas antituberculosos incluyen fármacos potencialmente hepatotóxicos: isoniacida, pirazinamida, rifampicina y etambutol, esta última presenta un menor riesgo hepatotóxico que el resto de los fármacos, sin embargo, su combinación potencia aún más la aparición del daño hepático.

Los problemas a nivel hepático dependen del tipo de fármaco utilizado; así como las dosis, el tiempo de administración de los medicamentos, la edad, el estado nutricional y el consumo de alcohol.⁷

Debido a los problemas que produce este aspecto, han motivado la necesidad de investigar la incidencia de daño hepático por el tratamiento antituberculoso en pacientes con tuberculosis del Centro de Salud Las Américas, con el fin de tomar medidas preventivas promocionales y beneficiando así la salud de la población.

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La OMS estimó que en el 2018 hubo 10 millones de personas que enfermaron de tuberculosis (casos nuevos) y 1,5 millones murieron por esta enfermedad, entre ellos casos de TB-MDR y casos de reacciones adversas a fármacos antituberculosos.⁸

En la actualidad se encuentra con limitados datos detallados mundiales de reacciones adversas a fármacos antituberculosos asociado a factores de riesgo como la edad, el estado nutricional y consumo de alcohol entre otros.

En el ámbito internacional se realizó un estudio “Factores asociados con los efectos adversos de los medicamentos contra la tuberculosis” realizado en Perú Lima en el año 2011, tuvo como objetivo de reconocer la influencia de factores de riesgo respecto a la aparición de reacciones adversas a fármacos antituberculosos, este estudio se realizó durante el 2005 hasta el 2010 con 720 pacientes los cuales 145 pacientes presentaron reacciones adversas a los fármacos identificando los factores de riesgo como la edad avanzada, la malnutrición, el consumo de alcohol y el tiempo de tratamiento.⁹

En Bolivia se realizó un estudio de auditorías clínicas de reacciones adversas (OPS/OMS 2017) realizado por muestreo aleatorio de expedientes clínicos de pacientes con tuberculosis, tratados con medicación de primera línea en establecimientos de salud de primer nivel y hospitales de referencia en La Paz, Cochabamba y Santa Cruz, donde se registró un 10% de 395 pacientes que desarrollaron RAFA severa, el daño hepático fue el más frecuente dado también por los factores de riesgo como las desnutriciones, el consumo de alcohol y la edad.¹⁰

Es así que, la información pertinente a este tema, sigue siendo motivo de investigación, en la identificación de los factores de riesgo asociados a la aparición de reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA) en el transcurso del tratamiento con medicamentos de primera línea (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol). Por lo cual se plantea identificar el daño hepático causado por los fármacos antituberculosos mediante pruebas bioquímicas determinando valores de transaminasas y bilirrubina, asociado a factores de riesgo en pacientes del Centro de Salud Las Américas.

2.1 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

2.1.1 Delimitación Temporal

El estudio se ejecuto desde junio a diciembre del 2019.

2.1.2 Delimitación Espacial

La investigación se realizó en el laboratorio del Centro de salud Sante Sud ubicado en el Barrio Alto Olivo 5to anillo con pacientes del Centro de salud Las Américas ubicado en el barrio Las Américas entre 7mo y 8vo anillo de la ciudad de Santa Cruz de la Sierra anexo 2-3

2.1.3 Delimitación Sustancial

El presente estudio se desarrolló con técnicas bioquímicas para poder determinar la incidencia de daño hepático por el tratamiento antituberculosos asociado a factores de riesgo, el cual presentó un panorama del problema a través de encuestas, pruebas de laboratorio para así determinar el grado de daño hepático.

3 PREGUNTA PROBLEMA

¿Cómo se relaciona el daño hepático con algunos factores de riesgo asociados en pacientes con tratamiento antituberculoso del Centro de Salud Las Américas?

4 JUSTIFICACIÓN

4.1 JUSTIFICACIÓN CIENTÍFICA

Con esta investigación se puede establecer nuevos casos de daño hepático a través de la determinación del grado de transaminasas y bilirrubina mediante técnicas enzimáticas colorimétricas, asociadas a factores de riesgo obtenidas de encuestas realizadas y la revisión de las historias clínicas de los pacientes.

4.2 JUSTIFICACIÓN SOCIAL

Con la información obtenida se determina la existencia y el grado de daño hepático generado por los fármacos antituberculoso asociado a factores de riesgo durante el tratamiento farmacológico para su posterior postratamiento.

4.3 JUSTIFICACIÓN PROFESIONAL

La presente investigación surge a partir de los efectos adversos causados por el tratamiento de fármacos antituberculosos, detectado con técnicas bioquímicas donde se pone en práctica los conocimientos adquiridos a lo largo de la carrera en el área de bacteriología, análisis clínico, farmacología y toxicología.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la incidencia de la relación y grado del daño hepático al tratamiento farmacológico antituberculoso asociado a factores de riesgo en pacientes con tuberculosis del Centro de Salud Las Américas.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICO

- Determinar los valores séricos del perfil hepático (transaminasas- bilirrubina) a través de métodos enzimáticos colorimétricos en pacientes con tuberculosis que reciben tratamiento farmacológico.
- Relacionar el perfil hepático con factores de riesgo (edad, género, estado nutricional, consumo de alcohol) en pacientes con tuberculosis que reciben tratamiento farmacológico.
- Estimar la prevalencia de RAFA en los pacientes con diagnóstico de tuberculosis.

6 MARCO TEÓRICO

6.1 ANTECEDENTES

La tuberculosis sigue siendo un importante problema de salud pública en el país y en el mundo, en el año 2018, 10 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1,5 millones murieron por esta enfermedad (entre ellos, 0,3 millones de personas con VIH). En el continente americano se generaron 280,000 casos nuevos y 19,000 muertes por ese padecimiento.

La emergencia y diseminación de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a diferentes fármacos representan un serio problema de salud pública en todo el mundo, que dificulta el control de la enfermedad, por lo que el diagnóstico temprano de tuberculosis activa y la detección temprana de cepas multirresistentes (TB-MDR) son fundamentales para interrumpir su transmisión.

Por su parte, la enfermedad tuberculosa viene definida por la presencia de síntomas y/o hallazgos en la exploración física del paciente sugestivos de enfermedad activa, y que serán variables en función de la localización de la enfermedad, las más frecuentes son pulmonar, pleural, ganglionar, miliar, meníngea, osteoarticulares, gastrointestinal y genitourinaria.⁸

El tratamiento de la tuberculosis sensible es una poliquimioterapia en base a isoniacida (H), rifampicina (R), etambutol (E) y pirazinamida (Z), siendo la identificación del medicamento incriminado en una reacción adversa a los fármacos antituberculosos (RAFA) dificultosa, se describen las toxicidades más comunes en el tratamiento combinado como hepatotoxicidad, reacciones cutáneas e hipersensibilidad, el síndrome DRESS intolerancia digestiva, polineuropatía, reacciones adversas en pacientes de HIV/SIDA.⁹

En el año 2002 al 2005 se realizó un estudio de “Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en hospitales de III nivel, caja nacional de salud-hospital Viedma” el estudio se efectuó en 144 pacientes que iniciaron tratamiento específico, 30 tuvieron RAFA severa, siendo los más afectados entre las edades de 25 y 30 años con predominio del sexo femenino. La mayoría ésta dentro del primer mes de tratamiento. Los factores de riesgo asociados fueron la insuficiencia hepática y el alcoholismo presente en 10 y 28 casos respectivamente. La incidencia aproximada de RAFA en

pacientes con TB pulmonar para Cochabamba fue de 0.8% el año 2003 y 1,6% el 2004.¹⁰

En julio del 2001 al 2002 se efectuó el estudio de la “Evaluación de las reacciones adversas al tratamiento antituberculosos en pacientes hospitalizados en Irán” se llevó a cabo con 83 pacientes recibieron medicamentos Anti-TB; de ellos, 44 desarrollaron al menos una RAM, El órgano-sistema más frecuentemente afectado fue el hígado y el sistema biliar (37%). Se observó hepatitis en 21 (25,3%) de los pacientes, y condujo a la muerte en dos casos.¹¹

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) corresponden a una respuesta a un fármaco, que es nociva e involuntaria, y que ocurre a las dosis habituales para profilaxis, diagnóstico, terapia, o para modificación de las funciones fisiológica ¹²

6.2 BASES TEÓRICAS

6.2.1. Tuberculosis

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa granulomatosa crónica producida por el *Mycobacterium Tuberculosis* o bacilo de Koch, que se localiza generalmente en el pulmón, aunque puede afectar otros órganos. Se transmite de persona a persona por inhalación de aerosoles contaminados por el bacilo, que han sido eliminados por los individuos enfermos al toser, estornudar o hablar.

La tuberculosis afecta principalmente el pulmón y el tracto respiratorio, pero puede afectar cualquier órgano del cuerpo humano.¹³

El inicio del cuadro clínico es vago y los síntomas pueden ser inespecíficos tos productiva, con o sin hemoptisis, fatiga, anorexia, pérdida de peso, fiebre, sudores o escalofríos y dolor en el pecho. Los síntomas de la enfermedad extrapulmonar, en cambio, se relacionan específicamente con el órgano afectado.

Los principales lugares afectados por TB extrapulmonar son pleura, pericardio, laringe, nódulos linfáticos, huesos, tracto genitourinario, ojos, meninges, tracto gastrointestinal, glándulas suprarrenales y piel.

También puede ocurrir infección sistémica, cuando el bacilo se disemina a través de la sangre o sistema linfático, produciendo pequeños nódulos en prácticamente todos los órganos del cuerpo. En personas inmunocompetentes aproximadamente el

80% de la TB es pulmonar, mientras que la forma extrapulmonar es más frecuente en personas con inmunodeficiencia y en niños.

La tuberculosis es una enfermedad que se puede tratar y curar, La forma activa que es sensible a los antibióticos se trata con una combinación estándar de estos medicamentos ya se ha razonado que es necesario asociar fármacos y que aquellos que actúan selectivamente sobre las diferentes poblaciones bacilares son isoniacida rifampicina y pirazinamida por lo tanto estos tres fármacos deben ser la base del esquema de tratamiento ideal para la tuberculosis que será administrada durante seis meses junto con información supervisión y apoyo del paciente por un agente sanitario o un voluntario capacitado.¹⁴

6.2.1 Características de *Mycobacterium tuberculosis*

En 1882, Robert Koch describió el agente etiológico de la tuberculosis (TB) y lo denominó *Bacterium tuberculosis*, El nombre inicial fue sustituido por el de *Mycobacterium tuberculosis* en 1896 por Lehmann y Neumann, el término *Mycobacterium* significa hongo-bacteria, y esta denominación se debe al aspecto de los cultivos, que en ciertos aspectos recuerdan a los de los hongos.¹⁵

Mycobacterium tuberculosis obtiene su energía de la oxidación de muchos compuestos sencillos de carbono (como glucosa y glicerol). El aumento de la presión de CO₂ estimula el crecimiento, y crece en medios simples con glucosa, sales de amonio, sulfato de magnesio y fosfato de potasio. Forma colonias no pigmentadas, rugosas de color gamuza, después de 14 a 28 días de incubación en medios de Lowenstein-jensen o Stone. Su crecimiento se propicia en una atmosfera de 5 a 10 % de dióxido de carbono, pero sigue siendo lento, con un tiempo medio de generación de 12 a 24 horas.¹⁶

El *Mycobacterium tuberculosis* es resistente a la desecación, insensible a los detergentes catiónicos, pero no resiste el calor ni la radiación ultravioleta, la envoltura de *M. tuberculosis* es compleja, su pared celular contiene lípidos, que constituyen el 20% del peso seco de la bacteria, y está compuesta de cuatro capas, la más interna de mureína o peptidoglicano; que como en otros géneros da a la bacteria forma y rigidez. Por encima de esta capa están tres diferentes, compuestas de complejos péptidos, polisacáridos y lípidos que semejan filamentos arreglados en una matriz

homogénea. La pared bacteriana rígida está constituida por una estructura covalente de dos polímeros unidos entre sí; Peptidoglicano y arabinogalactano contenidos aproximadamente en igual proporción. El 50% de los lípidos con esteres de ácidos micólicos (ácidos grasos ramificados de 50 -90 átomos de carbono) y un 25% son ácidos grasos de cadena corta., La capa externa de la envoltura de las micobacteriana sirve de protección contra múltiples factores externos, entre sus principales componentes se encuentran al ácido micólicos y los glucolípidos que junto con algunas proteínas son responsables de las características antigénicas de la bacteria¹⁷

La tuberculosis es un ejemplo de infección producida por una bacteria intracelular en la que coexisten inmunidad protectora e hipersensibilidad patológica, en la que las lesiones se deben fundamentalmente a la respuesta del huésped. El contagio suele ocurrir por vía respiratoria y es transmitida de persona a persona. Una vez en los pulmones, los bacilos son fagocitados por los macrófagos, éstos juegan un papel importante en la patogénesis de la tuberculosis, debido a que son sus principales células huésped, pero también uno de los posibles mecanismos de control, produciéndose una respuesta de hipersensibilidad donde se forman pequeños nódulos duros, llamados tubérculos, que son, característicos de la tuberculosis y que dan el nombre a la enfermedad.

El primer estadio inicia con la inhalación del bacilo tuberculoso y su implantación en los alveolos; después, la bacteria se disemina por circulación linfática hacia los nódulos linfáticos del pulmón, los macrófagos alveolares fagocitan al bacilo formando el denominado Complejo Primario de la Ghon, en este estadio, la destrucción de la micobacteria depende de que la capacidad microbiana intrínseca de las fagocitosis del huésped supere a los factores de virulencia de las micobacterias., El segundo estadio, dura cerca de tres meses, a veces las lesiones tuberculosas se licuan y forman cavernas tuberculosas llenas de aire. A partir de estas cavidades la bacteria se puede diseminar por circulación hematogena hacia diversos órganos, incluyendo otras partes del pulmón, para este tiempo en muchos individuos la enfermedad aguda y fatal puede presentarse en forma de tuberculosis meníngea o miliar (tuberculosis diseminada.)¹⁷

6.2.2 Síntomas

La fase primaria de la tuberculosis normalmente no causa síntomas.

Cuando los síntomas de tuberculosis pulmonar se presentan, pueden abarcar¹⁸

- Tos (algunas veces con expectoración de moco).
- Expectoración con sangre
- Sudoración excesiva, especialmente en la noche
- Fatiga
- Fiebre
- Pérdida de peso
- Disnea
- Dolor torácico

6.2.3 Diagnóstico

El pilar del diagnóstico de la Tuberculosis se basa en la identificación del agente causal: el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (M. tuberculosis, M bovis, Movisvar BCG, M. canetti, M. Africanum, M. pinnipeda, M microti, M. Murgi)., Las muestras a analizar pueden ser de origen respiratorio (esputo normal, o inducido, contenido gástrico, lavado bronquial y bronco alveolar, biopsias endoscópicas o quirúrgicas). O no respiratorias (orina, LCR, sangre y medula ósea en inmunodeprimidos, punciones aspirativas y biopsias)¹⁹

- **Pruebas de diagnóstico**

a) Examen de esputo o baciloscopia: Es la principal forma de diagnosticar TB. Se toman muestras de la expectoración o flema y se observan los bacilos que producen la enfermedad a través del microscopio, luego se realiza el cultivo de esputo, Su indicación es en personas en las que se tiene sospecha de TB, pero cuya baciloscopia resultó negativa.

b) Radiografía de tórax: Es una prueba esencial de gran utilidad la cual permite ver la extensión de la enfermedad pulmonar, evolución y secuelas.

c) Prueba cutánea de la tuberculina o PPD: Esta prueba es el método de diagnóstico de tuberculosis latente en personas sin enfermedad activa. La prueba de tuberculina

consiste en dos partes. La primera corresponde a la aplicación del PPD y la segunda a la lectura de la reacción que se produce luego de 48-72 horas. La respuesta va depender de la calidad y cantidad del inóculo, magnitud, frecuencia, antigüedad o actualidad de las exposiciones a la infección o reinfección. Dependiendo del tamaño de la reacción se determinará dos grupos de sujetos que pueden ser los reactores (aquellos que han sido infectados por el bacilo de Koch sin diferenciar si están enfermos o no) y los no reactores quienes representan aquellos que no han sido infectados por *Micobacterium tuberculosis*.

d) Diagnóstico para TB- Extra- pulmonar: Se basa en manifestaciones clínicas dependientes del órgano (s) afectado (s).⁵⁶⁻⁵⁷

e) Identificación de micobacterias: Los métodos aceptados en el país son los métodos de inmunocromatográfica y pruebas moleculares. La prueba Xpert MTB/Rif es una prueba molecular de reacción en cadena polimerasa (PCR) en tiempo real recomendada por la OMS desde el año 2010. Puede detectar simultáneamente la presencia de *M. tuberculosis* y la resistencia a rifampicina en un plazo de 2 horas. La prueba Genotype®MDR TBplus es una prueba que utiliza tiras reactivas que presentan regiones moleculares parciales de los genes *rpoB*, *katG* e *inhA* fijadas sobre ellas, detectando así mutaciones de resistencia a la rifampicina (*rpoB*) y las principales mutaciones presentes en la resistencia a isoniacida (*katG* e *inhA*).⁵⁸

- **Esquemas de tratamiento**

a) TB Sensible: Los medicamentos usados para Tuberculosis sensible son Isoniacida (H), Etambutol (E), Rifampicina (R) y Pirazinamida (Z).

b) TB Resistente: La OMS clasifica a los medicamentos en grupos según su eficacia, propiedades y evaluación de efectividad. Los esquemas de tratamiento para TB resistente son de 4 tipos: estandarizado, empírico, individualizado y esquemas acortados.

- **Estandarizado:** Esquema transitorio en la persona afectada con tuberculosis con factores de riesgo para TB MDR y debido a la severidad de su estado no se puede esperar el resultado de una Prueba de sensibilidad rápida o convencional para iniciar tratamiento. Es indicado por el médico consultor.

- **Empírico:** Indicado en pacientes con diagnóstico de TB resistente según Prueba de sensibilidad convencional solo a medicamentos de primera línea o en paciente que es contacto domiciliario de un caso de TB.
- **Individualizado:** Pacientes con diagnóstico de TB resistente con resultados de una prueba de Sensibilidad convencional para medicamentos de primera y segunda línea.
- **Esquemas acortados:** Tratamiento de TB resistente a Rifampicina (TB-RR) o TB-MDR en pacientes que no han sido tratados con fármacos de segunda línea y en los que la resistencia a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea es poco probable o ha sido excluida.⁵⁹

6.2.4 Medicamentos esenciales en el tratamiento de la tuberculosis

Los medicamentos administrados en el tratamiento de tuberculosis se clasifican:

- a) **Medicamentos de primera línea:** Los medicamentos de primera línea se utilizan en pacientes nuevos, que hayan tenido recaídas y abandonos recuperados. Son altamente eficaces y tolerados en la mayoría de los pacientes como Rifampicina, Isoniacida, Pirazinamida, Etambutol y Estreptomina.

1) Isoniazida

La isoniazida se utiliza en el tratamiento de la tuberculosis y debido a su eficacia y bajo coste se la considera como un fármaco de primera elección. La isoniazida es más eficaz y menos tóxica que otros fármacos antituberculosos incluyendo el ácido p-amino salicílico, la capreomicina, cicloserina, etionamida y kanamicina., La isoniazida inhibe una serie de enzimas que las micobacterias necesitan para sintetizar el ácido micólico impidiendo la formación de la pared bacteriana. Sin embargo, se desconoce el mecanismo exacto de su acción.

La isoniazida es bactericida o bacteriostática dependiendo de la concentración del fármaco en el lugar infectado y de la susceptibilidad del microorganismo. La isoniacida es bactericida frente a microorganismos en fase de división rápida como los que se encuentran extracelularmente en las lesiones cavitarias y bacteriostático frente a los

que se encuentran en fase de división lenta como los que se encuentran en los macrófagos. Frente a estos, la rifampicina o la pirazinamida son más efectivos, se administra sobre todo por vía oral, pero también puede ser administrada por vía intramuscular., Después de una administración oral, la isoniazida se absorbe rápidamente, alcanzando los máximos niveles séricos 1-2 horas después. Los alimentos reducen tanto la rapidez como la cuantía de la absorción. La isoniazida se distribuye muy bien en todos los órganos y tejidos, y penetra a través de las meninges inflamadas alcanzando niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo. También cruza la placenta y se distribuye en la leche materna. En el hígado, la isoniazida es metabolizada por acetilación, ocasionando metabolitos inactivos. La semivida de eliminación es de 1-4 horas, dependiendo de que el paciente sea un acetilador rápido o lento. Sin embargo, la semivida no afecta la eficacia del fármaco cuando se administra en forma de una dosis única al día. Aproximadamente el 75% del fármaco se excreta en la orina en forma de isoniazida sin alterar y de metabolitos, mientras que el resto se elimina en la heces, saliva y esputo.²³

➤ **Reacciones adversas de la Isoniazida**

Se han observado aumentos transitorios de las transaminasas durante el tratamiento con isoniazida y en raras ocasiones se han comunicado casos de hiperbilirrubinemia, ictericia y hepatitis. Por lo tanto, la isoniazida está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática aguda y deberá administrarse con precaución a pacientes con alguna enfermedad hepática crónica (alcoholismo, cirrosis o hepatitis crónica).

La isoniazida debe ser usada con precaución en los pacientes con insuficiencia renal dado que la eliminación del fármaco puede prolongarse aumentando la posibilidad de reacciones adversas. El efecto secundario más importante de la isoniazida es la hepatitis que ocurre en aproximadamente el 2.1% de los pacientes. Los pacientes de más de 35 años son más susceptibles que los pacientes más jóvenes, observándose un daño hepático progresivo a partir de los 50 años. Los pacientes deben ser advertidos para que comuniquen inmediatamente cualquier síntoma (fatiga, pérdida de apetito, ictericia, náuseas o vómitos, etc.) que sugieran una hepatitis, en cuyo caso se debe discontinuar el tratamiento. Algunos clínicos han

sugerido que se debe discontinuar el tratamiento con isoniazida si las transaminasas aumentan más del 300% sobre su valor normal, incluso sin evidencia clínica de hepatitis. Se recomienda monitorizar la función hepática durante todo el tratamiento con isoniazida., Otros efectos adversos incluyen dolor epigástrico, xerostomía, pelagra, hiperglucemia, acidosis metabólica, retención urinaria y ginecomastia en los varones. También se han descrito síntomas parecidos a los del lupus sistémico y artralgias.⁶⁷

Suelen ser frecuentes las neuropatías periféricas caracterizadas por parestesias en las manos y los pies. Hasta un 44% de los pacientes desarrollan esta sintomatología cuando las dosis de isoniazida se sitúan entre 16 y 24 mg/kg/día. Esta reacción adversa es más frecuente en los alcohólicos, los diabéticos y los enfermos desnutridos. Por este motivo se recomienda la administración de un suplemento de piridoxina con objeto de reducir el riesgo de neurotoxicidad. Con una frecuencia mucho menor se han presentado casos de neuritis óptica y de encefalopatía tóxica, las reacciones adversas sobre el tracto digestivo (diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos) se observan sólo cuando la isoniazida se administra por oral., Algunas reacciones adversas hematológicas poco frecuentes son agranulocitosis, hemólisis con anemia, anemia sideroblástica, anemia aplásica, pancitopenia y trombocitopenia. Otras reacciones adversas poco frecuentes son rash maculopapular o acneiforme, dermatitis exfoliativa y nefritis intersticial.²⁴

2) Rifampicina

La Rifampicina se utiliza en el tratamiento de la tuberculosis, siendo considerada como fármaco de primera elección, si bien no debe utilizarse en solitario debido a que rápidamente se desarrollan resistencias. También se utiliza para tratar portadores asintomáticos de la *Neisseria meningitidis*, como profiláctico frente al H. influenza tipo B, y en el tratamiento de la lepra. También es eficaz en las infecciones por *Legionella*, estafilococos y micobacterias atípicas. La Rifampicina se une a la subunidad beta de la DNA-polimerasa RNA-dependiente, impidiendo que esta enzima se una al DNA, bloqueando la transcripción del RNA. La Rifampicina no se une a las polimerasas de las células eucarióticas de tal manera que la síntesis del RNA humano no es afectada.

La Rifampicina es bacteriostática o bactericida según las concentraciones que alcance en su lugar de acción y de la susceptibilidad del microorganismo. La Rifampicina es eficaz frente a microorganismos en fase de división rápida en las lesiones cavitarias y también frente a los que se dividen lentamente, como los que se encuentran en las lesiones caseosas y en los macrófagos. En general, los siguientes microorganismos son sensibles a la Rifampicina: *Mycobacterium tuberculosis*; *M. bovis*; *M. kansasii*; *M. marinum*; *M. leprae*; y algunas cepas de *M. avium*, *M. intracelulares*, y *M. fortuitum*. La rifampina es extremadamente activa frente a *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, y *Legionella pneumophila*. También posee una cierta efectividad, aunque a concentraciones muy elevadas, frente a *Chlamydia trachomatis*, poxvirus, y adenovirus.

La difumina induce la actividad enzimática microsoma aumentando el metabolismo y la excreción urinaria de los ácidos biliares y ha sido utilizada para aliviar el prurito secundario a la colestasis asociada a la cirrosis biliar, la difumina se administra por oral e intravenosa. Después de la administración de una dosis oral, la difumina se absorbe rápidamente, alcanzando los máximos niveles en sangre a las 2-4 horas. Los alimentos afectan tanto la rapidez como la extensión de la absorción. El fármaco se distribuye muy bien en la mayoría de los órganos y tejidos incluyendo los pulmonares, el hígado, el hueso, saliva y los fluidos peritoneal y pleural. Atraviesa las meninges inflamadas alcanzando unos niveles en el líquido cefalorraquídeo que son el 10-20% de los presentes en el plasma. También atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna., La rifampicina se metaboliza en el hígado a desacetil-rifampina, un metabolito que también posee actividad antibacteriana. La rifampina experimenta una circulación enterohepática con una reabsorción significativa, su semivida plasmática es de 3-5 horas, pero aumenta cuando se utiliza repetidamente debido a un aumento de su excreción biliar. En su mayoría, la rifampina y su metabolito desacetilado son eliminados en las heces (60%) siendo un 30% aproximadamente eliminado en la orina.²⁵

➤ **Reacciones adversas de rifampicina**

La rifampicina se debe utilizar con precaución en pacientes que padezcan alguna enfermedad hepática o que se encuentren bajo tratamiento con algún fármaco

hepatotóxico que pueda potenciar los efectos intrínsecos de este antibiótico. Se han observado elevaciones de las transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina, así como ictericia durante los tratamientos con rifampina. El consumo regular de alcohol aumenta el riesgo de una hepatitis inducida por rifampina. Se recomienda monitorizar la función hepática en todos estos pacientes, discontinuando el tratamiento si se detectaran síntomas de hepatotoxicidad.²⁶

La rifampicina no se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a otras rifampicinas (incluida la rifabutina) ya que es posible reacciones de hipersensibilidad cruzada, la rifampicina puede teñir los fluidos corporales (orina, lagrimas, etc.) por lo que se debe advertir a los pacientes sobre este hecho. Se debe advertir igualmente a los portadores de lentillas, que estas pueden quedar permanente coloreadas, la rifampina se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. Numerosos estudios han llevado a la conclusión de que este antibiótico no es teratogénico, usándose de forma rutinaria en el tratamiento de la tuberculosis en el embarazo. Se ha asociado el uso de la rifampicina en la madre con la enfermedad hemorrágica del feto. La rifampicina se excreta en la leche materna, pero no se han observado efectos adversos en el lactante. La Academia Americana de Pediatría considera la rifampicina compatible con la lactancia.

Durante el tratamiento se han producido aumentos transitorios de las enzimas hepáticas, de la bilirrubina y de la fosfatasa alcalina y, en algunos casos ictericia. Se han señalado algunos casos raros de fatalidad en pacientes con una enfermedad hepática preexistente o que estuvieron tratados concomitantemente con otro fármaco hepatotóxico.²⁶

3) Pirazinamida

La pirazinamida se utiliza en el tratamiento de la tuberculosis siendo considerada como fármaco de primera elección cuando se administra conjuntamente con la isoniazida, el etambutol, la rifampicina y/o la estreptomina, en particular cuando aparecen resistencias a la isoniazida y a la rifampina. La pirazinamida es más efectiva y menos tóxica que la ciclo serina, la aureomicina, la kanamicina, la exinanida y el ácido p-amino salicílico., No se conoce con exactitud el mecanismo de acción de la pirazinamida. Las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* excretan una enzima, la

pirazinamida convierte la pirazinamida en ácido pirazinoico. Es posible que este metabolito sea, al menos parcialmente, el responsable de la actividad de la pirazinamida: estudios "in vitro" han puesto de manifiesto que el ácido pirazinoico reduce el pH a un nivel que impide el crecimiento de la *M. tuberculosis*. La pirazinamida exhibe una acción bacteriostática o bactericida según las concentraciones que alcance en el lugar infectado y de la susceptibilidad del microorganismo. Sus efectos más significativos tienen lugar cuando el germen crece lentamente como, por ejemplo, dentro de los macrófagos. La experiencia acumulada indica que la pirazinamida es más eficaz en los primeros estados de la enfermedad, probablemente debido al menor número de macrófagos existentes en estos momentos. La *Mycobacterium tuberculosis* es el único microorganismo susceptible a la pirazinamida, la pirazinamida se administra por vía oral, absorbiéndose rápidamente después de su administración. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en las dos primeras horas, y las concentraciones plasmáticas máximas de su metabolito principal se alcanzan entre las 4 y 8 horas. El fármaco se distribuye ampliamente por todo el organismo y es capaz de atravesar las meninges inflamadas produciendo unos niveles en el líquido cefalorraquídeo suficientes como para destruir al *M. tuberculosis*. No se sabe si la pirazinamida es capaz de atravesar la barrera placentaria, pero se ha documentado su excreción en la leche materna. La semivida plasmática de la pirazinamida es de 9-10 horas, pero puede aumentar hasta 26 horas en casos de insuficiencia renal. En el hígado, la pirazinamida es hidrolizada a ácido pirazinoico que constituye el principal metabolito activo, y este ácido es subsiguientemente hidroxilado para su excreción renal, sobre todo por filtración glomerular.²⁷

➤ **Reacciones adversas de pirazinamida**

La pirazinamida ha sido asociada a ictericia, hepatitis, hepatomegalia y esplenomegalia. En algunas raras ocasiones se han comunicado atrofia hepática y muerte. Antes y a intervalos de 2 a 4 semanas se deben realizar pruebas de la función hepática durante un tratamiento con pirazinamida. La pirazinamida está contraindicada en los pacientes con hepatitis grave debido al riesgo de un aumento de su toxicidad. Los alcohólicos tienen un mayor riesgo de desarrollar una cirrosis cuando se tratan con pirazinamida, la pirazinamida puede ocasionar hiperuricemia al reducir la excreción urinaria de los uratos. Aproximadamente un 40% de los pacientes tratados

con pirazinamida desarrollan poli artralgia no gotosa. La pirazinamida está contraindicada en pacientes con gota aguda y debe ser discontinuada si se desarrolla una artritis gotosa. En todos los pacientes con historia de gota, se deben monitorizar los niveles de ácido úrico, la pirazinamida se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. No se han publicado datos sobre los efectos de este fármaco sobre el feto. En general se recomienda evitar la pirazinamida durante el embarazo, si bien debe ser administrada a las mujeres con infección por HIV después del primer trimestre, la pirazinamida se distribuye en la leche materna, pero no se han documentado efectos adversos sobre el lactante. Si se administra el fármaco durante la lactancia, se recomienda vigilar el lactante por si apareciera alguna reacción adversa., La reacción adversa más frecuente asociada a la pirazinamida es la hepatotoxicidad que se manifiesta por ictericia, aumento de las enzimas hepáticas, fiebre, anorexia, malestar general y hepatoesplenomegalia. En raras ocasiones se han observado atrofia del hígado y fatalidades. Esta reacción adversa es dosis-dependiente y se observa sobre todo con las dosis más elevadas (40-50 mg/kg/día) durante periodos muy prolongados.²⁷

4) Etambutol

El etambutol es un fármaco utilizado en el tratamiento de las infecciones por micobacterias, incluyendo la tuberculosis y las infecciones atípicas por micobacterias. Se le considera como un agente antituberculoso de primera línea y se utiliza en combinación con isoniazida, pirazinamida, rifampina y/o estreptomina en el tratamiento de la tuberculosis producida por gérmenes sensibles a la isoniazida, el etambutol es bacteriostático, aunque también muestra efectos bactericidas si las concentraciones son lo suficientemente elevadas. Se desconoce cuál es el mecanismo exacto de sus efectos bactericidas, si bien parece actuar inhibiendo la síntesis del RNA lo que impide su multiplicación. El etambutol solo es efectivo frente a microorganismos en fase de división activa. No se han observado resistencias cruzadas entre el etambutol y otros fármacos antituberculosos, el etambutol se administra por vía oral siendo absorbido en un 75—80%. Las concentraciones séricas máximas se obtienen a las 2-4 horas. El fármaco se distribuye ampliamente por todo el organismo, encontrándose en altas concentraciones en los riñones, los pulmones y la saliva.

Atraviesa las meninges inflamadas alcanzando niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo. El etambutol atraviesa la barrera placentaria ocasionando unas concentraciones en el feto que equivalen al 30% de las observadas en la madre. También se excreta en la leche materna, donde alcanza concentraciones iguales a las plasmáticas. No se han observado, sin embargo, reacciones adversas sobre el feto o el lactante.²⁸

➤ **Reacciones adversas de etambutol**

Se ha reportado toxicidad hepática, incluyendo muerte, se deberán practicar valoraciones basales y periódicas de la función hepática.²⁸

b) Medicamentos de segunda línea: Los medicamentos de segunda línea se utilizan en aquellos pacientes con resistencia a antibióticos. Los efectos de estos medicamentos pueden ser más tóxicos y el tiempo de tratamiento puede ser más prolongado.⁵⁶

1) Amikacina

Actúa como Bactericida en su mecanismo de acción, inhibe la síntesis proteica bacteriana, tratamiento a corto plazo de infecciones graves producidas por gram - sensibles: *Pseudomonas*, *E. coli*, *Proteus* (indolpositivo e indolnegativo), *Providencia*, *Klebsiella*, *Enterobacteria*, *Serratia* y *Acinetobacter* (Mima-Herellea). Tratamiento de corta duración de infecciones graves causadas por cepas de microorganismo sensibles como: septicemias (incluyendo sepsis neonatal); infecciones severas del tracto respiratorio; infecciones del SNC (meningitis); infecciones intra-abdominales (incluyendo peritonitis); infecciones complicadas y recidivantes del aparato urinario, cuyo tratamiento. no sea posible con otros antibióticos de menor toxicidad; infecciones de la piel, huesos, tejidos blandos y articulaciones; infecciones en quemaduras; infecciones post quirúrgicas (incluyendo cirugía post-vascular).

➤ **Reacciones adversas de amikacina**

Las reacciones adversas que presentan en su gran mayoría son: Nefrotoxicidad: elevaciones de creatinina sérica, albuminuria, presencia en orina de cilindros, leucocitos o eritrocitos, azotemia, oliguria; neurotoxicidad-ototoxicidad: toxicidad del VIII par craneal (pérdida de la audición, vértigo, daño coclear incluyendo pérdida de la audición en frecuencias altas), mareos, ataxia, vértigo, tinnitus, zumbido de oídos;

neurotoxicidad-bloqueo neuromuscular: parálisis muscular aguda y apnea, entumecimiento, hormigueo, espasmos musculares y convulsiones.⁶⁶

2) Capreomicina

Antituberculoso micobacteriostático, activo frente a *M. tuberculosis* y *M. bovis*, tratamiento de tuberculosis pulmonar por cepas sensibles de *M. tuberculosis* cuando los fármacos de 1ª línea no son efectivos o no pueden utilizarse por toxicidad o cepas resistentes. Siempre en combinación con 1 o más antituberculosos., Las interacciones que presenta en el tratamiento de tuberculosis pulmonar por cepas sensibles de *M. tuberculosis* cuando los fármacos de 1ª línea no son efectivos o no pueden utilizarse por toxicidad o cepas resistentes. Siempre en combinación con 1 o más antituberculosos.⁶⁶

➤ Reacciones adversas capreomicina

Nefrotoxicidad, ototoxicidad, trastornos hepáticos, leucocitosis, leucopenia, trastornos generales y alteraciones en el lugar de inyección, hipersensibilidad.⁶⁶

3) Kanamicina

Como mecanismo de acción actúa como bactericida aminoglucósido, Interfiere en la síntesis proteica bacteriana, como interacciones presenta infecciones serias: genitourinaria, respiratoria, de piel y tejido blando, posquirúrgica, gastrointestinal y otras por gérmenes sensibles.

➤ Reacciones adversas Kanamicina

Albuminuria, hematuria, leucocituria, cilindruria, azotemia, oliguria, tinnitus, sordera parcial, pérdidas auditivas, dolor (IM), rash, fiebre medicamentosa, cefalea, parestesia.⁶⁶

6.2.5 Factores de riesgos que incrementa la resistencia a los medicamentos

La resistencia a los medicamentos contra la tuberculosis puede ocurrir cuando estos fármacos se administran o se usan en forma incorrecta.

- Los pacientes no completan su tratamiento
- Cuando no hay una disponibilidad permanente del medicamento o si los medicamentos son de dudosa calidad.

La resistencia a los medicamentos es más común en las personas que:

- No cumplen con el tratamiento antituberculoso de forma regular.

- No utilizan todos sus medicamentos para la tuberculosis según las indicaciones de su médico.
- Han estado con alguien que padece de tuberculosis multidrogo resistente.
- Presentan una respuesta inmunitaria en el cuerpo que produce una reacción alérgica al medicamento.
- **Prueba de sensibilidad**

Se aconseja el estudio como mínimo de la resistencia a R o mejor a H y R en todos los casos de TB pulmonar bacilifera, el estándar de oro es el método de las proporciones de Canett, Riste y Grosset (1963), en el que se mide el desarrollo microbacteriano en tubos con concentraciones estandarizadas de las drogas de 1º y 2º línea. El mismo desarrollo para efectuar este método es de 20 colonias.

Un desarrollo de más de 1 % del tubo control indica resistencia bacteriana, El inconveniente del método es la lentitud del desarrollo micobacteriano, dado que para la obtención de resultados requiere desde 60 hasta 120 días.

La siembra directa en los tubos con y sin droga de las baciloscopias (++) o (+++) puede llegar a la obtención de resultados de resistencia bacteriana en 20 días., La detección de resistencias se efectúa mediante la prueba de la pirazinamida (Wayne) o por métodos rápidos en medio líquido. La interpretación de los resultados resulta controversial.²¹

La interpretación de la prueba sensibilidad en TB es discutida, Se acepta que la detección de resistencia a H y a R es altamente concordante con la clínica del paciente la concordancia es menor para D y Z y variables en el caso del E.

Respecto a las pruebas para drogas de segunda línea (DSL), la Red Supranacional de Laboratorios (OMS) considera que deben efectuarse para una fluoroquinolona (habitualmente ofloxacina) y un aminoglucósido (habitualmente kanamicina) a fin de detectar TBXDR.

Los resultados de las pruebas de sensibilidad para el resto de las DSL deben interpretarse en el contexto clónico.²²

6.2.6 Reacción adversa a fármacos antituberculosos (RAFA)

Las reacciones adversas a fármacos describen el daño asociado con el uso de una medicación en dosis normales.¹⁹ Las reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA) pueden constituir un serio obstáculo para el tratamiento, comprometiendo la eficacia del mismo. En una pequeña proporción de casos pueden ser graves e incluso mortales obligando sea el caso, a una suspensión temporal o definitiva de uno o más fármacos²⁹

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

- **Leves:** manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad que requieren manejo sintomático y que no ameritan la suspensión del tratamiento.
- **Moderadas:** manifestaciones clínicas importantes que no amenazan en forma inmediata la vida del paciente, pero requieren medidas terapéuticas y/o suspensión del tratamiento temporal u ocasionalmente definitivo.
- **Graves:** manifestaciones clínicas que amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos o incluso pueden producir la muerte. Requieren de suspensión del tratamiento y evaluación multidisciplinaria.³⁰

6.2.7 Diagnóstico y patrones de toxicidad hepática

La expresión clínica de la toxicidad hepática es muy variada por lo que puede simular cualquier enfermedad hepática. El tipo de lesión depende fundamentalmente de la célula hepática predominantemente afectada. Así, la lesión de los hepatocitos puede producir hepatitis aguda o crónica, esteatosis, hepatitis colestásica, necrosis o tumores. De todas estas alteraciones, las más frecuentes son la necrosis hepatocelular y la hepatitis colestásica.³¹⁻³²

Como consecuencia de la variedad de lesiones, los hallazgos clínicos y de laboratorio relacionados con la toxicidad hepática incluyen un amplio espectro de signos y síntomas, desde elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas, sin progresión a pesar de continuar el tratamiento, hasta la falla hepática fulminante. El diagnóstico clínico puede ser muy difícil y se requiere un alto grado de sospecha clínica para llegar a él; se basa fundamentalmente en una historia clínica exhaustiva y en descartar otras causas de lesión hepática.³³⁻³⁴

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

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

Es importante resaltar que con frecuencia el patrón de alteración hepática ocasionado por los medicamentos antituberculosos es mixto.³⁵

- **Mecanismos de toxicidad hepática**

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

- ✓ **Reacciones intrínsecas:** Son predecibles y dependientes de la dosis.
- ✓ **Reacciones idiosincrásicas:** Pueden ocurrir con cualquier dosis, tienen un período de latencia variable desde días hasta meses, se producen por un mecanismo inmune o de manera indirecta por un metabolito. La toxicidad hepática producida por la terapia antituberculosa se debe fundamentalmente a este segundo tipo de reacción.³⁶

- **Fisiopatología de RAFA de tipo hepática**

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

Los signos y síntomas son inespecíficos y reflejan la extensión de la lesión más que la causa. Pueden cursar por una elevación de los componentes bioquímicos hepáticos sin presentar sintomatología o por el contrario pueden manifestarse de forma abrupta

y devastadora llegando a la insuficiencia hepática con muerte posterior, el mecanismo exacto de la toxicidad hepática muchas veces no se conoce o es poco entendido, sin embargo, se conoce que en la IHID los radicales libres causan necrosis en zonas lejanas a las arteriolas hepáticas, donde hay un mayor metabolismo y menor detoxificación, ello estaría relacionado con la dosis que recibe el paciente.

Las reacciones idiosincrásicas son las responsables de la mayoría de las IHID, y son responsables del 20% de los casos de hospitalización, generan injuria hepatocelular y/o colestasis, su razón es 1 por cada 1000 a 100 000 pacientes y pueden ser fatales si el fármaco continúa administrándose luego que la reacción se ha iniciado.³⁷

Una de las principales recomendaciones que se debe tener en cuenta en los pacientes que reciben fármaco antituberculoso, es que el reconocimiento rápido de los efectos tóxicos y su suspensión inmediata son la clave para evitar un mayor daño hepático.³⁸

- **Factores de riesgo para la aparición de Rams**

No todas las personas tienen la misma predisposición para presentar RAMS.

Pueden existir factores de riesgo que puedan hacer pensar en dicha posibilidad. Entre los factores de riesgo están los siguientes.

- a) Edad**

Las RAMS son más frecuentes en la tercera-cuarta edad, porque en ellos se modifica la farmacocinética de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción.

En los recién nacidos, no ha madurado los sistemas enzimáticos hepáticos, siendo importante el proceso de glucoronización, por lo que las sustancias que deberían circular conjugadas lo hacen libremente y puede desplazar a la bilirrubina de su unión a las proteínas plasmáticas y causar ictericia. Además, en ellos hay mayor permeabilidad en la barrera hematoencefálica, lo que hace que los medicamentos alcancen rápidamente el Sistema Nervioso Central. También se encuentra inmaduro el riñón, alterándose la excreción de los fármacos y permitiendo que estos circulen más tiempo en el cuerpo.³⁹

b) Género

Aunque no es un factor de riesgo que predisponga a la aparición de reacciones adversas a medicamentos, existen estadísticas que indican una tasa mayor en el género femenino. Ej. Las mujeres parecen ser más susceptibles a la intoxicación con digitálicos.

c) Alcohol

El consumo de alcohol incrementa el potencial hepatotóxico de medicamentos como la rifampicina, la isoniazida, pirazinamida, y el paracetamol, El mecanismo es complejo y podría combinar la inducción de la isoforma CYP2E1, involucrada en el metabolismo de estas sustancias, el agotamiento intracelular de glutatión (resultado de la inhibición directa de su síntesis) y la malnutrición que suele acompañar al alcoholismo crónico.⁴⁰

d) Nutricion

1. Buena alimentación

La OMS (Organización Mundial de la Salud) es quien establece las directrices principales sobre una alimentación saludable, sobre las que se basan las diferentes entidades encargadas de diseñar las guías alimentarias, entre las que se encuentran las Pirámides Alimenticias.^{(Anexo) 8}

2. Mala alimentación

La OMS considera una mala alimentación a alimentos con poca cantidad de los nutrientes que el cuerpo necesita y con un alto contenido de grasa, azúcar y sal, elementos que el cuerpo puede obtener en exceso con mucha facilidad.⁴²

- **Desnutrición:**

Según la OMS se define como la carencia de la ingesta de energía y/o nutrientes de una persona. El termino desnutrición contiene un IMC <18.5, que comprende el retraso del crecimiento (estatura inferior a la que corresponde a la edad), la emaciación (peso inferior al que corresponde a la estatura), la insuficiencia ponderal (peso inferior al que corresponde a la edad) y las carencias o insuficiencias de micronutrientes (falta de vitaminas y minerales importantes).

- **Sobrepeso:**

Según la OMS se define como el exceso de energía y/o nutrientes de una persona. El termino sobrepeso contiene IMC>25 y <30.

- **Obesidad:**

Según la OMS se define como el exceso de energía y/o nutrientes de una persona. El termino obesidad contiene $IMC \geq 30$.⁴¹

- e) **Polimedicación o Polifarmacia**

El uso simultáneo de varios fármacos aumenta significativamente el riesgo de aparición de RAMs ya que el organismo recibe mayor agresión, además aumentan la probabilidad de que aparezcan interacciones que pueden desencadenar alguna RAMs.⁴⁰

6.2.8 Criterios de reinstauración del tratamiento y desensibilización

No se debe reinstaurar y desensibilizar a pacientes que han presentado rafa severa del tipo purpura, shock anafiláctico, insuficiencia renal aguda, hemólisis, neuritis óptica retro bulbar, hepatitis severa, dermatitis exfoliativa. Ante estas rafas que ha comprometido seriamente la vida del enfermo se debe diseñar un esquema diferente que excluya el fármaco que genero tal daño tampoco se debe realizar e intento de reinstauración y tratamiento en pacientes con infección de VIH.⁶⁰

El manejo de la reinstauración se debe realizar en un hospital de segundo o tercer nivel por un médico especialista o medico capacitado en III nivel por medico especialistas para realizar la actividad.

- La continuidad del tratamiento antituberculoso en un paciente que ha presentado RAFA no es estándar y la conducta terapéutica debe decidirse de acuerdo a cada caso en particular.
- Se debe evaluar una conducta de rescate de todos los medicamentos. Salvo en situaciones especiales como en los casos que presentan Steven Johnson y hepatitis en los que debe prescribir de la Pirazinamida o del medicamento causante RAFA.
- El proceso de desensibilización consiste en administrar los medicamentos uno por uno en dosis progresivas, iniciando con el que menos posibilidad tuvo de provocar la reacción adversa alcanzando la dosis terapéutica en lapso no mayor a 6 a 10 días.

- Por experiencia de manejo se recomienda el siguiente orden de la introducción de medicamentos:
 - ✓ Etambutol
 - ✓ Estreptomina
 - ✓ Isoniacida
 - ✓ Rifampicina
 - ✓ Pirazinamida
- Seis de diez días con este manejo (monoterapia) no son suficientes para provocar resistencia a los fármacos antituberculosos, por lo que no se incrementa esta posibilidad.
- Se debe proceder la desensibilización, luego de superada la RAFA, es decir que el paciente este asintomático asignológico y los datos de laboratorio sean normales
- Es aconsejable esperar 1 mes como mínimo después de la superación de la RAFA para la terapia de la reinstauración, si no existe compromiso severo del paciente por la tuberculosis.⁶¹

6.2.9 Transaminasas

Las enzimas son proteínas que catalizan las reacciones químicas que se realizan en todas las células vivas y son responsables de los procesos químicos esenciales a la vida. Una enzima se combina temporalmente con la sustancia (sustrato) sobre la cual actúa para formar un complejo sustrato-enzima que se rompe para formar los productos de la reacción y libera a la enzima para continuar su función catalítica.⁴²

Las Transaminasas pertenecen a la clase II, por ende, son un conjunto de enzimas que catalizan la transferencia de un grupo amino desde un alfa aminoácido a un alfa-cetoácido; entre ellas destacan varias enzimas séricas, especialmente la aminotransferasa aspártica (AST o GOT) y la aminotransferasa de alanina (ALT o GPT). Constituyen un excelente marcador de lesión hepatocelular, y participan en la gluconeogénesis al catalizar la transferencia de grupos amino del ácido aspártico o alanina del ácido alfa cetoglutarico para producir ácido oxalacético y pirúvico, respectivamente., La GOT está presente en las isoenzimas citosólicas y mitocondriales del hígado, músculos esquelético y cardíaco, riñón, cerebro, páncreas, pulmones,

leucocitos y glóbulos rojos, es menos específica y sensible para el hígado. La GPT es una enzima citosólica que se encuentra en altas concentraciones en el hígado, por lo cual es más específica de este órgano y su misión es la fabricación de glucosa.⁴³

- **Aspartato amino transferasa (GOT)**

Es un enzima de localización intracelular que existe en dos formas una mitocondrial que es la más abundante y la otra citoplasmática, su actividad sérica en condiciones normales es baja o nula. Los glóbulos rojos contienen diez veces más GOT. Se distribuye ampliamente en los tejidos corporales y su concentración es bastante elevada en tejidos con actividad metabólica alta. La concentración de la enzima se encuentra en orden descendente en los siguientes tejidos: cardiaco, hepático, renal musculo esquelético y eritrocitos. La enzima existe en las células de pulmón cerebro y páncreas, pero en concentraciones menores que en el suero sanguíneo.⁴⁴

La holoenzima del hígado de la AST es un dímero formado por dos subunidades idénticas con un peso molecular total de 93 Kda y a cada monómero se le une al menos una molécula de piridoxal-5'-fosfato (P5'-P). En todos los órganos, se encuentra una isoenzima mitocondrial (AST) que es una proteína claramente diferente a la citoplasmática, aunque es también un dímero formado por dos subunidades idénticas con un peso molecular de aproximadamente 90 Kda.⁴⁵

Debido a su amplia distribución la GOT se considera una enzima inespecífica de tejido o de órgano, y por tanto es más útil cuando su concentración sérica se compara con los valores de varias enzimas séricas diferentes. Una cantidad muy escasa de GOT se excreta en la bilis debido a la barrera hepatobiliar y no se sabe si la pequeña cantidad encontrada en la bilis procede de la sangre o directamente de los hepatocitos.

Su función a nivel celular es catalizar la transferencia reversible de un grupo alfa amino del amino ácido (aspartato) a un alfacetoácido (alfa cetoglutámico) como una de las más importantes reacciones del metabolismo proteico.⁴⁶

- **Alanina amino transferasa (GPT)**

Es una enzima de origen hepático, la forma mitocondrial constituye el 81% de la enzima total presente en el hígado humano.

Se eleva en la hepatitis acompañada de necrosis, cirrosis, ictericia obstructiva, cáncer de hígado y congestión hepática secundaria a fallo cardíaco. La GPT se

encuentra con mayor frecuencia, pero no de manera exclusiva en el hígado, por ello pocas veces se ven incrementos séricos sin efectos hepáticos. Se requieren lesiones del hígado más graves o extensas para causar valores anormales, en el caso de la GOT. Puede decirse que la prueba de GPT es menos sensible pero mucho más específica que la GOT, los tejidos del riñón, corazón y musculo esquelético tienen cantidades significativas de GPT en orden descendente al indicado. Las concentraciones de GPT suelen retornar a lo normal antes que las de GOT, probablemente debido a que la mayoría de los tejidos que contienen ambas enzimas tienen, en proporción, más GOT que GPT. Su función es catalizar la transferencia reversible de un grupo amino de la alanina al ácido alfa cetoglutarico dando como resultado ácido piruvico y ácido glutámico en presencia del activador que es la vitamina B6.⁴⁷⁻⁴⁸

- **Patología clínica de GOT y GPT**

La GPT y la GOT son importantes en la clínica y su aumento se debe a un proceso necrótico en órganos con alta funcionalidad como lo es el hígado y el miocardio, las dos enzimas pueden mostrar aumentos considerables (más de 50 veces las cifras normales) en las lesiones hepatocelulares agudas y extensas (hepatitis por virus).⁴⁹

6.2.10 Bilirrubina (directo-indirecto-total)

La bilirrubina es el principal pigmento biliar. Se forma en el retículo endotelial a partir de la degradación del grupo hemo, Los niveles de bilirrubina por encima de lo normal pueden ser signos de diferentes tipos de problemas hepáticos. En ocasiones, los niveles más elevados de bilirrubina pueden indicar un mayor índice de destrucción de glóbulos rojos (hemólisis).⁵²

La bilirrubina se considera como un marcador de función hepática y a la par de otras determinaciones bioquímicas (transaminasas, fosfatasa alcalina y gama glutamil transferasa entre otras) forma parte de un panel básico de pruebas para determinar en forma global la funcionalidad hepática. Tradicionalmente se determina la bilirrubina total y fraccionada. La bilirrubina total es la suma de la bilirrubina directa (conjugada) y la bilirrubina indirecta (no conjugada). Un aumento de la bilirrubina puede indicar

disfunción o daño hepático a priori, la medida de bilirrubina conjugada o directa y de la bilirrubina no conjugada o indirecta provee una indicación para pruebas diagnósticas adicionales.⁵³

- **Importancia bioquímica y clínica de la bilirrubina**

La ictericia y la hiperbilirrubinemia son indicadores de hepatopatía. La ictericia se define como la coloración amarillenta de la piel, las escleróticas y las membranas mucosas, debido a una elevación anormal de la concentración de bilirrubina sérica, considerándose como el primer signo más común de las hepatopatías. El depósito de bilirrubina en los tejidos se presenta sólo cuando existe hiperbilirrubinemia, siendo generalmente un signo de disfunción hepática, aunque es menos común que exista como resultado de un desorden hemolítico. En la hepatitis aguda con frecuencia se presentan episodios de ictericia que generalmente se resuelven. Por el contrario, en otras alteraciones hepatocelulares, como hepatitis alcohólica, cirrosis alcohólica, cirrosis no alcohólica y en el daño hepático inducido por drogas.⁵⁴⁻⁵⁵

6.2.11 Método para la determinación de transaminasas

Se utiliza el método colorimétrico para la determinación de la actividad de transaminasa Glutámico Oxalácetica (GOT) y transaminasa Glutámico Pirúvica (GPT) en suero sanguíneo.⁵⁰

- **Obtención de la muestra**

Al tomar la muestra se utiliza guantes quirúrgicos descartables y se extrajo la sangre de la cara anterior del antebrazo de las venas mediana basílica y radial.

Se aplica un torniquete unos 5cm por encima del sitio escogido, efectuando un lazo, fácil de desatar con una mano y asequible al operador. Se palpa la vena distendida y se desinfecta la zona con una torunda empapada de alcohol. Se aproxima la aguja a la vena con el bisel hacia arriba, en un ángulo de 30 a 45°. Apuntando directamente la aguja, sobre la vena dilatada, se introduce la aguja que debe penetrar la piel y la pared de la vena, apenas la aguja penetra en la luz venosa empieza a salir la sangre hacia el tubo. Se retira el torniquete con una sola mano, sin mover la aguja. Se coloca sobre la aguja (aún introducida), la torunda con alcohol y al mismo tiempo que se retira la aguja se aplica firmemente la torunda y se mantiene presionando la vena.

Luego coloca una cinta adhesiva estéril en el sitio de la punción, por último, se espera que la sangre coagule, centrifugar para separar el suero del coágulo y se procesa la muestra.⁵¹

6.3 MARCO CONCEPTUAL

Tuberculosis: Enfermedad clínicamente activa y sintomatológica causada por el bacilo de Koch o *Micobacterium tuberculosis*.⁶¹

Micobacterium Tuberculosis: Microorganismo con forma bacilar también conocido como bacilo de Koch en honor al Dr. Robert Koch, Es un agente aerobio preferencial, de multiplicación lenta, con la capacidad de permanecer en estado latente, es sensible al calor y la luz ultravioleta.⁶²

Transaminasas: Las transaminasas (o aminotransferasas) son enzimas transferasas que catalizan la reacción de transferencia del grupo amino (-NH₂) de un aminoácido a un α -cetoglutarato (un α -cetoácido). Las transaminasas más conocidas son

- Glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT), llamada también aspartato aminotransferasa (AST).
- Glutamato-piruvato transaminasa (GPT), o bien alanina aminotransferasa (ALT).⁶³

Bilirrubina: Producto de deshecho proveniente del metabolismo de la hemoglobina. Los hematíes viejos, defectuosos o dañados, son retirados por unas células fagocíticas (macrófagos). Dentro de estas células la hemoglobina se metaboliza y el hemo se transforma en bilirrubina, que es liberada a la sangre.⁶⁴

Daño hepático: Lesión o hepatotoxicidad causado por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos.⁶⁵

7 HIPOTESIS

Los factores asociados edad, género, fármacos antituberculosos, estado nutricional, consumo de alcohol son factores predisponentes que inciden en el daño hepático detectado mediante pruebas bioquímicas en pacientes con tratamiento farmacológico antituberculosos que reciben el tratamiento con: Rifampicina, Isoniacida, Pirazinamida y Etambutol en el Centro de Salud Las Américas.

8 VARIABLES

8.1 VARIABLE DEPENDIENTE

- Daño hepático.

8.2 VARIABLE INDEPENDIENTE

- Fármacos antituberculosos
- Factores de riesgo (edad, género, estado nutricional y consumo de alcohol)

8.3 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable dependiente	Definición conceptual	Definición operacional	Definición instrumental	
			Dimensión	Indicador
Variable dependiente				
Daño hepático	Daño sea funcional o anatómico del hígado inducido por ingestión de compuestos químicos u orgánicos	Aumento de 5 veces de transaminasas o de 2 veces de la bilirrubina total de los valores basales (previos al inicio del tratamiento).	Cuantitativa	Leve Moderado Grave
Variable independiente				
Fármacos antituberculosos	Fármacos indicados para el tratamiento de la tuberculosis	Rifampicina Isoniacida Etambutol Pirazinamida	cuantitativo	R = 60 ml 5ml/100mg H =100 mg E =400 mg Z =500 mg R/H=300/150mg
Factores de riesgo	Circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud	Edad	Cuantitativa	18-59 Años
		Estado nutricional	cuantitativa	IMC
		Consumo de alcohol	cualitativa	A veces Siempre nunca

9 CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con diagnóstico positivo de tuberculosis.
- Pacientes reciben tratamiento antituberculoso con los fármacos Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida y Etambutol.
- Pacientes sin enfermedad de base.
- Pacientes sin otro tratamiento farmacológico.

10 DISEÑO METODOLÓGICO

10.1 TIPO DE ESTUDIO

- **Prospectivo.** - Se recolectó datos durante el transcurso de la investigación
- **Transversal.** - Estudio desarrollado en el periodo comprendido de junio a diciembre 2019.
- **Analítico.** - Demuestra el daño hepático inducido por fármacos antituberculosos asociado a factores de riesgo midiendo las concentraciones de las enzimas hepáticas (GPT-GOT) y de bilirrubina antes y durante del tratamiento de pacientes con tuberculosis pulmonar del Centro de salud Las Américas.

10.2 UNIVERSO Y MUESTRA

10.2.1 Universo

La población estudiada fue en pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento farmacológico antituberculoso que acuden al Centro de salud Las Américas.

10.2.2 Tipo de muestreo

No probabilístico, debido a que la población fue pequeña, la muestra fue censal y se tomó toda la población lo cual además aseguró una cobertura del 100 %, la cual estuvo conformada por todos los pacientes, n=33.

10.2.3 Muestra

Se realiza el estudio a 33 pacientes con tuberculosis que recibieron tratamiento farmacológico antituberculoso del Centro de Salud las Américas.

10.2.4 Procedimiento



10.3 INSTRUMENTOS

Para realizar el estudio se manejó encuestas y charlas informativas con el objetivo de conocer los factores predisponentes que influye al daño hepático a pacientes con tratamiento antituberculoso, al mismo tiempo se utilizó técnicas colorimétricas con materiales y equipos requeridos.

Equipos requeridos

- Centrifugadora
- Espectrofotómetro o fotocolorímetro
- Material volumétrico adecuado.
- Baño de agua a 37°C
- Reloj o timer

10.4 MATERIALES

- Torniquete
- Torundas
- Jeringas
- Tubos de ensayo
- Micro pipeta
- Pipeta
- Punteras
- Guantes
- Mandil
- Barbijo

Reactivos

- AST/GOT Liquiform - Labtest
- ALT/GPT Liquiform - Labtest
- Bilirrubina- Labtest

10.5 INSTRUMENTO DE CAPTURA DE DATOS

- Carta de autorización para el ingreso al centro de salud Las Américas y a el laboratorio del centro de salud Sante Sud.
- Formulario de registro de datos de cada paciente.
- Se procedió a la recolección de los datos pertinentes de los pacientes.
- Los datos recolectados fueron vaciados a la ficha de recolección de datos.
- Los resultados fueron procesados en cuadros y gráficos estadísticos con el programa estadístico SPSS.
- Finalmente se presentaron los datos obtenidos de la investigación.
- Para la prueba de asociación de variables se utilizó la prueba de Chi-cuadrado de independencia
- Para la medición del riesgo se utilizó los indicadores de riesgo Odds Ratio (OR) y Riesgo Relativo (RR).

11 RESULTADOS

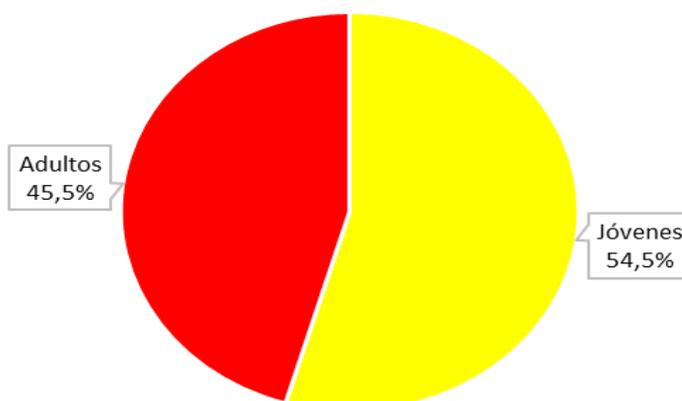
11.1 DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Tabla 1.- Distribución según grupo etario de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.

Grupo Etario (Años)	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Jóvenes (18-28)	18	54,5
Adultos (29-59)	15	45,5
Total	33	100,0

Fuente. - Elaboración propia, 2019.

Gráfico 1.-Distribución según grupo etario de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.



Fuente. - Elaboración propia, 2019.

De acuerdo a la incidencia de pacientes con tuberculosis en el periodo de junio a diciembre del 2019, se observa que el mayor número de pacientes abarcó al grupo etario de joven (18-28 años) con un 54,5 % (18) pacientes; 42,5% (15) pacientes abarcó el grupo de adulto (29-59 años).

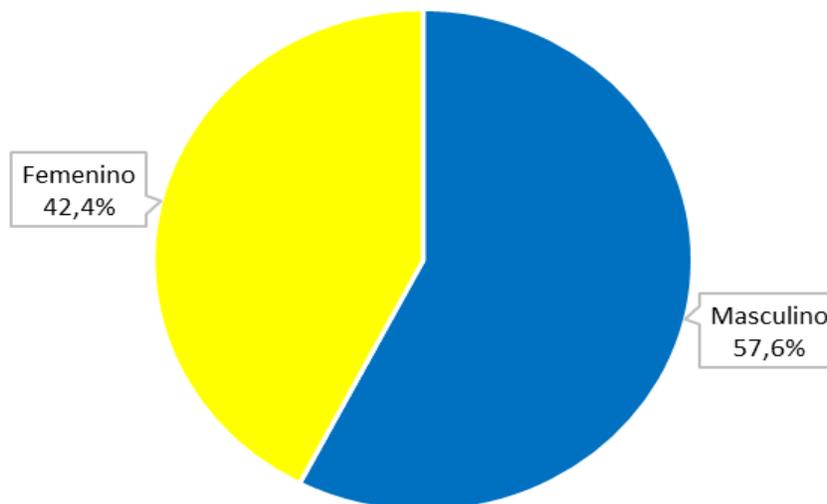
En cuanto a la edad la media encontrada fue de 30.7 con una desviación estándar de ± 11.18 , una mediana de 38 con un rango de edad entre los 18-59 años.

Tabla 2.- Distribución según género de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas,2019.

Género	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Masculino	19	57,6
Femenino	14	42,4
Total	33	100,0

Fuente. - Elaboración propia, 2019.

Gráfico 2.- Distribución según género de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas,2019.



Fuente. - Elaboración propia, 2019.

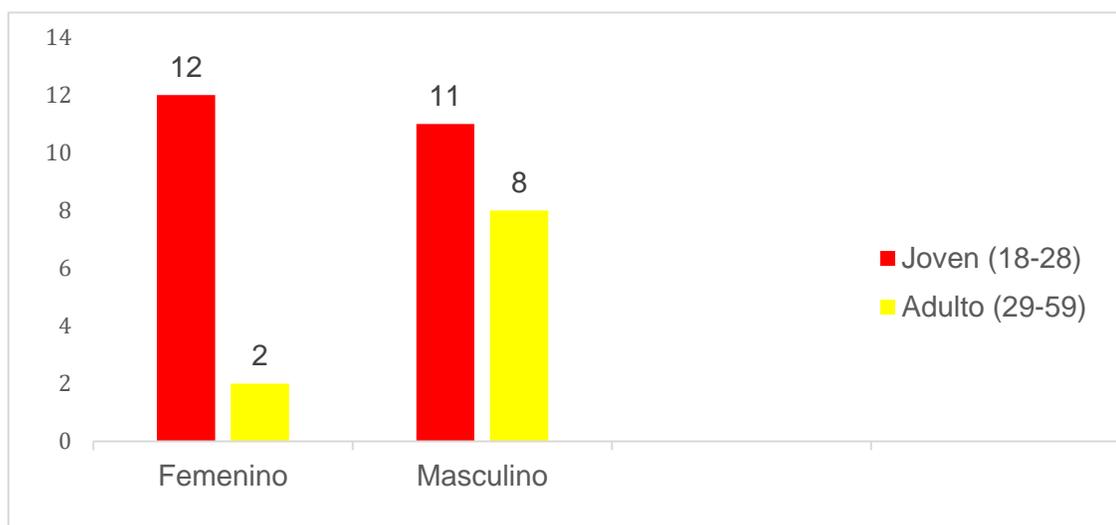
En el siguiente análisis del presente gráfico y tabla demuestra en su totalidad de los pacientes que el 57,6% (19) pacientes son del género masculino y el 42,4% (14) pacientes son del género femenino.

Tabla 3.- Distribución según grupo etario- género de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas,2019.

Cuadro Comparativo Grupo etario- género		GRUPO ETARIO		TOTAL
		Joven (18-28)	Adulto (29-59)	
Género	Femenino	12	2	14
	Masculino	11	8	19
Total		23	10	33

Fuente. - Elaboración propia, 2019

Grafico 3.- Distribución según grupo etario - género de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas,2019.



Fuente. - Elaboración propia, 2019

La distribución de grupo etario y género fue el 36,36% (12) pacientes del género femenino entre las edades de 18-28 años, el 33,33 % (11) pacientes del género masculino entre las edades de 29-59 años, el 24,24 % (8) pacientes del género masculino entre la y el 6.06 % (2) pacientes fue del género femenino entre la edad de 29-59 años.

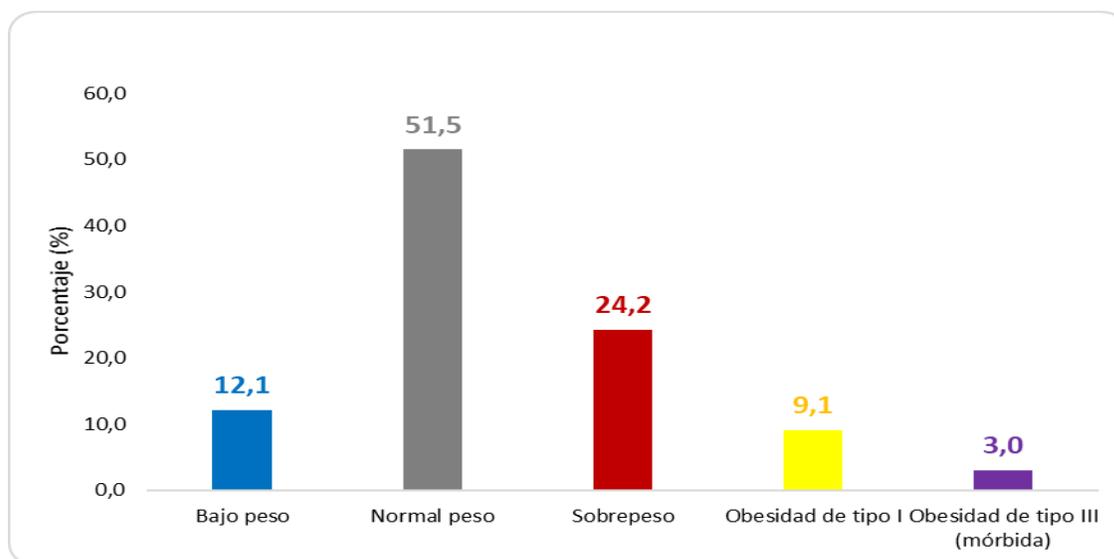
11.2 ANAMNESIS NUTRICIONAL

Tabla 4.- Distribución según Estado Nutricional de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.

Estado Nutricional	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Bajo peso	4	12,1
Normal peso	17	51,5
Sobrepeso	8	24,2
Obesidad de tipo I	3	9,1
Obesidad de tipo III (mórbida)	1	3,0
Total	33	100,0

Fuente. - Elaboración propia, 2019.

Gráfico 4.- Distribución según Estado Nutricional de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.



Fuente. – Elaboración propia, 2019.

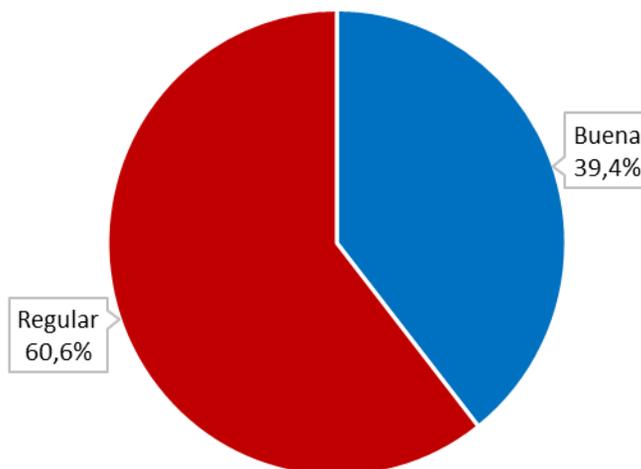
En el presente análisis se detectó de acuerdo al IMC (clasificación de la OMS) un 51,5% (17) pacientes presento un peso normal, 24,2% (8) pacientes con sobre peso, 12,1% (4) pacientes con bajo peso, 9,1% (3) pacientes con obesidad de tipo I y 3% (1) paciente con obesidad tipo III.

Tabla 5.- Distribución según calificación del régimen alimenticio de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud Las Américas, 2019.

¿Cómo califica su alimentación?	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Buena	13	39,4
Regular	20	60,6
Total	33	100,0

Fuente. - Elaboración propia, 2019.

Gráfico 5.- Distribución según calificación del régimen alimenticio de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.



Fuente. - Elaboración propia, 2019.

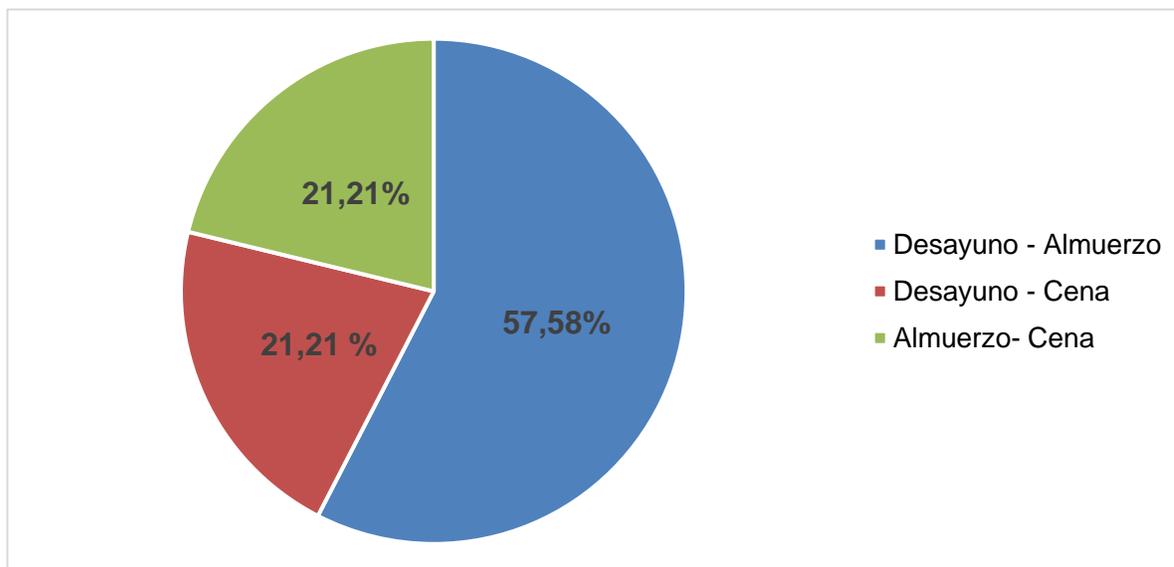
Se registro un 60,6% (20) pacientes con una alimentación regular y un 39,4% (13) pacientes con una alimentación buena. Anexo 9

Tabla 6.- Distribucion según comidas principales del día de pacientes del Centro de Salud Las Américas, 2019.

Comidas principales	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Desayuno - Almuerzo	19	57,58
Desayuno - Cena	7	21,21
Almuerzo- Cena	7	21,21
Total	33	100,0

Fuente. - Elaboración propia, 2019.

Grafico 6.- Distribucion según comidas principales del día de pacientes del Cento de Salud Las Américas, 2019.



Fuente. - Elaboración propia, 2019.

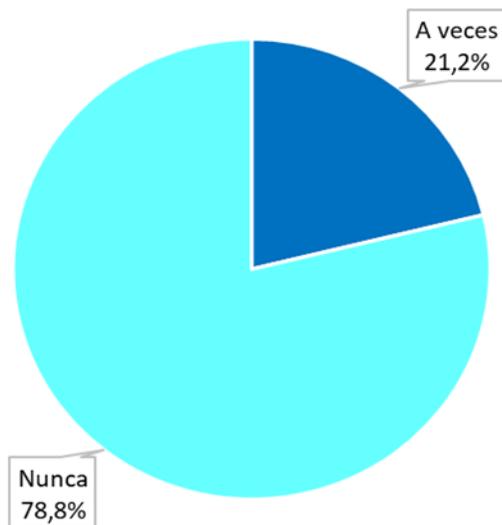
En el análisis se puede observar que el 57,58 % (19) consume dos comidas principales al día Desayuno – Almuerzo, el 21,21 % (7) pacientes consume dos comidas al día Desayuno – Cena y el 21,21 % (7) pacientes consume los tres platos principales de la alimentación

Tabla 7.- Distribución según incidencia de consumo de alcohol de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.

Consumo de alcohol	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
A veces	7	21,2
Nunca	26	78,8
Total	33	100,0

Fuente. - Elaboración propia, 2019.

Gráfico 7.- Distribución según incidencia de consumo de alcohol de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.



Fuente. - Elaboración propia, 2019.

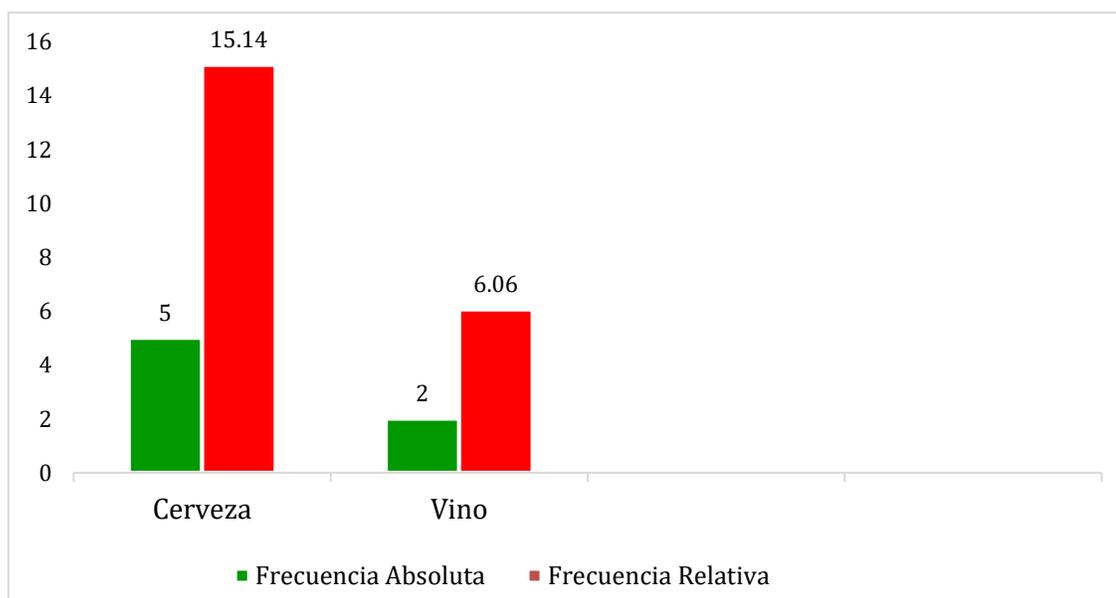
En el presente estudio se registró que el 78,8% (26) pacientes no consumían alcohol durante el tratamiento y el 21,2% (7) pacientes consumieron alcohol durante el tratamiento.

Tabla 8.- Distribución según el tipo de bebida alcohólica de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.

Tipo de bebida alcohólica	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Cerveza	5	15,14
Vino	2	6,06
Total	7	21,2

Fuente. - Elaboración propia, 2019.

Gráfico 8.- Distribución según el tipo de bebida alcohólica de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.



Fuente. - Elaboración propia, 2019.

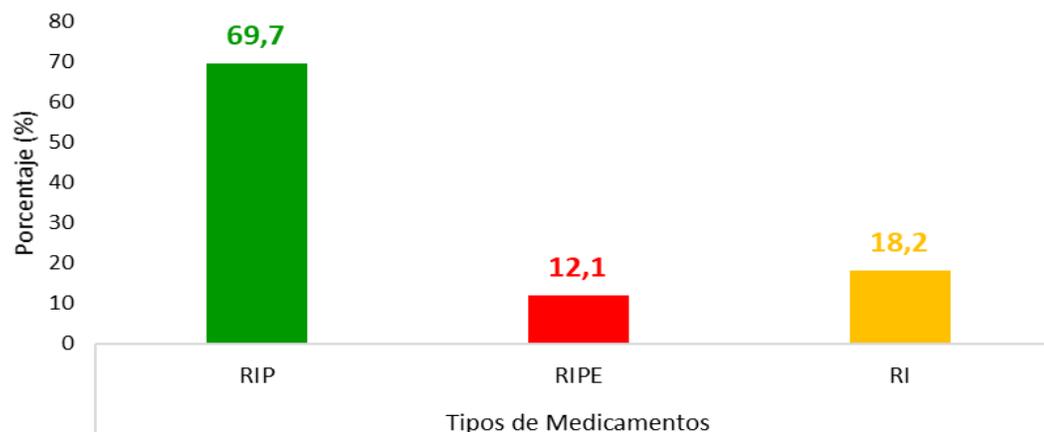
Según el tipo de bebida alcohólica se puede evidenciar que el 15,14 % (5) pacientes consumían cerveza y el 6,06 % (2) pacientes consumían vino durante el tratamiento farmacológico.

Tabla 9.- Distribución según el tratamiento médico que reciben pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.

Tipos de Medicamentos	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
RIP ¹	23	69,7
RIPE ²	4	12,1
RI ³	6	18,2
Total	33	100,0

Fuente. - Elaboración propia, 2019.

Gráfico 9.- Distribución según el tratamiento médico que reciben pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.



Fuente. - Elaboración propia, 2019.

En el siguiente análisis se observa que el 69,7 % (23) pacientes se encontraban finalizando la fase inicial con baciloscopias positivas por el cual tenían el tratamiento con RIP, el 18,2% (6) pacientes se encontraban en la segunda fase con el tratamiento de RI y el 12,1 % (4) pacientes se encontraban en la fase inicial con el tratamiento farmacológico de RIPE, en cuanto las dosificaciones de los fármacos fueron establecidas por el médico según su peso y edad de cada paciente. Anexo 24

¹ RIP: Rifampicina, Isoniacida, Pirazinamida

² RIPE: Rifampicina, Isoniacida, Pirazinamida, Etambutol

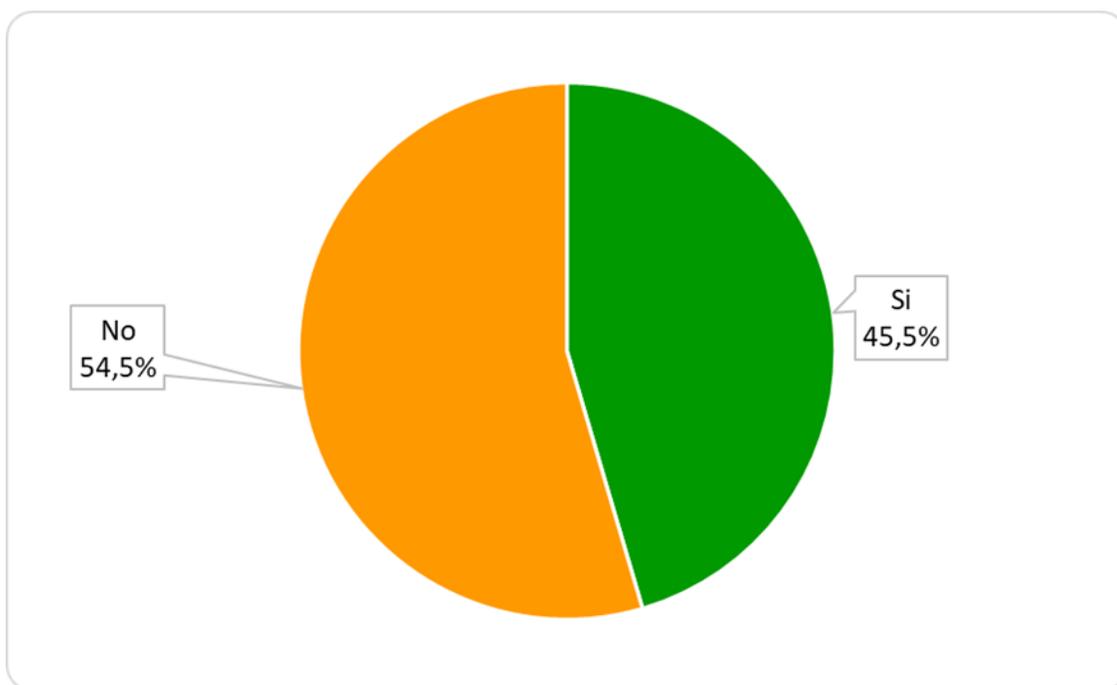
³ RI: Rifampicina, Isoniacida

Tabla 10.- Distribución según las reacciones adversas al tratamiento de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.

Reacción adversa al tratamiento	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Si presenta	15	45,5
No presenta	18	54,5
Total	33	100,0

Fuente. - Elaboración propia, 2019.

Gráfico 10.- Distribución según las reacciones adversas al tratamiento de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.



Fuente. - Elaboración propia, 2019.

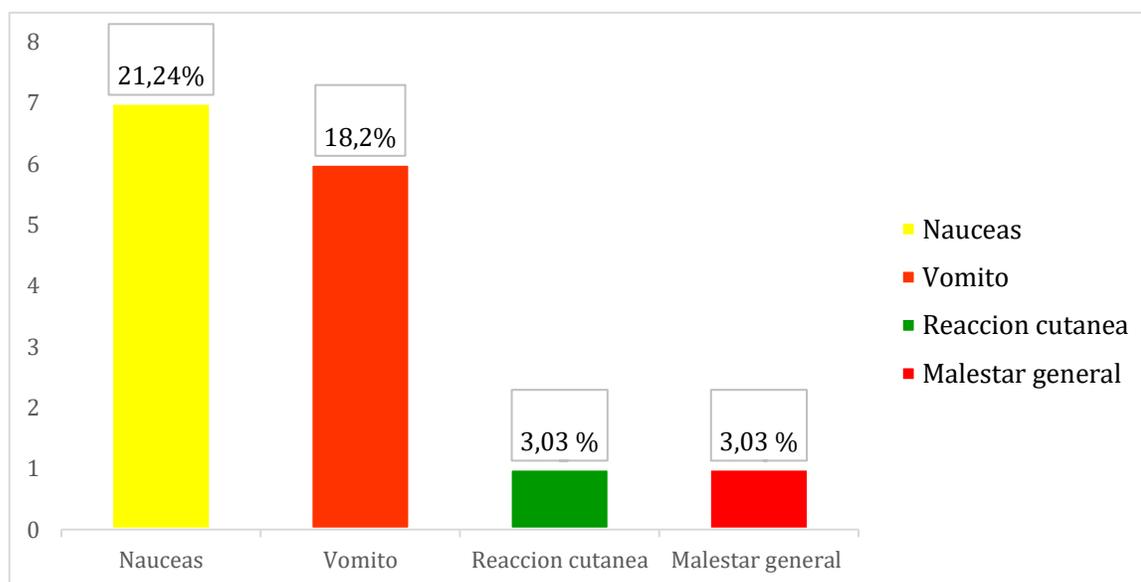
De acuerdo a la frecuencia 54,5% (18) pacientes no presentan reacciones adversas al tratamiento y el 45,5% (15) pacientes si presentan reacciones adversas.

Tabla 11.- Distribución según el tipo de reacción adversa de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.

Tipo de reacción adversa	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Náuseas	7	21,24
Vomito	6	18,2
Reacción cutánea	1	3,03
Malestar general	1	3,03
Total	15	45,5

Fuente. - Elaboración propia, 2019.

Gráfico 11.- Distribución según el tipo de reacción adversa de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.



Fuente. - Elaboración propia, 2019.

De acuerdo a las reacciones adversas presentadas en los pacientes con tratamiento antituberculoso el 21,24 % (7) pacientes presento náuseas, 18,2 % (6) pacientes presentaron vómitos, 3,03 % (1) paciente presento reacción cutánea y 3,03 % (1) paciente presento malestar general.

11.3 PERFIL HEPÁTICO

Tabla 12.- Distribución del Perfil hepático "Transaminasas GOT, GPT y BILIRRUBINA total " inicio del tratamiento farmacológico de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.

Valores Séricos	Perfil Hepático					
	GOT		GPT		Bilirrubina Total	
	Frec. absoluta	Frec, relativa	Frec. absoluta	Frec, relativa	Frec. absoluta	Frec, relativa
Normal	33	100,0	33	100,0	33	100,0
Elevado	0	0	0	0	0	0
Daño Hepático	0	0	0	0	0	0
Total	33	100,0	33	100,0	33	100,0

Elaboración propia, 2019.

Controles realizados del perfil hepático, transaminasas (GOT-GPT) y bilirrubina de los pacientes con tuberculosis antes del tratamiento farmacológico, donde se registró que el 100% (33) pacientes presentaron niveles normales tanto como transaminasas y bilirrubina.

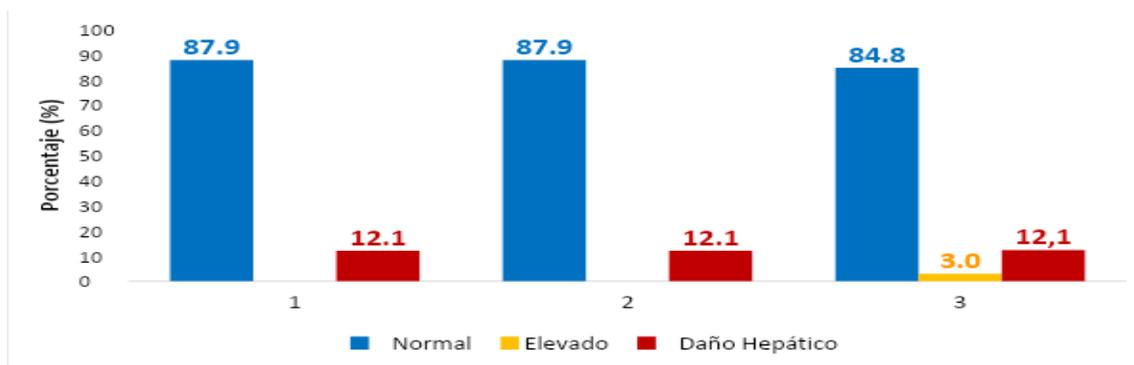
GOT-GPT: Normal <40 U/l
 Elevado >40-120 U/l
 Daño hepático > 120 U/l
 BILIRRUBINA TOTAL: Normal <1.0 mg/dl
 Elevado > 1.0-2.0 mg/dl
 Daño hepático >2.0 mg/dl

Tabla 13.- Distribución del Perfil hepático "Transaminasas GOT, GPT y BILIRRUBINA total " durante el tratamiento farmacológico de pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.

Valores Séricos	Perfil Hepático					
	GOT		GPT		Bilirrubina Total	
	Frec. absoluta	Frec. relativa	Frec. absoluta	Frec. relativa	Frec. absoluta	Frec. relativa
Normal	29	87,9	29	87,9	29	87,9
Elevado	0	0,0	0	0,0	0	0
Daño Hepático	4	12,1	4	12,1	4	12,1
Total	33	100,0	33	100,0	33	100,0

Fuente. - Elaboración propia, 2019.

Gráfico 12.- Distribución del Perfil hepático "Transaminasas GOT, GPT y BILIRRUBINA total " durante el tratamiento farmacológico de los pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.



Fuente. - Elaboración propia, 2019.

Controles realizados de transaminasas GOT-GPT un 87,9% (29) pacientes presentaron niveles normales y un 12,1% (4) pacientes presentaron niveles elevados de GOT-GPT, En cuanto a Bilirrubina total se registró que el 87,9% (29) pacientes presentaron niveles normales, el 12,1% (4) pacientes se registraron niveles elevados mayor a tres veces de su valor normal.

GOT-GPT: Normal <40 U/l, Elevado >40-120 U/l, Daño hepatico > 120 U/l

BILIRRUBINA TOTAL: Normal <1.0 mg/dl

Elevado > 1.0-2.0 mg/dl

Daño hepatico >2.0 mg/dl

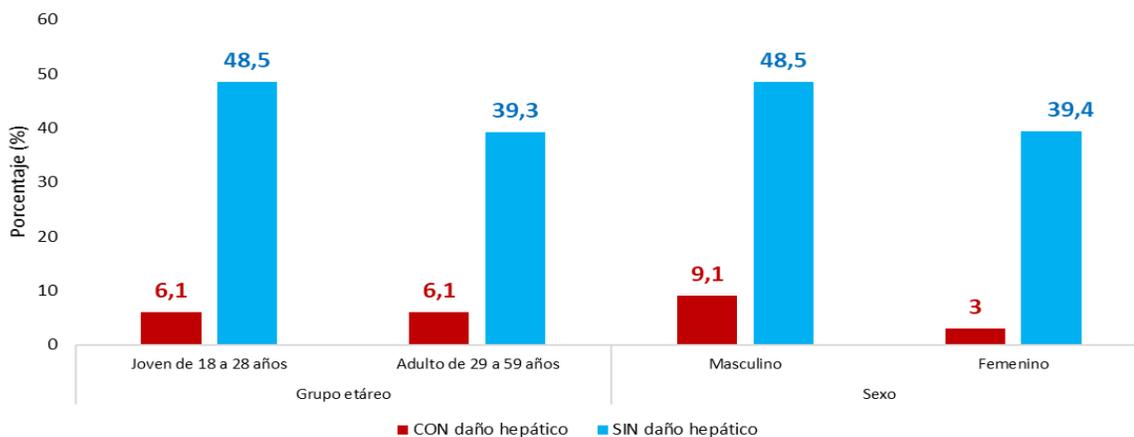
11.4 RELACIÓN DEL PERFIL HEPÁTICO CON LOS FACTORES DE RIESGO

Tabla 14.- Distribución del "Perfil hepático y su relación con el Grupo etario y género" de pacientes del Centro de Salud las Americas, 2019.

Variables	Perfil HEPÁTICO				P-Valor	OR/ (95% Intervalo de confianza)
	CON daño hepático		SIN daño hepático			
	Frec. absoluta	Frec. relativa	Frec. absoluta	Frec. relativa		
<i>Grupo etario</i>						
Joven de 18 a 28 años	2	6,1	16	48,5	0,643	0,611 (0,075-4,983)
Adulto de 29 a 59 años	2	6,1	13	39,3		
<i>Sexo</i>						
Masculino	3	9,1	16	48,5	0,452	2,438 (0,226-26,299)
Femenino	1	3,0	13	39,4		

Fuente. - Elaboración propia, 2019.

Gráfico 13.-Distribución del "Perfil hepático y su relación con el Grupo etario y Sexo" de pacientes del Centro de Salud las Américas, 2019.



Fuente. - Elaboración propia, 2019.

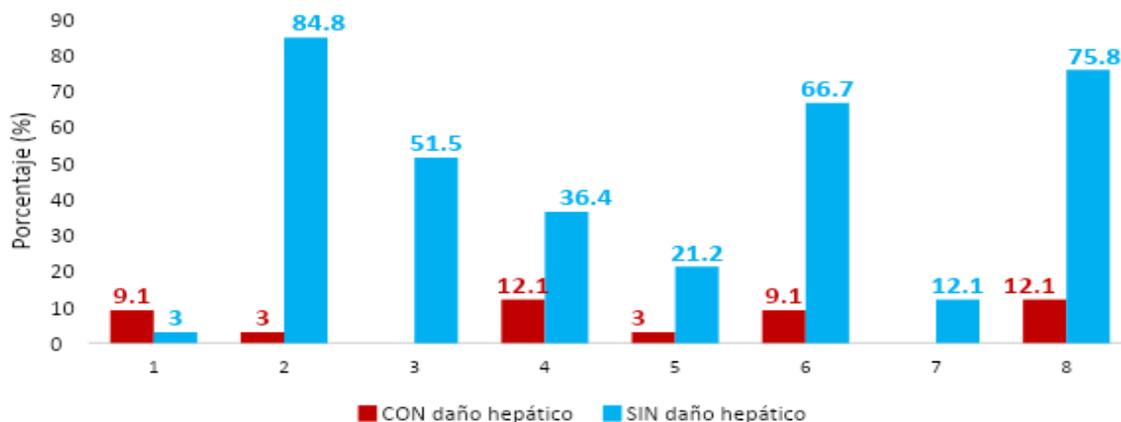
De los 33 pacientes estudiados, 4 pacientes presentaron daño hepático moderado con edades comprendidas entre 18-59 años con un equivalente por cada grupo de 6,1%, respecto a la relación género - daño hepático obtuvimos (9,1%;3) pacientes masculinos respecto a (3%; 1) paciente del género femenino que presentó daño hepático., Por lo tanto, la edad y género no presentan relación estadísticamente significativa porque no tienen un $p < 0.05$ y tampoco un intervalo de confianza del 95% que no cruza la unidad.

Tabla 15.- Distribución del " Perfil Hepático y su relación con el Estado Nutricional" de pacientes del Centro de Salud las Américas, 2019.

Estado Nutricional	Perfil HEPÁTICO				P-Valor	OR/*RR (95% Intervalo de confianza)
	CON daño hepático		SIN daño hepático			
	Frec. absoluta	Frec. relativa	Frec. absoluta	Frec. relativa		
Bajo peso						
Con Bajo peso	3	9,1	1	3,0	0,000	84,0 (4,113-1715,632)
Sin Bajo peso	1	3,0	28	84,8		
Normo peso						
Con Normo peso	0	0	17	51,5	0,028	*1,333 (1,005-1,769)
Sin Normo peso	4	12,1	12	36,4		
Sobrepeso						
Con sobrepeso	1	3,0	7	21,2	0,970	1,048 (0,093-11,754)
Sin sobrepeso	3	9,1	22	66,7		
Obesidad						
Con obesidad	0	0,0	4	12,1	0,428	*1,160 (1,003-1,342)
Sin obesidad	4	12,1	25	75,8		

Fuente. - Elaboración propia, 2019.

Gráfico 14.- Distribución del " Perfil Hepático y su relación con el Estado Nutricional" de pacientes del Centro de Salud las Américas, 2019.



Fuente. - Elaboración propia, 2019.

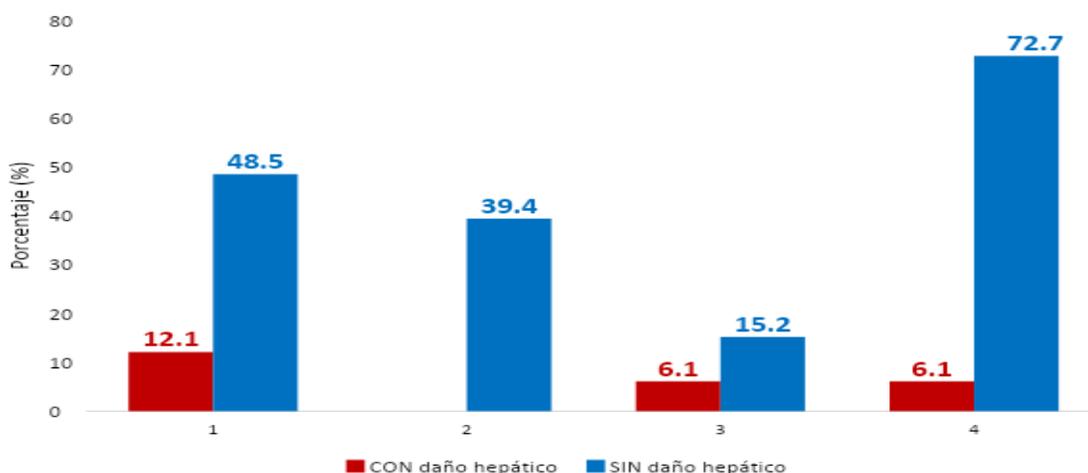
El 9,1% (3) de pacientes con un IMC <18,5 presentaron daño hepático, el 3% (1) paciente con un IMC >18.5 y <24,5 presento daño hepático a comparación del 87.9% (29) de pacientes con un IMC >25 no presentaron daño hepático. El indicador de riesgo indica que una persona con bajo peso tiene 84 veces más riesgo de presentar daño hepático (hepatotoxicidad).

Tabla 16.-Distribución del "Perfil hepático y su relación con los alimentos y el consumo de alcohol" de pacientes del Centro de Salud las Américas, 2019.

Variables	Perfil HEPÁTICO				P-Valor	OR/*RR (95% Intervalo de confianza)
	CON daño hepático		SIN daño hepático			
	Frec. absoluta	Frec. relativa	Frec. absoluta	Frec. relativa		
Alimentación						
Regular	4	12,1	16	48,5	0,085	*1,250 (1,004-1,556)
Buena	0	0	13	39,4		
Consumo de alcohol						
A veces	2	6,1	5	15,2	0,133	4,80 (0,540-42,632)
Nunca	2	6,1	24	72,7		

Fuente. - Elaboración propia, 2019.

Gráfico 15.-Distribución del "Perfil hepático y su relación con los alimentos y el consumo de alcohol" de pacientes del Centro de Salud las Américas, 2019.



Fuente. - Elaboración propia, 2019.

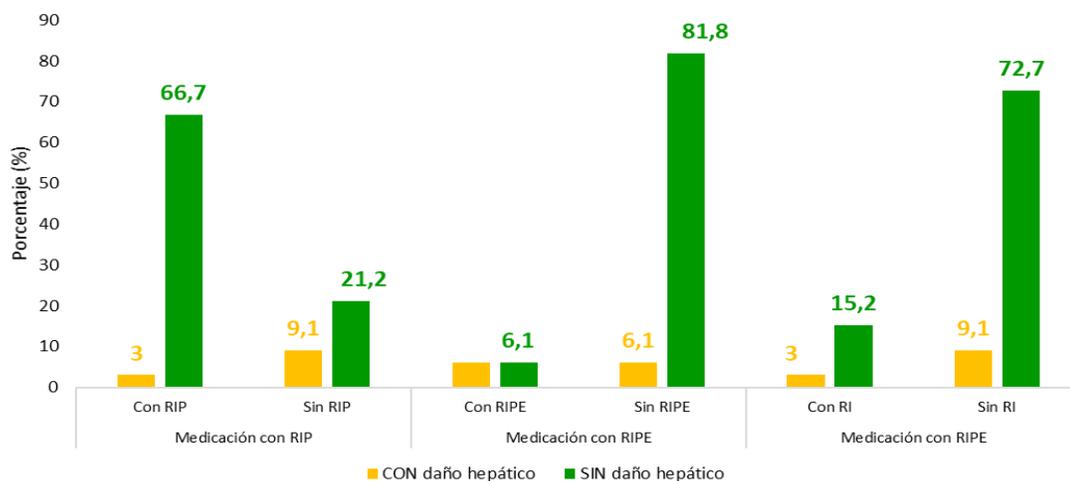
Se observa que el 60,6 % (20) pacientes tienen una alimentación regular del cual el 12,1% (4) pacientes presentaron daño hepático y el 39,4 % (13) pacientes tenían una buena alimentación del cual no se registró ningún daño hepático. Se observa también que el 78,8 % (26) pacientes no consumieron alcohol durante el tratamiento del cual el 6,1% (2) pacientes presentaron hepatotoxicidad, se aprecia también que el 21,3% (7) pacientes con tratamiento antituberculoso consumieron alcohol durante el tratamiento del cual el 6,1% (2) pacientes llegaron a desarrollar hepatotoxicidad.

Tabla 17.-Distribución del "Perfil hepático y su relación con la medicación" de pacientes del Centro de Salud las Américas, 2019.

Medicación	Perfil HEPÁTICO				P-Valor	OR/*(95% Intervalo de confianza)
	CON daño hepático		SIN daño hepático			
	Frec. absoluta	Frec. relativa	Frec. absoluta	Frec. relativa		
Medicación con RIP						
Con RIP	1	3	22	66,7	0,038	0,106 (0,009-1,190)
Sin RIP	3	9,1	7	21,2		
Medicación con RIPE						
Con RIPE	2	6,1	2	6,1	0,013	13,50 (1,189-153,331)
Sin RIPE	2	6,1	27	81,8		
Medicación con RI						
Con RI	1	3,0	5	15,2	0,706	1,60 (0,137-18,723)
Sin RI	3	9,1	24	72,7		

Fuente. - Elaboración propia, 2019.

Gráfico 16.- Distribución del "Perfil hepático y su relación con la medicación" de pacientes del Centro de Salud las Américas, 2019.



Fuente. - Elaboración propia, 2019.

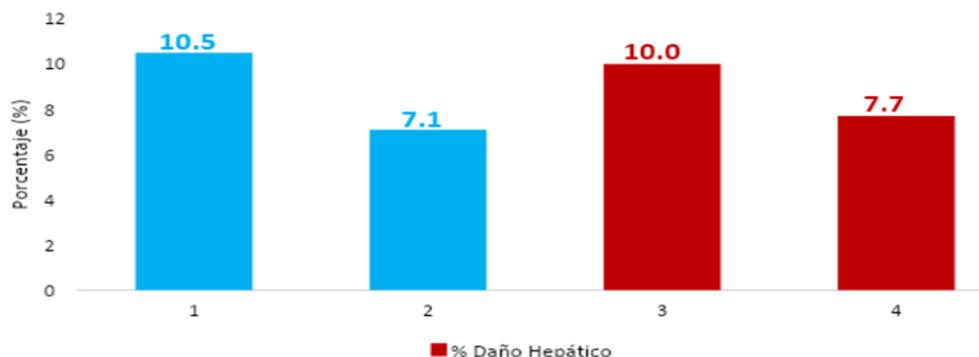
Se observa que el 69,7% (23) pacientes recibieron fármacos RIP como tratamiento antituberculoso del cual el 3% (1) paciente presentó un daño hepático al tratamiento, el 12,2% (4) pacientes recibieron como tratamiento RIPE donde el 6,1% (2) pacientes presentaron daño hepático al tratamiento farmacológico y el 18,2% (6) pacientes tuvieron un tratamiento farmacológico de RI el cual el 3% (1) paciente se registró con daño hepático.

Tabla 18.- Distribución del "Perfil hepático y su relación con el estado nutricional (Bajo peso) según género y grupo etario" de pacientes del Centro de Salud las Américas, 2019.

ESTADO NUTRICIONAL			
	Bajo peso		
Variables	% Daño Hepático	P-Valor	OR/(95% IC)
<i>Genero</i>			
Masculino	10,5	0,008	30,0 (1,3-693,1)
Femenino	7,1	0,000	-----
<i>Grupo Etario</i>			
Joven	10,0	0,000	*0,33 (0,07-1,65)
Adulto	7,7	0,015	*12,00 (1,84-78,37)

Fuente. - Elaboración propia, 2019.

Gráfico 17.- Distribución del "Perfil hepático y su relación con el estado nutricional (Bajo peso) según género y grupo etario" de pacientes del Centro de Salud las Américas, 2019.



Fuente. - Elaboración propia, 2019.

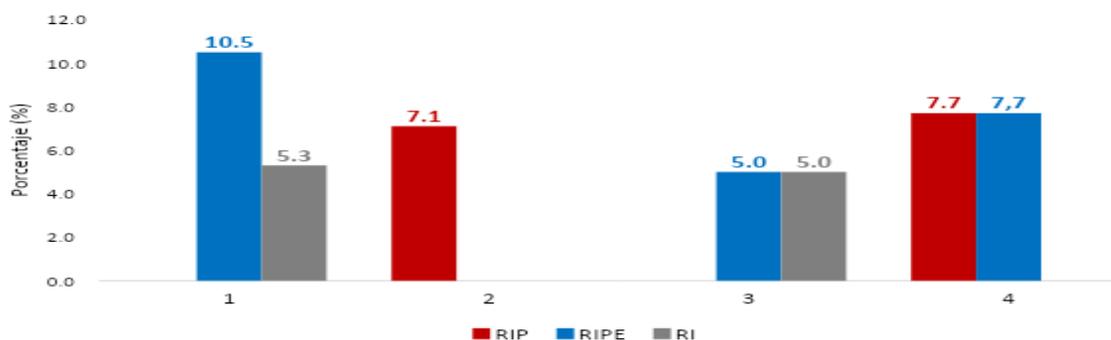
Se puede evidenciar que los pacientes con bajo peso del género masculino tienen 30 veces más probabilidad de desarrollar daño hepático en relación al género femenino. En el caso del grupo etario el daño hepático se puede presentar tanto en los jóvenes (10,0%) como en los adultos (7,7%) por lo cual se evidencia que existe una asociación estadísticamente significativa, con respecto al daño hepático, donde según el indicador de riesgo Odds Ratio (OR) indica que los pacientes adultos que presentan bajo peso tienen 12 veces más probabilidad de desarrollar daño hepático que los jóvenes.

Tabla 19.-Distribución del "Daño hepático y su relación con el tipo de medicación, según género y grupo etario" de pacientes del Centro de Salud las Américas, 2019.

Variables	TIPO DE MEDICACIÓN								
	RIP			RIPE			RI		
	% Daño Hepático	P-Valor	OR*RR(95% IC)	% Daño Hepático	P-Valor	OR*RR(95% IC)	% Daño Hepático	P-Valor	OR*RR(95% IC)
<i>Sexo</i>									
Masculino	0,0	0,005	*2,00(0,90-4,45)	10,5	0,008	30,00(1,30-693,13)	5,3	0,364	3,5(0,21-58,77)
Femenino	7,1	0,512	*0,90(0,73-1,11)	0,0	0,773	*1,08(0,93-1,27)	0,0	0,588	1,10(0,91-1,33)
<i>Grupo Etáreo</i>									
Joven	0,0	0,023	*1,5(0,85-2,64)	5,0	0,047	17,00(0,55-523,79)	5,0	0,264	5,00(0,24-104,15)
Adulto	7,7	0,522	0,38(0,02-8,10)	7,7	0,140	10,00(0,32-315,28)	0,0	0,512	*1,22(0,93-1,61)

Fuente. - Elaboración propia, 2019.

Gráfico 18.- Distribución del "Daño hepático y su relación con el tipo de medicación, según género y grupo etario" de pacientes del Centro de Salud las Américas, 2019.



Fuente. - Elaboración propia, 2019.

Los resultados de la tabla, evidencia que existe una relación estadísticamente significativa entre el género con el tipo de medicación (RIP y RIPE), siendo los pacientes del género masculino más afectados con el daño hepático, donde el riesgo aumenta considerablemente cuando los pacientes reciben el tratamiento de los cuatro medicamentos juntos (RIPE), comprobándose con el indicador de riesgo Odds Ratio (OR) que los pacientes del género masculino que reciben la medicación del RIPE tienen 30 veces más probabilidad de desarrollar daño hepático; con respecto a los pacientes varones que reciben tres medicaciones (RIP), el indicador de riesgo (OR) demuestra que estos tienen 2 veces más probabilidad de desarrollar daño hepático.

12 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

De los 33 pacientes que ingresaron al estudio 12,1 % (4) pacientes presentaron un daño hepático moderado durante el tratamiento farmacológico antituberculoso, esto se puede relacionar con el estudio de auditorías clínicas de reacciones adversas (OPS/OMS 2010) del ministerio de salud de Bolivia donde se encontró 10,6% de 395 pacientes que desarrollaron RAFA donde el daño hepático fue el más frecuente.

Dentro de los factores de riesgo se pudo evidenciar que un 12,1 % (4) pacientes presentaron una mala nutrición con un IMC de <18,5 donde se puede indicar que la malnutrición es un factor de riesgo asociado para reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis esto se puede evidenciar con la tesis del autor Miguel Ángel Vega Arando “Malnutrición como factor de riesgo para reacción adversa a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis en el Hospital Militar Central durante el período julio 2012 a julio 2017” Lima-Peru.

Según la OMS establece que cinco fármacos de primera línea son indicados para el tratamiento farmacológico para pacientes con tuberculosis, pero en este estudio se tomó a cuatro fármacos (Isoniacida-Rifampicina-Pirazinamida-Etambutol) los cuales son lo que generan más daño a nivel hepático, en el estudio realizado se pudo evidenciar que los fármacos administrados H,R,Z,E son un factor de riesgo, se puede evidenciar con las tesis del autor Mamani-Poma Augusto “Reacción adversa a fármacos antituberculosos (RAFA)”.

14 CONCLUSIONES

Realizado el estudio se presentaron las siguientes conclusiones:

Se logró determinar la incidencia de la relación y grado del daño hepático al tratamiento farmacológico antituberculoso asociado a factores de riesgo, donde se demostró que el estado nutricional y el tipo de fármaco son los factores de mayor riesgo, los cuales generaron un 12,1% (4) pacientes con daño hepático de grado moderado.

De los 33 pacientes estudiados, se determinaron los valores séricos de transaminasas (GOT-GPT) y bilirrubinas obteniendo un 12,1%; (4) pacientes, con valores que triplicaron los rangos referenciales.

Existe una relación significativa entre el estado nutricional y el perfil hepático, siendo más susceptibles los individuos con bajo nivel nutricional al daño o degeneración hepática causada por efectos del tratamiento farmacológico antituberculoso.

Existe una relación significativa entre el tipo de medicación y el perfil hepático, siendo más susceptibles los pacientes que reciben tratamiento con RIPE y RIP, el tipo de medicación cumple un papel muy importante como causante de daño hepático. Al realizar este estudio se derivaron a hospitales de segundo nivel a los 4 pacientes con daño hepático, donde se les realizó pruebas de desensibilización que coadyuvaran a los resultados obtenidos en el presente estudio teniendo como resultado que el fármaco con mayor frecuencia asociado a RAFA, fue la Pirazinamida seguido de la Rifampicina.

La prevalencia de RAFA se presentó en mayor porcentaje en el sexo masculino (10,5%), respecto a la edad la reacción adversa se puede presentar tanto en jóvenes como en adultos con un rango de edad de 18-59 años.

15 RECOMENDACIÓN

Se sugiere:

- a) Dar mayor consejería y concientización a los pacientes durante el tratamiento teniendo en cuenta a la familia del mismo para así poder concluir con el tratamiento
- b) Se recomienda al farmacéutico realizar un seguimiento farmacoterapéutico ambulatorio a los pacientes con tuberculosis, con visitas domiciliarias para identificar algunos factores de riesgo, en los estilos y condiciones de vida que aumenten la probabilidad de desarrollar las reacciones adversas al tratamiento farmacológico
- c) A los enfermos con tuberculosis, deben recibir capacitaciones para mejorar sus hábitos alimenticios y consumir alimentos nutritivos debido a que la desnutrición es el principal factor de riesgo que aumenta el daño hepático producido por fármacos antituberculosos.

16 BIBLIOGRAFÍA

1. Kheirollah GA, Elahe Ka, Shalvir G. Evaluación de las reacciones adversas de los antituberculosos en pacientes hospitalizados. *Pharmacy Pract* [internet] 2006 Sep. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1885-642X2006000300006&lng=es
2. Ibarra O, Morillo R. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento Ed. Boehringer Ingelheim. España 2017
3. Dorronsoro I, Torroba A. Microbiología de la tuberculosis. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2007. Pag 67-85. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1137-66272007000400006
4. Calvimontes A, Camargo JC, Trigo M, Camaqui A, Mendoza A, et al. Guía de prevención y control de la tuberculosis dentro de los establecimientos de salud. Primera Edición. Bolivia- La Paz 2018
5. Vega A, Mimel J. Malnutrición como factor de riesgo para reacción adversa a fármacos antituberculosos en pacientes con tuberculosis en el Hospital Militar Central durante el período julio 2012 a julio 2017. [internet] 2018 Disponible en:
<http://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/1267>
6. Angamarca A, Maldonado T. Determinación de los factores que alteran el perfil hepático en pacientes que acuden al Hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja durante el periodo mayo 2012- octubre 2012 (Tesis pregrado) Universidad Técnica particular de loga. [Internet] 2013. Pag 26-28 Disponible en:
<http://dspace.utpl.edu.ec/bitstream/123456789/6733/1/BEATRIZ%20MALDONADO.pdf>
7. Lindmeier C. Informe mundial sobre la tuberculosis. OMS.2019. Pag.1-3. Disponible en:
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>

8. Mamani A. Reacción adversa a fármacos antituberculosos (RAFA). Una realidad en Bolivia. J. Selva Andina Res. Soc. [Internet]. Pag 63-65. Disponible en:
http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2072-92942018000100006
9. López A, Hernández P. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en Hospitales de III nivel, Caja Nacional de Salud-Hospital Viedma abril 2002 a abril 2005. Rev. méd. [Internet] 2007. Pág.32-41. Disponible en:
http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2074-46092007002800006&lng=es
10. Kheirollah G, Elahe K, Shalvir G. Evaluación de las reacciones adversas de los antituberculosos en pacientes hospitalizados. Pharmacy Pract [internet] 2006 Sep. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1885-642X2006000300006&lng=es
11. Chung D K, Revilla A, Guillen S, et al. Factores asociados con los efectos adversos de la medicación antituberculosa: un estudio de casos y controles en Lima, Perú. PLOS One 2011 Pág. 10-11 Disponible en:
<https://europepmc.org/article/pmc/3217998>
12. Urizacari J, Rocabado A, Guía de Manejo de Reacciones Adversas a Fármacos de Primera Línea Primera Edición. La Paz 2017.
13. Paz A, Sanhueza A. Tuberculosis en personas privadas de libertad: el efecto reservorio de las prisiones para la tuberculosis en Chile. Tesis doctoral Universidad de Chile facultad de medicina escuela de salud [Internet] 2016. Pág.20-28 Disponible en:
http://bibliodigital.saludpublica.uchile.cl:8080/dspace/bitstream/handle/123456789/538/Tesis_Ximena%20Aguilera%20Sanhueza.pdf?sequence=1&isAllowed=y
14. Torroba D. Microbiología de la tuberculosis. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2007. Pag 67-85. Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1137-66272007000400006

15. Leopardo H. Introducción a la microbiología clínica. Argentina, Edit. Edulp 2016
Disponible en:
<file:///C:/Users/240%20G5/Downloads/524-3-1728-1-10-20160427.pdf>
16. Dorronsoro I, Torroba. Microbiología de la tuberculosis. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2007. Pag 67-85. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1137-66272007000400006
17. Sánchez L. Tuberculosis pulmonar. Munisalud [Internet] 2012 Pág. 1-2.
Disponible en: <http://munisalud.muniguate.com/2012/05jun/pluma01.php>
18. Torroba D. Microbiología de la tuberculosis. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2007. Pag 67-85. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1137-66272007000400006
19. Llerena E, Márquez Y, Cabrera JL R. Manual de manejo de reacciones adversas a fármacos antituberculosos. Perú 2017 pág. 56-58
20. Ticona R. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que presentaron reacciones adversas a fármacos antituberculosos, hospitalizados en el servicio de medicina, del hospital de apoyo Hipólito de Tacna Perú 2005. [Internet] Disponible en:
<http://repositorio.unjbg.edu.pe/bitstream/handle/UNJBG/262/TG0118.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
21. Aidar O, Ambroggi M, Arévalo Jave José, et al. Guías de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Buenos Aires Edit. Intramed 2013
22. García Ramos R, F.L. Lado, V. Túnez Bastida, M.L. Pérez del Molino Bernal, A. Cabarcos Ortiz de Barrón. Tratamiento actual de la tuberculosis. AN. MED. [Internet] 2003 Vol.20. pág.40-52 Disponible en:
<http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v20n2/revisión.pdf>
23. Tejada F. Hepatotoxicidad por Fármacos. Rev. Clin Med Fam [Internet]. 2010 oct; Pag 177-191. Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2010000300006&lng=es

24. Bertram K. Farmacología Básica y Clínica. Ed 14. California. Editorial Manual Moderno. 2018. Pág. 887-894.
25. Bonilla P, Suárez D, Molero A. Vigilancia intensiva de Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos (RAFA) en tratamientos directamente observados (DOTS). Una realidad en Bolivia. J. Selva Andina Res. Soc. [Internet]. 2018 pág. 62-63. Disponible en:
http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2072-92942018000100006&lng=es.
26. Carlos S, Bermúdez V, Arraiz N, Bermúdez F, Rodríguez M, Valdelamar L. Fármacos de primera línea utilizados en el tratamiento de la tuberculosis. Far Med. [Internet] 2017. Disponible en:
http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642007000100004&lng=es.
27. Burwen D, Bloch A, Griffin L. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. Morbid Mortal Weekly Report June 20, 2003. [internet] 2005. Pág. 1-77. Disponible en:
<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00055357.htm>
28. Avalos C. Dirección general de medicamentos insumos y drogas. Farmacovigilancia a medicamentos antituberculosos. Lima, 2013. Ed Equipo de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia 2014. Pág. 49-55.
29. Chang K, Leung C, Yew W, Tam C. Standard anti-tuberculosis treatment and hepatotoxicity: do dosing schedules matter? European Respiratory [Internet] 2007 Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/29/2/347>
30. García J. Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso. Rev. Galicia. Clin. [Internet] 2008. Pág. 21-28.

31. Andrade RJ, Camargo R, Lucena M, González Grande R. Causality assessment in drug-induced hepatotoxicity. Causality assessment in drug-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* [Internet] 2004. Pag. 329-344. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15268650/>
32. Matatoshi Dohmoto. Hepatotoxicidad por fármacos antituberculosos en Pediatría. *Rev Gastroenterol Perú*. [internet] 2005. Pag. 362- 365. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/238674498_Hepatotoxicidad_por_Farmacos_Antituberculosos_en_Pediatria
33. Domingo P. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos.
34. Urizacari J, Rocabado A, Vila A, Volz A. Guía de Manejo de Reacciones Adversas a Fármacos de Primera Línea Primera Edición. La Paz 2017.
35. Yee D, Valiquette CH, Pelletier M, Parisien I, Rocher I. Incidence of serious side effects from firstline antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. [Internet] 2007; Pag.14721477.
36. Zegarra E, Márquez Y, Cabrera Rivero JA. Manual de manejo de reacciones adversas a fármacos antituberculosos. Perú 2017 pág. 56-58
37. Davidson PT, Le, HQ Tratamiento farmacológico de la tuberculosis. *Drugs*. [internet]1992. Disponible en:
<https://doi.org/10.2165/00003495-199243050-00003>
38. Tejada F. Hepatotoxicidad por Fármacos. *Rev. Clin Med Fam* [Internet].2010. Pág. 177-191. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2010000300006&lng=es.
39. Aidar Omar, Ambroggi M, Arévalo J. Guías de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Buenos Aires Edit. Intramed 2013
40. Bezu H, Seifu D, Yimer G. Prevalence and Risk Factors of Adverse Drug Reactions Associated Multidrug Resistant Tuberculosis Treatments in Selected Treatment Centers in Addis Ababa Ethiopia. *JTR*. [Internet] 2014. disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/276497275_Prevalence_and_Risk_Factors_of_Adverse_Drug_Reactions_Associated_Multidrug_Resistant_Tuberc

ulosis_Treatments_in_Selected_Treatment_Centers_in_Addis_Ababa_Ethiopia

41. Andersen W. Interacciones farmacológicas adversas clínicamente importantes para el dermatólogo. EB. [Internet] 1995 Vol. 1. Pág. 131
42. Laguna J. Bioquímica. 2da Ed. Colombia. Edit. Fournuer S.A 2013.
43. Guanochanga M. “Determinación de la concentración sérica de la pseudocolinesterasa y consecuencias funcionales hepáticas en trabajadores de una empresa florícola expuestos directa e indirectamente a plaguicidas organofosforados período mayo 2018” tesis de grado [Internet] 2019 Pág. 60-62. Disponible en <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/16714/1/T-UCE-0014-CME-043.pdf>
44. Cordero P, Álvarez M. Manual de prácticas de bioquímica médica. Vol. 1 Ecuador. Edit. Cuenca 2004 Pág. 133-134
45. Mejía A. Interpretación clínica del laboratorio. 7ma Ed. Bogotá. Edit. Panamericana 2008. Pag. 515-516.
46. Morrison K. Laboratorio clínico y pruebas de diagnóstico 1era Ed. Bogotá Edit. El Manual Moderno C.V. Pág. 70
47. Jiménez E, Pauta R, Peña R. Transaminasas séricas en personas de 23-42 años de la ciudad de Cuenca-Ecuador, 2009-2010. Tesis. [Internet] 2011 Pág. 33-35. Disponible en:
<https://dspaceucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/3818/1/TECL12.pdf>
48. Salve M. Laboratorio de Bioquímica. 1era ED. España. Edit. Interamericana de España 2017 Pág. 220-222
49. Pauta R, Peña R. Jiménez E. TRANSAMINASAS SÉRICAS EN PERSONAS DE 23-42 AÑOS DE LA CIUDAD DE CUENCA-ECUADOR, 2009-2010. Tesis. [Internet] 2011 Pág. 33-35. Disponible en:
<https://dspaceucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/3818/1/TECL12.pdf>
50. Bernard H. El laboratorio en el diagnóstico clínico. 20th Ed. New York. Edit. Marban libros, S.L,2007. Pág. 277. Disponible en:
<https://es.scribd.com/doc/203313865/El-Laboratorio-en-El-Diagnostico-Clinico-Tomo-1henry-abbyy>

51. López J. Bilirrubina una vieja amiga con una nueva historia. MS. [Internet] 2012. Pág. 229-235. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2012/ms124f.pdf>
52. Horn P. Niveles de bilirrubina sérica en la población de EE. UU.: Efecto de género y correlación inversa con el cáncer colorrectal. PubMed [Internet] 2004 Pág. 827-835. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/8333130_Serum_Bilirubin_Levels_in_the_US_Population_Gender_Effect_and_Inverse_Correlation_With_Colorectal_Cancer
53. Xia W, Jayanta R, Namita R. Metabolismo de la bilirrubina: fisiología aplicada. ECM. [Internet] 2006. Disponible en:
<https://einstein.pure.elsevier.com/en/publications/bilirubin-metabolism-applied-physiology-2>
54. Gazzin S, Strazielle N, Tiribelli C, Ghersi J. Transport and metabolism at blood brain interfaces and in neural cells: relevance to bilirubin-induced encephalopathy. Front Pharmacol. [Internet] 2012. Pág. 1-13. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3355510/>
55. Torres G, Herrera M. Tania. Técnica de la Reacción de Tuberculina. MS [Internet] 2019. Pág. 30-35. Disponible en:
https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wpcontent/uploads/2017/12/2017.12.14_TE_CNICA-DE-LA-REACCION-DE-TUBERCULINA.pdf.
56. Peñata A, Salazar R, Castaño T, Bustamante J, Ospina S. Diagnóstico molecular de tuberculosis extrapulmonar y sensibilidad a rifampicina con un método automatizado en tiempo real. Biomédica [Internet].2016. Pág. 78-79. Disponible en:
<https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3088>.
57. Arias M, Herrera M. Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis. Rev. chil. enferm. respir. [Internet]. 2016 pág. 254-259. Disponible en:
https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482016000400007&lng=es

58. Aidar O, Ambroggi M. Infección latente por tuberculosis. OPS. [Internet] 2018. Disponible en:
https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50986/9789275320570_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
59. Caminero J. Guía de tuberculosis para Médicos Especialistas. MD.[Internet] 2009. Pag.178-179. Disponible en:
<https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/79090/jfck1de1.pdf?sequence=1>
60. Urizacari J, Casal R, Vila A, Volz A. Guía de Manejo de Reacciones Adversas a Fármacos de Primera Línea Primera Edición. La Paz 2017.
61. Calvimontes JL, Camaqui A. Ministerio de salud Bolivia, guía de manejo de reacciones adversas a fármacos antituberculosos de primera línea.
62. Moringio C. Guía nacional para el manejo de tuberculosis 5th Ed. Argentina pág. 123-126.
63. García M. Transaminasas valoración clínica y significancia clínica Protocolo diagnostico terapéutica de gastroenterólogo, hepatológico y nutrición.2012. Pag 267-268.
64. Carvajal C. Bilirrubina: metabolismo, pruebas de laboratorio e hiperbilirrubinemia. Rev. Medicina CS. [Internet] 2018. Disponible en:
https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1409-00152019000100073&lng=en&nrm=iso&tIng=es
65. Tejada F. Hepatotoxicidad por Fármacos. Rev. Clin Med Fam [Internet]. 2010 pág. 177-191. Disponible en:
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2010000300006&lng=es.](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2010000300006&lng=es)
66. Rodríguez R. Vademécum académico de medicamentos 6ta Ed. España.2018 disponible en:
<https://www.casadellibro.com/libro-vademecum-academico-de-medicamentos-6-edicion/9786070241727/2499253>
67. Robinson DS, Lovenberg W, Keiser H et al. Effects of drugs on human blood platelet and plasma amine oxidase activity in vitro and in vivo. Biochem Pharmacol 1968; 17:109

ANEXOS

ANEXO 1.- Carta de solicitud para el desarrollo de la investigación



Santa Cruz, 11 de junio de 2019

A : Dr. Ademar Paz
GERENTE DE LA RED DE SERVICIOS DE SALUD SUR

Presente.-

Ref.: SOLICITUD PARA REALIZAR INVESTIGACION DE TESIS

De mi consideración:

Saludo a usted cordialmente, deseando que Dios bendiga su vida y las funciones que desempeña.

Mediante la presente, informo que la Universitaria:

- **Yasmin Condori Atto Reg. Univ. 201603398**

Estudiante de la Carrera de Bioquímica y Farmacia, se encuentra cursando el **9no. Semestre**, y está apta para realizar prácticas, por lo cual dejo a consideración de su persona para autorizar a la universitaria a desarrollar su trabajo de investigación de Tesis con el tema: **"RELACION DEL DAÑO HEPATICO AL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO ANTITUBERCULOSO ASOCIADO A FACTORES DE RIESGO DETECTADO MEDIANTE PRUEBAS BIOQUIMICAS (TRANSAMINASA-BILIRRUBINA) EN PACIENTES DEL CENTRO DE SALUD LAS AMERICAS GESTION II-2019"**. Las muestras recolectadas de los pacientes del Centro de Salud las Américas serán procesadas en el laboratorio del Centro de Salud Sante Sud.

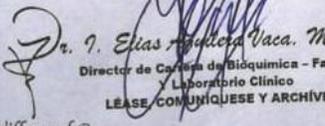
Agradeciéndole su valioso apoyo en beneficio de la formación de futuros profesionales y deseándole éxitos y bendiciones en su arduo trabajo, me despido con las consideraciones del caso.

Atentamente,


Dr. Ademar Paz Suárez
GERENTE
Red de Salud Sur - SEDES
Gov. Autónomo Dptal. de Santa Cruz

V. O. B.

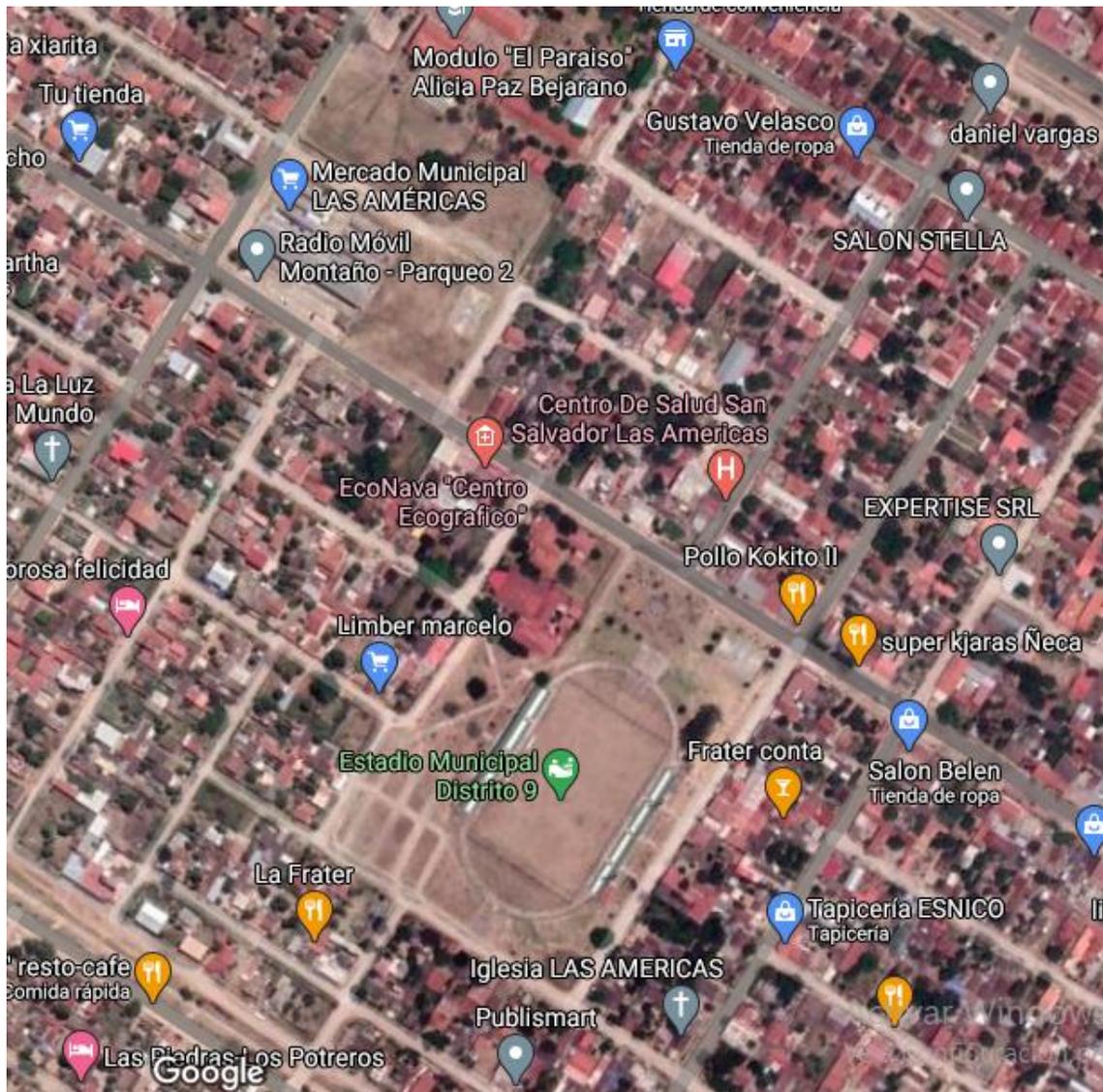

Lic. Adriana Villarroel P.
SUPERVISORA
M.P. V-402
C.S. LAS AMERICAS
RED METROPOLITANA DE SALUD SUR
5C-23-9-19


Dr. I. Elias Anguiera Vaca, Ms. Tox.
Director de Carrera de Bioquímica - Farmacia
Laboratorio Clínico
LEÁSE, COMUNIQUESE Y ARCHIVASE




MEDICINA
RED METROPOLITANA DE SALUD SUR
5C-18-9-19

ANEXO 2.- Ubicacion geografica del Centro de Salud las Americas.



ANEXO 3.- Ubicacion geografica del laboratorio del Centro de Salud Sante Sud.



ANEXO 4.-Carta de consentimiento de pacientes

CARTA DE CONSENTIMIENTO

AUTORIZACIÓN

Nombre completo:

C.I:

Edad:

Sexo:

Fecha:

Telf. o cel.:

Doy mi consentimiento para que se me realice una evaluación del perfil hepático durante el tratamiento farmacológico de tuberculosis.

Teniendo como objetivo determinar los niveles séricos de transaminasas y bilirrubina de cada paciente.

YoCertifico que (me han leído y explicado) este documento sobre consentimiento informativo que contiene información sobre el propósito y beneficio de esta evaluación dando mi autorización para que:

- Se me haga una entrevista sobre mi estado de salud
- Se me realice la toma de muestra para análisis de laboratorio sobre el perfil hepático
- Me realicen un control cada 3 meses durante el periodo de tratamiento
- Me entreguen mis resultados de mis controles.

Firma

ANEXO 5.- Encuesta estructurada

RELACIÓN DEL DAÑO HEPATICO AL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO ANTITUBERCULOSO ASOCIADO A FACTORES DE RIESGO DETECTADO MEDIANTE PRUEBAS BIOQUIMICAS (TRANSAMINASAS-BILIRRUBINA)

Nombre y apellido. -edad.....género.....

Peso

Talla.....

.....

1.- ¿Como califica su alimentación?

Buena

Mala

Regular

2.- ¿Consume alcohol al menos una vez a la semana?

Siempre ¿Cuál?.....

A veces ¿Cuál?.....

Nunca

3.- ¿Que medicamentos usa en su tratamiento?

Rifampicina

Isoniacida

Pirazinamida

etambutol

5.- ¿Usted alguna vez presento una reacción adversa al tratamiento?

SI

NO ¿Cuál?

6.- ¿usted se realiza el control de transaminasas y bilirrubina?

Si

No

ANEXO 6.-Tríptico informativo dirigido a pacientes con tuberculosis

¿Que alimentación debemos consumir?



NO




Alimentos que debe evitar:

- *pan blanco
- *azúcar blanca
- *pasteles
- *te fuerte
- *condimentos
- *salsas
- *cereales refinados
- *pudines
- *alimentos enlatados
- *café
- *hortalizas en salmuera
- *frituras



POR UNA VIDA SALUDABLE Y FELIZ

RELACIÓN DEL DAÑO HEPÁTICO AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ANTITUBERCULOSO ASOCIADO A FACTORES DE RIESGO
CENTRO DE SALUD LAS AMERICAS



Porque somos servidores, nuestro deber es servir con calidad y calidez.

Por: **Yasmin Condori**
Ve a Configuración para activar Windows.

SANTA CRUZ - BOLIVIA

¿Que es el daño hepático?

Es la inflamación y mal funcionamiento del hígado que genera múltiples complicaciones a nuestro organismo producido por fármacos y alimentos



Síntomas

➤ Hinchazón y dolor abdominal



Nauseas y vómitos

Picazón en la piel



Ictericia (coloración amarilla en la piel y en los ojos)

Orina y heces de color amarillo

¿Como saber si existe un daño hepático?

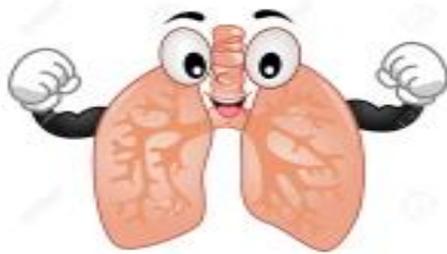


Para determinar si existe un daño hepático se realiza un examen de laboratorio



ANEXO 7.- Afiches informativos utilizados en charlas a pacientes con tuberculosis.

EL CENTRO DE SALUD LAS AMERICAS
TE INVITA HACER PARTICIPE A LA
CHARLA INFORMATIVA DE
TUBERCULOSIS QUE SE REALIZARA EL
DIA VIERNES 4 DE OCTUBRE A
HORAS 09:00 AM

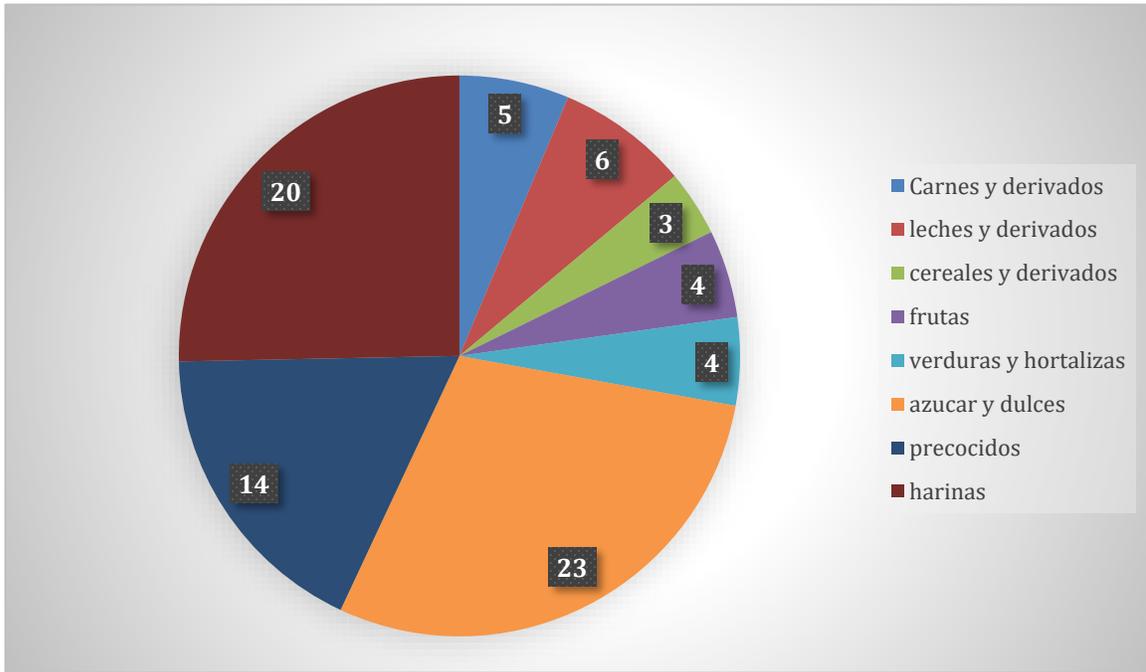


SE DARA REFRIGERIO Y
HABRA PREMIOS
NO FALTES TE ESPERAMOS..

ANEXO 8.- Pirámide nutricional



ANEXO 9.- Clasificación según los alimentos que consumen los pacientes con tuberculosis del Centro de Salud Las Américas.



Fuente Elaboración propia. 2019

ANEXO 10.- Entrevista a pacientes



ANEXO 11.-Charla informativa a los pacientes



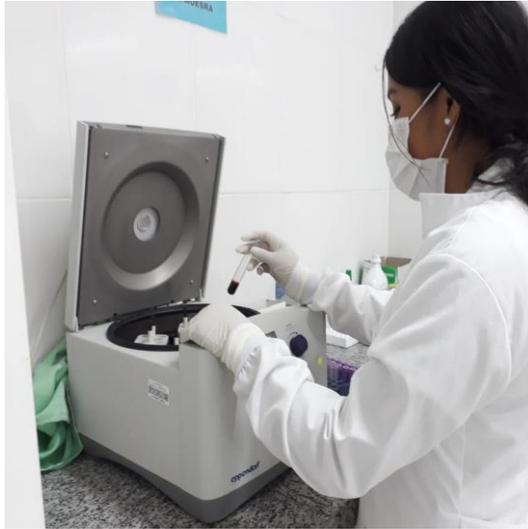
ANEXO 12.-Toma de muestra sanguínea



ANEXO 13.- Muestras sanguíneas de pacientes con tuberculosis durante el tratamiento farmacológico del Centro de Salud las Américas



ANEXO 14.- Procesamiento de muestras sanguíneas de pacientes con tuberculosis



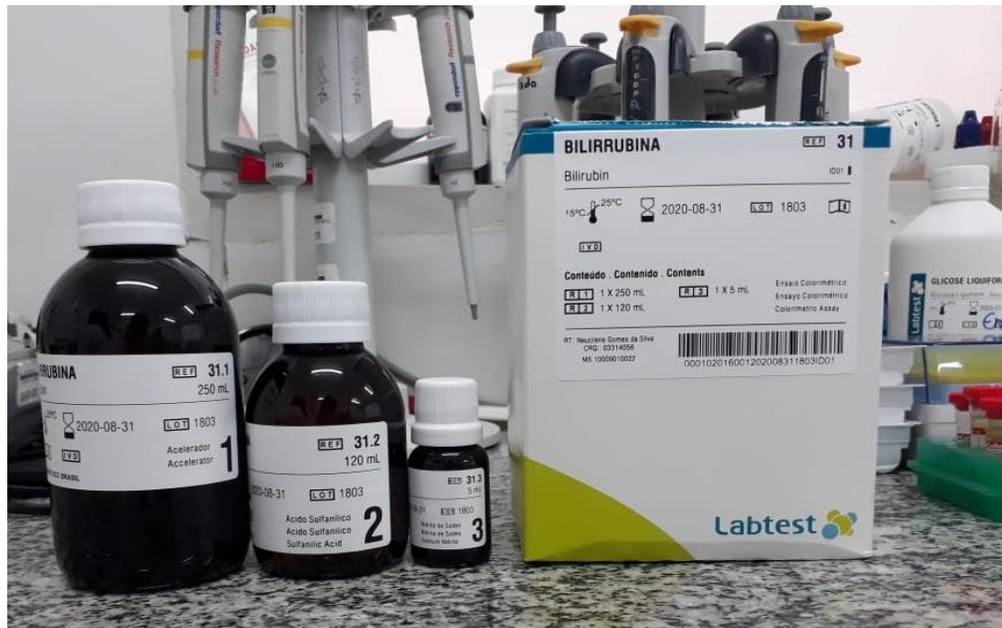
ANEXO 15.-Kit de reactivo de aminotransferasa de aspartato GOT



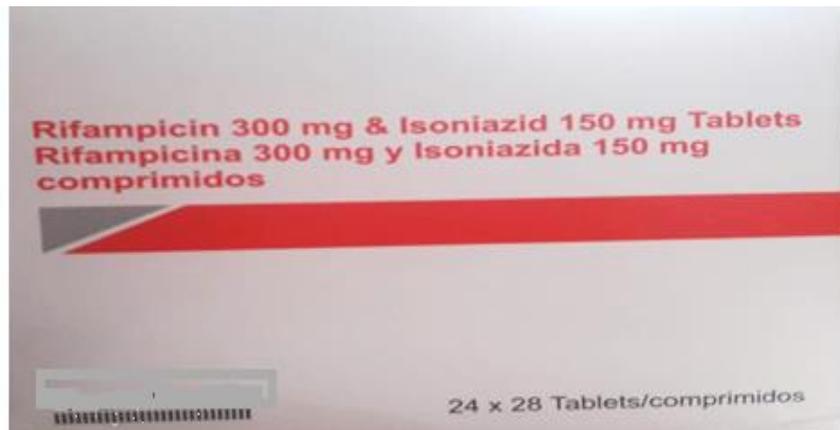
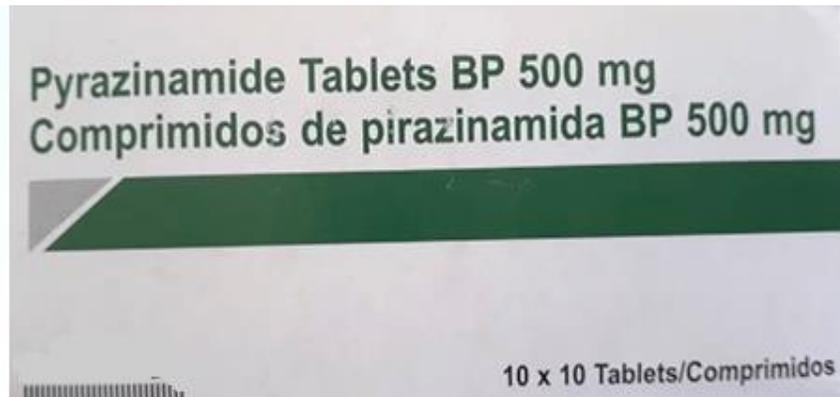
ANEXO 16.-Kit de reactivo de aminotransferasa de alanina GPT



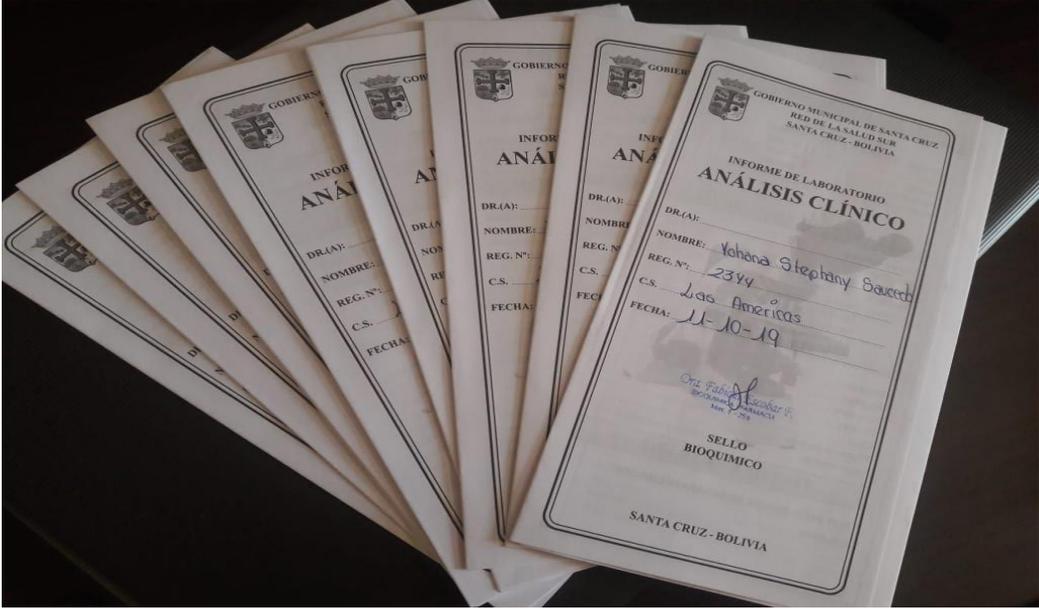
ANEXO 17.-Kit reactivo de bilirrubina



ANEXO 18.- Fármacos de primera línea para tuberculosis



ANEXO 19.- Entrega de resultados de laboratorio



ANEXO 20.- Salida del SPSS Bajo peso- Daño Hepatico

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	de	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de	16,	1	,000		
Corrección de continuidad	10,8 45	1	,001		
Razón de	11,1	1	,001		
Prueba exacta de Fisher				,003	,003
Asociación lineal por lineal	16,3 83	1	,000		
N de casos válidos	33				
a. 3 casillas (75,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,48.					
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2					

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para Bajo peso (Con bajo peso / Sin bajo peso)	84,000	4,113	1715,632
Para cohorte Daño Hepático = Con daño hepático	21,750	2,922	161,884
Para cohorte Daño Hepático = Sin daño hepático	,259	,047	1,416
N de casos válidos	33		

ANEXO 21.- Salida de SPSS Normal peso - Daño Hepático

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,836 ^a	1	,028		
Corrección de continuidad	2,774	1	,096		
Razón de verosimilitud	6,381	1	,012		
Prueba exacta de Fisher				,044	,044
Asociación lineal por lineal	4,690	1	,030		
N de casos válidos	33				
a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,94.					
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2					

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Para cohorte Daño Hepático = Sin daño hepático	1,333	1,005	1,769
N° de casos válidos	33		

ANEXO 22.- Salida SPSS Medicación con RIP - Daño Hepático.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.306 ^a	1	.038		
Corrección de continuidad	2.234	1	.135		
Razón de verosimilitud	3.932	1	.047		
Prueba exacta de Fisher				.073	.073
Asociación lineal por lineal	4.175	1	.041		
N de casos válidos	33				
a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,21.					
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2					

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para Medicación con RI (Con RI / Sin RI)	.106	.009	1.190
Para cohorte Daño Hepático = Con daño hepático	.145	.017	1.229
Para cohorte Daño Hepático = Sin daño hepático	1.366	.902	2.069
N de casos válidos	33		

ANEXO 23.- Salida de SPSS Medicación con RIPE - Daño Hepático.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.131 ^a	1	.013		
Corrección de continuidad	2.752	1	.097		
Razón de verosimilitud	4.275	1	.039		
Prueba exacta de Fisher				.062	.062
Asociación lineal por lineal	5.945	1	.015		
N de casos válidos	33				
a. 3 casillas (75,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,48.					
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2					

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para Medicación con RIP (Con RIP / Sin RIP)	13.500	1.189	153.331
Para cohorte Daño Hepático = Con daño hepático	7.250	1.381	38.050
Para cohorte Daño Hepático = Sin daño hepático	.537	.201	1.438
N de casos válidos	33		

ANEXO 24.- Salida de SPSS Medicación con RIP - Daño Hepático Género masculino- Adulto

Pruebas de chi-cuadrado ^a					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7.719 ^b	1	.005		
Corrección de continuidad	4.416	1	.036		
Razón de verosimilitud	8.256	1	.004		
Prueba exacta de Fisher				.021	.021
Asociación lineal por lineal	7.313	1	.007		
N de casos válidos	19				
a. Sexo = Masculino					
b. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,95.					
c. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2					

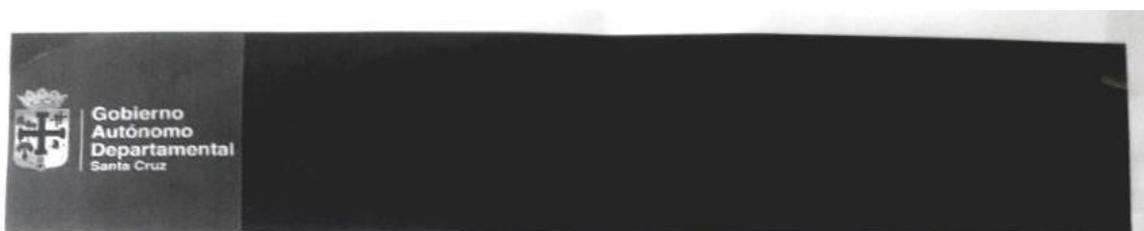
Estimación de riesgo ^a			
	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Para cohorte Daño Hepático = Sin daño hepático	2.000	.899	4.452
N de casos válidos	19		
a. Sexo = Masculino			

ANEXO 25.- Salida de SPSS Medicación con RIPE - Daño Hepático Género masculino - Adulto

Pruebas de chi-cuadrado ^a					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.935 ^b	1	.008		
Corrección de continuidad	3.136	1	.077		
Razón de verosimilitud	5.274	1	.022		
Prueba exacta de Fisher				.051	.051
Asociación lineal por lineal	6.570	1	.010		
N de casos válidos	19				
a. Sexo = Masculino					
b. 3 casillas (75,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,47.					
c. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2					

Estimación de riesgo ^a			
	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para Medicación con RIP (Con RIP / Sin RIP)	30.00 0	1.298	693.132
Para cohorte Daño Hepático = Con daño hepático	10.66 7	1.360	83.650
Para cohorte Daño Hepático = Sin daño hepático	.356	.071	1.770
N de casos válidos	19		
a. Sexo = Masculino			

ANEXO 26.- Dosificación de tratamiento farmacológico para pacientes con tuberculosis del Centro de Salud las Américas, 2019.



Dosificación						
Medicamentos de primera línea	Presentación					N° Tabl.
	Frasco	Tableta	Tableta asociada	Dosis diaria	Dosis máxima diaria	
Isoniacida H		100 mg		5mg/kg peso	300 mg	3
Rifampicina/Isoniacida R/H			300/150 mg	10/5 mg/kg peso	600/300 mg	2
Etambutol E		400 mg		15 mg/kg peso	1200 mg	3
Pirazinamida Z		500 mg		25 mg/kg peso	2000 mg	4
Rifampicina R Suspensión	60ml 5ml/100 mg			10 a15 mg /kg peso	600 mg	10ml

ANEXO 27.- Reacciones adversas clasificadas según medicamentos sospechosos

Fármaco	Elevación de transaminasas	Elevación de Bilirrubina	Nauseas	Pigmentación de piel	Vómitos
Rifampicina	1	1	1	0	0
Isoniacida	0	0	0	0	0
Pirazinamida	3	3	2	1	1
Etambutol	0	0	0	0	0

