

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

“Insuficiencia ponderal como factor de riesgo para hepatotoxicidad en pacientes con tuberculosis pulmonar”

Área de Investigación:
Enfermedades Infecciosas y Tropicales

Autor(a):
Br. Niño Suárez, Margie Fiorella

Asesor:
Liberato Salinas, Yuri Edison
Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8357-7977>

Jurado Evaluador:

Presidente: Cordova Paz Soldan, Ofelia Magdalena

Secretario: Chavez Cruzado, Edwar Valdemar

Vocal: Gonzalez Cabeza, Jose Guillermo

Trujillo – Perú

2019

Fecha de Sustentación: 2019/12/18

DEDICATORIA

A Dios, por darme la vida y acompañarme diariamente en este largo camino.

A mis abuelos Alejandro y Régulo, que a pesar de ya no estar presentes, me inspiraron, guiaron y mostraron el camino correcto.

A mis padres, Marita y David, por su amor y apoyo incondicional a pesar de todos mis errores. Por ser un ejemplo de perseverancia y responsabilidad, les dedico este trabajo en reconocimiento a su dedicación y sacrificio durante todos estos años. No me alcanzará la vida para agradecerles todo lo que han hecho por mí.

A mis hermanos, Joaquín y Benjamín, por llenar de alegría mi vida y motivarme a ser una mejor persona cada día.

A ti, Candy, por cuidarnos y agilizar nuestras vidas. Te has ganado el cariño y la gratitud eterna de toda mi familia, tal vez aún no pueda recompensarte como te lo mereces, pero ten por seguro que llegará el momento.

A mis abuelas, tíos y primos, por sus buenos deseos, consideración, cariño y por siempre tenerme presente a pesar de la distancia.

AGRADECIMIENTO

A mi asesor, Dr. Yuri Edison Liberato Salinas, por su orientación y soporte durante el desarrollo de mi tesis.

A mi docente, Dr. Niler Manuel Segura Plasencia, por su guía y apoyo en las correcciones de mi tesis.

A mis padres, por su paciencia y apostar por mí durante todo el proceso.

A mis maestros, por sus enseñanzas y consejos compartidos en el transcurso de mi carrera, en especial a quienes me mostraron que la destreza y los conocimientos son igual de importantes que la humanidad y empatía.

A Keigo, por su apoyo incondicional y comprensión, gracias por hacer tuyas mis metas y sueños.

A mis amigos, por siempre brindarme palabras de aliento y confianza, por considerarme parte de su familia y cuidarme en los momentos difíciles.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la insuficiencia ponderal es un factor de riesgo para la hepatotoxicidad en pacientes con tuberculosis pulmonar.

Material y Métodos: La investigación es un estudio cohorte prospectivo poblacional con una población conformada por 184 pacientes con tuberculosis pulmonar, de los cuales 59 tuvieron insuficiencia ponderal y 125 no tuvieron insuficiencia ponderal en la ciudad de Trujillo desde el año 2015 hasta el año 2018. La estimación del riesgo se realizó mediante el riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza del 95%, estableciendo asociación significativa si p es menor a 0,05.

Resultados: La frecuencia de hepatotoxicidad en los pacientes con tuberculosis pulmonar que tuvieron insuficiencia ponderal fue del 75% y la frecuencia de hepatotoxicidad en los pacientes con tuberculosis pulmonar que no tuvieron insuficiencia ponderal fue del 28%. Se encontró asociación significativa entre la insuficiencia ponderal (índice de masa corporal menor a 18,5 kg/m²) y la hepatotoxicidad con un RR 2.66 (IC 95%: 1,94 – 3,66). La edad media de los pacientes que tienen hepatotoxicidad es 42.1 ± 21.6 y la de los pacientes que no tiene hepatotoxicidad es 40.7 ± 20.1. La prueba T student y Chi cuadrado de Pearson, no encontraron asociación significativa para el desarrollo de hepatotoxicidad al nivel del 5% ($p > 0.05$) para la edad (p 0.49), sexo (p 0.238), coinfección por VIH (p 0.255), diabetes mellitus (p 0.679), insuficiencia renal (p 0.609) e hipertensión arterial (0.554).

Conclusión: La insuficiencia ponderal es un factor de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tuberculosis pulmonar.

Palabras Claves: Insuficiencia ponderal, tuberculosis pulmonar, hepatotoxicidad.

ABSTRACT

Objective: To determine if the underweight is a risk factor for hepatotoxicity in patients with pulmonary tuberculosis.

Material and Methods: The research is a prospective population cohort study with a population made up of 184 patients with pulmonary tuberculosis, of which 59 had underweight and 125 had no underweight in the city of Trujillo from 2015 to 2018. The risk was estimated using relative risk (RR) with a 95% confidence interval, establishing a significant association if p is less than 0,05.

Results: The frequency of hepatotoxicity in patients with pulmonary tuberculosis who had underweight was 75% and the frequency of hepatotoxicity in patients with pulmonary tuberculosis who did not have underweight was 28%. A significant association was found between weight insufficiency (body mass index less than 18.5 kg / m²) and hepatotoxicity with a RR 2.66 (95% CI: 1.94 - 3.66). The average age of patients who have hepatotoxicity is 42.1 ± 21.6 and that of patients who do not have hepatotoxicity is 40.7 ± 20.1. Pearson's T - Test and Chi Square Test found no significant association for development hepatotoxicity at the 5% level (p > 0.05) for age (p 0.49), sex (p 0.238), HIV coinfection (p 0.255), diabetes mellitus (p 0.679), renal failure (p 0.609) and high blood pressure (0.554).

Conclusion: Weight insufficiency is a risk factor for the development of hepatotoxicity in patients with pulmonary tuberculosis.

Keywords: Weight insufficiency, pulmonary tuberculosis, hepatotoxicity.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1. Realidad Problemática.....	8
1.2. Formulación del Problema.....	8
1.3. Objetivos de la Investigación.....	9
1.4. Justificación del Estudio.....	9
II. MARCO DE REFERENCIA.....	10
2.1. Antecedentes del Estudio.....	10
2.2. Marco Teórico.....	11
2.3. Hipótesis.....	13
2.4. Variables.....	14
III. METODOLOGÍA.....	15
3.1. Tipo y Nivel de Investigación.....	15
3.2. Población y Muestra.....	15
3.3. Diseño de Investigación.....	16
3.4. Procedimientos, Técnicas e Instrumentos de Investigación.....	16
3.5. Procesamiento y Análisis de Datos.....	17
3.6. Consideraciones Éticas.....	18
IV. RESULTADOS.....	19
V. DISCUSIÓN.....	22
VI. CONCLUSIONES.....	24
VII. RECOMENDACIONES.....	25
VIII. REFERENCIAS BIBLOGRÁFICAS.....	26
IX. ANEXOS.....	31

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Realidad Problemática:

La determinación del estado nutricional de una persona se realiza con la finalidad de valorar y pronosticar los posibles riesgos en la salud que pueda presentar si este fuera deficiente. La desnutrición, ocasionada por la baja ingesta de alimentos, es uno de los grandes problemas de salud pública en nuestro país porque genera un alto riesgo a desarrollar enfermedades infecciosas. ⁽¹⁾

En respuesta al deficiente aporte de nutrientes, el cuerpo utiliza más energía de la que consume y genera el adelgazamiento progresivo de la persona. La respuesta tanto a enfermedades como a su régimen terapéutico en una persona con bajo peso es muy variante, ya que predispone al organismo y sobre todo al hígado, a desarrollar signos y síntomas que evidencian el daño interno por la poca capacidad que tienen para metabolizar adecuadamente las drogas. ⁽²⁾

Existen terapias que generan más daño hepático que otras, como por ejemplo la antituberculosa, por que utiliza cuatro fármacos al mismo tiempo por un periodo prolongado. ⁽³⁾ Esto nos lleva a preguntarnos si, el adelgazamiento de un paciente con tuberculosis pulmonar sería un factor predisponente para el desarrollo de una reacción hepática adversa.

1.2. Formulación del Problema:

¿Es la insuficiencia ponderal un factor de riesgo para hepatotoxicidad en pacientes con tuberculosis pulmonar?

1.3. Objetivos de la Investigación:

1.3.1. Objetivo general: Determinar si la insuficiencia ponderal es un factor de riesgo para la hepatotoxicidad en pacientes con tuberculosis pulmonar.

1.3.2. Objetivos específicos:

- Comparar la frecuencia de hepatotoxicidad en pacientes con tuberculosis pulmonar que tengan y no tengan insuficiencia ponderal.
- Determinar si las variables intervinientes influyen en la hepatotoxicidad de los pacientes con tuberculosis pulmonar.

1.4. Justificación del Estudio:

La insuficiencia ponderal genera riesgo para el desarrollo de una reacción hepática adversa, ocasionando abandono al tratamiento o disminución en su eficacia. Consideramos importante haber realizado este estudio para mejorar el control y seguimiento del estado nutricional en los pacientes con tuberculosis pulmonar, con la finalidad de evitar cambios en el tratamiento que podrían generar multidrogoresistencia, asegurando la recuperación y rehabilitación completa del paciente, evitando secuelas y mejorando su calidad de vida. ⁽⁴⁾

II. MARCO DE REFERENCIA

2.1. Antecedentes del Estudio:

En un estudio realizado por Tirapegui y Peña, Chile 2018, buscaron identificar a los principales factores de riesgo para el desarrollo de reacción adversa hepática generada por fármacos de primera línea contra el Mycobacterium tuberculosis. Realizaron una búsqueda de literatura en una PubMed, teniendo como resultado que los principales factores de riesgo son: edad (promedio de 35 años), género femenino, pacientes portadores del VIH y pacientes con desnutrición. ⁽⁵⁾

Otro estudio hecho por Abbara y cols, Londres 2017, identificaron los factores de riesgo para desarrollar lesión hepática inducida por los fármacos antituberculosos. Realizaron un estudio de casos y controles retrospectivo en 1592 pacientes, de los cuales 105 presentaron hepatotoxicidad (6.9%) y en estos los principales factores de riesgo fueron: coinfección por el VIH (95% CI - OR 4.40 [1.06-18.3]), alcoholismo (95% CI - OR 5.940 [2.34-15.1]) y bajo peso (95% CI - OR 0.96 [0.94-0.99]). ⁽⁶⁾

En otra búsqueda realizada por Rius y cols, España 2018, establecieron a los factores de riesgo asociados al daño hepático inducido por fármacos antituberculosos. Mediante la revisión de literatura científica concluyeron que estos son: edad (promedio de edad 35 años), sexo (femenino), raza (blanca), estado nutricional (índice de masa corporal bajo o hipoalbuminemia), coinfección por VIH, alcoholismo y portadores crónicos del virus de la hepatitis B. ⁽⁷⁾

En el estudio realizado por Mendoza, Perú 2018, buscó determinar los factores asociados al desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculosos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Mediante un trabajo retrospectivo tipo casos y controles, demostró que los factores con más asociación son: edad > 40 años (OR 1.38), sexo femenino (OR 2.72), alcoholismo (OR 3.65), infección por VIH (OR 4.29) e índice de masa corporal bajo < 20 (OR 4.08). ⁽⁸⁾

2.2. Marco Teórico:

La tuberculosis es la enfermedad infectocontagiosa más prevalentes, siendo una de las 10 principales causas de mortalidad a nivel mundial y ocasionando más muertes que la malaria y el virus de inmunodeficiencia humana. Para la Organización Panamericana de la Salud, el segundo país con la carga más alta de tuberculosis pulmonar en América Latina es el Perú. En nuestro país, dicha patología genera un gran impacto en la salud pública, siendo considerada una enfermedad sujeta a vigilancia y de notificación obligatoria desde el año 2012. ⁽⁹⁻¹¹⁾

En Perú, se ha demostrado que las reacciones adversas a medicamentosas se presentan en un 29% debido a fármacos antituberculosos y la incidencia aumenta en un 6 – 13% por año. Siendo las más frecuentes la cefalea (12,26%), las reacciones cutáneas (11,32%) y la hepatotoxicidad (19,43%). Los signos y síntomas que causan las reacciones adversas a los fármacos antituberculosos son los principales motivos de interrupción y abandono de tratamiento. ⁽¹²⁻¹⁴⁾

Los fármacos utilizados en el tratamiento antituberculoso de primera línea, representan un elevado riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad en forma individual y este riesgo se ve potenciado ante la necesidad de realizar una terapia de combinación, se reporta una incidencia de injuria hepática del 0.3% para la isoniazida, del 1.4% para la rifampicina, del 1.5% para la pirazinamida; siendo el etambutol el único fármaco asociado a daños leves y transitorios. ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

Entre los factores huésped – ambientales que la literatura asocia como factores de riesgo para desarrollar hepatotoxicidad en los pacientes con tratamiento antituberculoso encontramos a la edad (mayor a 35 años), género femenino, alcoholismo, desnutrición o bajo peso (medido con el índice de masa corporal), infecciones preexistentes como VIH, hepatitis B, diabetes mellitus, insuficiencia renal, hipertensión arterial y otras hepatopatías. ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾

El Ministerio de salud (MINSa) estima que el 17.7% de la población presenta desnutrición a nivel nacional. La malnutrición es uno de los grandes problemas de salud pública la cual incrementa el riesgo a desarrollar enfermedades infecciosas como la tuberculosis y desencadena una mala adherencia al tratamiento, generado reacciones farmacológicas adversas y complicaciones. Esta, es valorada a través del índice de masa corporal (IMC), definida por la Organización Mundial de la Salud

como la relación entre el peso (kg) y la altura (m) al cuadrado, considerando insuficiencia ponderal al IMC menor a 18.5 kg/m². (19-20)

El hígado es el órgano que sirve de primer paso para la biotransformación de los medicamentos, los cuales pueden conllevar a toxicidad hepática, debido a la acción tóxica directa y/o factores idiosincráticos. El mecanismo normal de los fármacos en el hígado de una persona sana, consta de tres fases. Primero, la circulación esplénica lleva a todos los medicamentos ingeridos directamente al hígado, donde se producen fundamentalmente dos fases. Las reacciones de la primera fase (oxidación, reducción y/o hidrólisis) mediadas principalmente por el citocromo p450, aumentan la hidrosolubilidad de los metabolitos facilitando su excreción biliar y urinaria. Las reacciones de la segunda fase (glucuronidación, sulfatación, acetilación y conjugación) generan que el fármaco o un metabolito derivado del mismo se acople a sustratos endógenos (ácido glucurónico, acético o sulfúrico) para generar metabolitos más solubles y facilitar también su excreción. (21-23)

Los pacientes con insuficiencia ponderal, tienen la capacidad de utilización y almacenamiento de carbohidratos disminuída, lo que genera un aumento en el catabolismo y causa una depleción de las reservas proteicas y lipídicas. Las proteínas y los hidratos de carbono ejercen acciones de contrapuestas sobre la oxidación de los fármacos: las proteínas incrementan el metabolismo oxidativo de los fármacos (aumentando el contenido de citocromo P-450 en los microsomas hepáticos), mientras que los carbohidratos tienden a reducirlo. Como existe déficit de proteínas, se obtiene energía directamente del músculo a través de los aminoácidos ramificados o glucogénicos. Esto conlleva a la disminución de la cantidad y actividad de las enzimas responsables de la biotransformación de fármacos, lo que genera un riesgo de intoxicación farmacológica. (24-27)

La hepatotoxicidad, se define como el daño que se origina a nivel hepático por la disfunción mitocondrial y alteración en la oxidación de los ácidos grasos, se originan por la interacción de un sujeto susceptible, un fármaco generador de radicales libres tóxicos y la intervención de factores huésped – ambientales. Los fármacos utilizados en el tratamiento antituberculoso, tienen características bioquímicas que favorecen y facilitan la hepatotoxicidad, la rifampicina tiene por característica

principal ser un potente inductor enzimático, modificando la biodisponibilidad de la isoniazida y por ende elevando la concentración de su forma hepatotóxica. ⁽²⁸⁻³⁰⁾

Según el Manual de Manejo de Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosis de la Sociedad Peruana de Neumología, para poder definir si existe injuria hepática inducida por estos fármacos, debe existir alteración en al menos uno de los valores basales de las pruebas de función hepática (alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y fosfatasa alcalina) o la aparición de signos y/o síntomas (pérdida de apetito, coluria, fiebre, ictericia). ⁽³¹⁾

La naturaleza crónica de la tuberculosis pulmonar, implica una respuesta inmunoinflamatoria prolongada y sostenida que repercute sobre el estado metabólico del paciente; la regulación del balance energético está alterado, no existe preservación del apetito, lo que favorece la pérdida de masa corporal y menor eficacia del metabolismo hepático. Los radicales libres nocivos no excretados, causan necrosis de hepatocitos en las zonas más alejadas de las arteriolas, donde el metabolismo es mayor pero la capacidad de desintoxicación es menor. ⁽³²⁾

2.3. Hipótesis:

2.3.1. Hipótesis alterna (Ha): La insuficiencia ponderal es un factor de riesgo para hepatotoxicidad en pacientes con tuberculosis pulmonar.

2.3.2. Hipótesis nula (Ho): La insuficiencia ponderal no es un factor de riesgo para hepatotoxicidad en pacientes con tuberculosis pulmonar.

2.4. Variables:

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	ESCALA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ÍNDICE
VARIABLE INDEPENDIENTE					
Insuficiencia Ponderal	Cualitativa	Ordinal	Relación entre el peso (kg) y la altura (m) al cuadrado menor a 18.5	Índice de masa corporal ⁽¹⁷⁾	SI: < 18.5 kg/m ² NO: ≥ 18.5 kg/m ²
VARIABLE DEPENDIENTE					
Hepatotoxicidad	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico registrado en la historia clínica y que pueda ser contrastado con las pruebas de perfil hepático	Aumento del valor basal de al menos una de las enzimas hepáticas: ALT ≥ 41 y/o ALP ≥ 38 y/o FA ≥ 300 ⁽³³⁻³⁴⁾	SI: Aumento NO: No aumento
VARIABLES INTERVINIENTES					
Edad	Cuantitativa	Discreta	Tiempo transcurrido desde nacimiento registrado en DNI	Años cumplidos	Registro en N° naturales
Sexo	Cualitativa	Nominal	Género registrado en el DNI	Género	Masculino Femenino
Infección por VIH	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico registrado en la historia clínica	Prueba de ELISA ⁽³⁵⁾	SI: Reactiva NO: No reactiva
Diabetes Mellitus	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico registrado en la historia clínica	Glicemia ≥ 200 mg/dL dos horas después de una carga de 75 gr de glucosa durante una PTGO ⁽³⁶⁾	SI: Positivo NO: Negativo
Insuficiencia Renal	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico registrado en la historia clínica	Presencia de daño renal con/sin disminución de la TFG < 60 mL/min/1.73 m ² ⁽³⁷⁾	SI: Positivo NO: Negativo
Hipertensión Arterial	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico registrado en la historia clínica	Presión arterial ≥ 130/80 mmHg ⁽³⁸⁾	SI: Positivo NO: Negativo

ALT: Alanino aminotransferasa, ALP: Aspartato aminotransferasa, FA: Fosfatasa alcalina, PTGO: Prueba de tolerancia a la glucosa oral; TFG: Tasa de filtración glomerular; DNI: Documento nacional de identidad; ELISA: Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas.

III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo y Nivel de Investigación: Estudio observacional, longitudinal, analítico y prospectivo, de tipo cohorte multicéntrico poblacional. ⁽³⁹⁾

3.2. Población y Muestra:

3.2.1. Población universo: Pacientes con tuberculosis pulmonar.

3.2.2. Población diana: Pacientes con tuberculosis pulmonar en la ciudad de Trujillo desde el año 2015 hasta el año 2018.

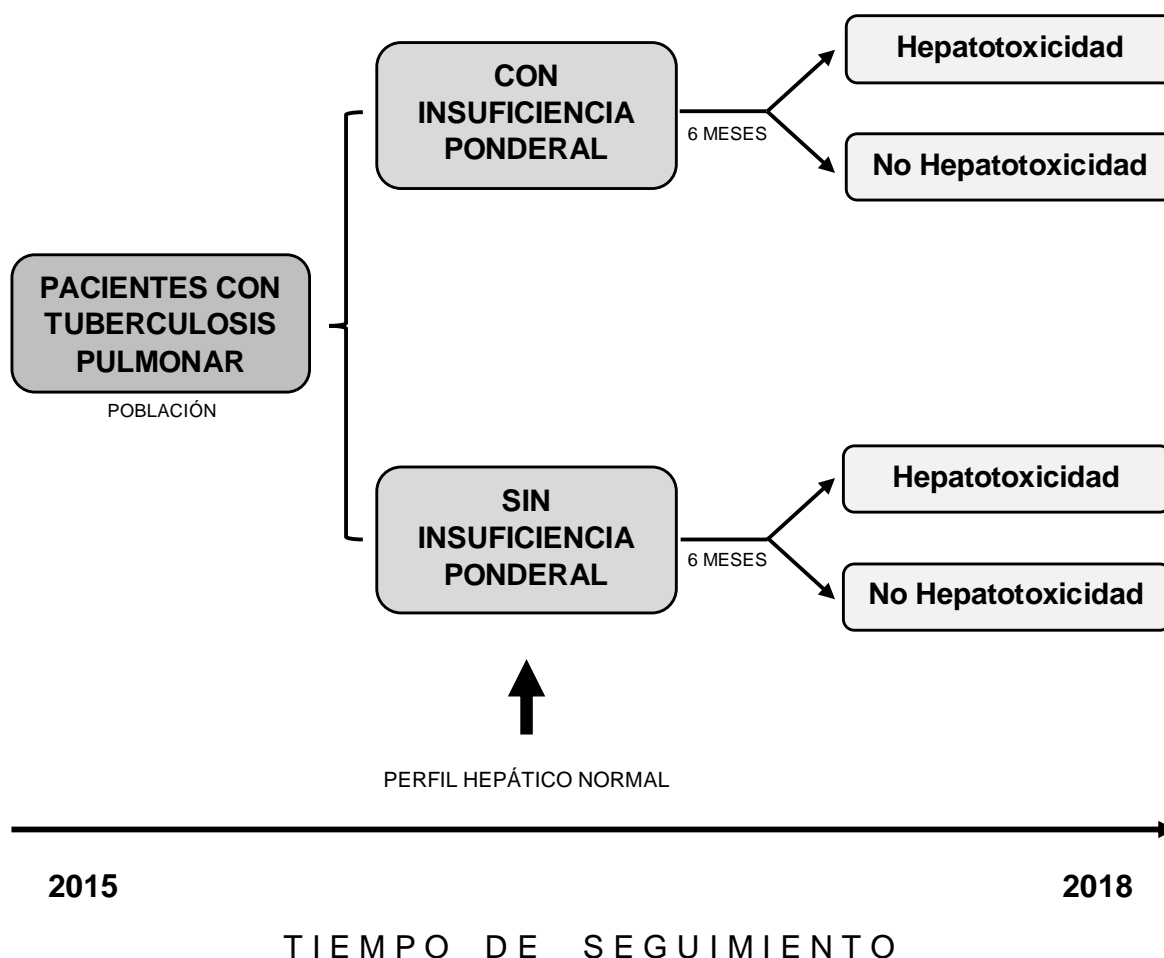
3.2.3. Criterios de selección:

- **Criterios de inclusión para la cohorte expuesta y no expuesta:**
Pacientes mayores de 17 años que tengan tratamiento antituberculoso de primera línea con administración regular con un perfil hepático normal antes de iniciar el tratamiento; que cuenten con una historia clínica completa que incluya: edad, sexo, peso y talla registrados antes de iniciar el tratamiento, peso y talla registrados cuando se realizó el diagnóstico de la RAM hepática, perfil hepático al terminar la primera y segunda fase del tratamiento.
- **Criterios de exclusión para la cohorte expuesta y no expuesta:**
Pacientes que tengan antecedentes de alcoholismo y patologías hepáticas actuales o previas.

3.2.4. Tamaño de Muestra: Por ser un estudio de tipo cohorte poblacional, se tomarán en cuenta a todos los pacientes con diagnósticos de tuberculosis pulmonar desde enero del año 2015 hasta diciembre del año 2018 en los siguientes establecimientos de salud en la ciudad de Trujillo: Hospital Belén, Hospital Regional Docente, Hospital El Esfuerzo y Hospital La Noria.

El grupo de personas expuestas serán aquellas que tengan insuficiencia ponderal (59 pacientes) y las no expuestas serán aquellas que no tengan insuficiencia ponderal (125 pacientes). El tamaño de la muestra final es de 184 pacientes, lo cuáles cumplieron con todos los criterios de selección.

3.3. Diseño de la Investigación:



3.4. Procedimientos, Técnicas e Instrumentos de Investigación:

En este estudio, se tomó como población a todos los pacientes con tuberculosis pulmonar de cuatros hospitales (Hospital Belén, Hospital Regional Docente, Hospital El Esfuerzo y Hospital La Noria) de la ciudad de Trujillo desde el año 2015 hasta el año 2018 que cumplan con todos los criterios de selección.

Para obtener los datos de nuestra investigación, el primer paso fue presentar una solicitud (ANEXO 1) dirigida a cada director(a) de los cuatro hospitales donde se realizaría la recolección de datos. Contando ya con la autorización de dichos establecimientos; se procedió a ingresar a la unidad de archivo y realizar la revisión detallada de las historias clínicas.

La técnica de recolección utilizada en este trabajo fue el análisis documental, utilizando como fuente de información a las historias clínicas y como instrumento, una ficha de recolección de datos elaborada por los autores (ANEXO 2).

La variable independiente, insuficiencia ponderal, fue definida por el índice de masa corporal menor a 18.5 kg/m². La variable dependiente, hepatotoxicidad, será definida por el aumento basal de al menos una de las enzimas evaluadas en el perfil hepático (alanino aminotransferasa \geq 41 y/o aspartato aminotransferasa \geq 38 y/o fosfatasa alcalina \geq 300).

Nuestra cohorte expuesta serán todos aquellos pacientes que presentaron insuficiencia ponderal (índice de masa corporal $<$ 18.5 kg/m²) y la cohorte no expuesta serán aquellos pacientes que no presentaron insuficiencia ponderal (índice de masa corporal \geq 18.5 kg/m²); en ambos grupos se evaluará el desarrollo de la reacción adversa hepática.

Ya terminada la recolección de datos, se procederá a la creación de la base de datos. Se utilizó la aplicación de hojas de cálculo Microsoft Excel, la cual permanecerá activa hasta la redacción y presentación de los resultados de este proyecto, siendo eliminada en un plazo máximo de dos años desde su elaboración.

Por último, para la verificación y contrastación de la hipótesis, se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS STATISTICS versión 25.0

3.5. Procesamiento y Análisis de Datos:

3.5.1. Estadística descriptiva:

Para la variable cuantitativa se utilizará la prueba T student, los resultados se presentan usando media y desviaciones estándar. Para las variables cualitativas se usaron frecuencias y porcentajes presentados en tablas cruzadas o gráficos de barras comparativas. ⁽⁴⁰⁾

3.5.2. Estadística analítica:

Se evaluaron los resultados usando el análisis multivariado con regresión logística de ser necesario. ⁽⁴⁰⁾

3.5.3. Estadígrafo:

Se usará el riesgo relativo, para incidencia acumulada. $RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$. Si el RR = 1, indicará que no hay asociación entre la presencia del factor de riesgo y el evento. Si el RR > 1, indicará que existe asociación positiva (es un factor de riesgo). Si el RR < 1, indicará que existe asociación negativa (es un factor protector).⁽⁴¹⁾

TABLA N° 01. Disposición de los sujetos incluidos en un estudio cohorte			
Insuficiencia Ponderal	Con hepatotoxicidad	Sin hepatotoxicidad	TOTAL
SI	A	B	A + B
NO	C	D	C + D
TOTAL	A + C	B + D	N

3.6. Consideraciones Éticas:

El presente trabajo de investigación respeta los principios éticos establecidos en el artículo 9 por la Declaración de Helsinki⁽⁴¹⁾; destacando la dignidad, integridad, privacidad y confidencialidad de la información personal recolectada, garantizando que la base de datos será eliminada en un plazo máximo de dos años.

Para la recolección de datos, se solicitó la autorización a la máxima autoridad y al comité de ética cada nosocomio, como lo dice el artículo 43 brindado por el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú⁽⁴²⁾; para acceder a las históricas clínicas y poder recabar los datos necesarios, teniendo en cuenta que la identidad e información de los pacientes se mantendrán en total reserva bajo la custodia de los autores y la “Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación” de los hospitales que forman parte de esta investigación.

También se contó con la autorización del Comité Técnico Permanente de Investigación de la Escuela Profesional de Medicina Humana para la ejecución de este trabajo con resolución N° 0878-2019-FMEHU-UPAO y el consentimiento del Comité de Bioética en Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego con resolución N° 081-2019-UPAO.

IV. RESULTADOS

Tabla N°01: Frecuencia de pacientes con insuficiencia ponderal y sin insuficiencia ponderal que presentaron hepatotoxicidad en pacientes con tuberculosis pulmonar.

Insuficiencia ponderal	Hepatotoxicidad				Total
	Si		No		
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Si	44	75%	15	25%	59
No	35	28%	90	72%	125

RR (IC95%): 2.66 (1,94 - 3.66) ; χ^2 (p): 35.49 (0.000)

Fuente: Ficha de recolección de datos. “Insuficiencia ponderal como factor de riesgo para hepatotoxicidad en pacientes con tuberculosis pulmonar”.

Es más frecuente el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con insuficiencia ponderal y la incidencia acumulada indica que si es un factor de riesgo.

Tabla N°02: Análisis univariado de las variables intervinientes asociadas al desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tuberculosis pulmonar en la ciudad de Trujillo.

Variables intervinientes		Hepatotoxicidad		p
		Si = 79	No = 105	
Edad		42.1 ± 21.6	40.7 ± 20.1	0,649
Sexo	Femenino	30 (38)	49 (47)	0,238
	Masculino	49 (62)	56 (53)	
Infección por VIH	Si	10 (13)	8 (8)	0,255
	No	69 (87)	97 (92)	
Diabetes Mellitus	Si	17 (22)	20 (19)	0,679
	No	62 (78)	85 (81)	
Insuficiencia renal	Si	6 (8)	6 (6)	0,609
	No	73 (92)	99 (94)	
Hipertension arterial	Si	13 (16)	14 (13)	0,554
	No	66 (84)	91 (87)	

Media ± d.e, n (%); t-Student, X², p < 0,05 significativo

Fuente: Ficha de recolección de datos. “Insuficiencia ponderal como factor de riesgo para hepatotoxicidad en pacientes con tuberculosis pulmonar”.

Ninguna de las variables intervinientes, son factores de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad de manera independiente en pacientes con tuberculosis pulmonar.

Tabla N°03: Análisis multivariado de las variables intervinientes con la insuficiencia ponderal para el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tuberculosis pulmonar en la ciudad de Trujillo.

Coeficientes	B	Error estándar	Wald	gl	p	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Insuficiencia ponderal	2.015	0.366	30.309	1	0.000	7.503	3.661	15.374
Edad	-0.002	0.011	0.028	1	0.867	0.998	0.977	1.020
Sexo: Femenino	-0.088	0.346	0.064	1	0.800	0.916	0.464	1.806
Infección por VIH	0.287	0.581	0.243	1	0.622	1.332	0.426	4.162
Diabetes Mellitus	0.279	0.451	0.382	1	0.537	1.321	0.546	3.196
Insuficiencia renal	0.468	0.731	0.409	1	0.523	1.596	0.381	6.694
Hipertensión arterial	0.242	0.546	0.197	1	0.657	1.274	0.437	3.711

Fuente: Ficha de recolección de datos. “Insuficiencia ponderal como factor de riesgo para hepatotoxicidad en pacientes con tuberculosis pulmonar”.

Ninguna de las variables intervinientes asociadas a con la insuficiencia ponderal tienen relación para el desarrollo del a hepatotoxicidad en pacientes con tuberculosis pulmonar.

V. DISCUSIÓN

Existen factores biológicos en el ser humano que influyen de manera diferente en la terapéutica. El índice de masa corporal refleja el estado nutricional del paciente, que puede influir en la farmacocinética de un medicamento en el organismo, haciendo sinergismo o antagonizándolo. ⁽⁴⁴⁾

En los resultados de nuestra investigación, se demostró que es más frecuente el desarrollo de la hepatotoxicidad en pacientes que presentaron insuficiencia ponderal a comparación de los que no la presentaron (Tabla N°1). También se evidencia asociación de riesgo (RR 2.66) entre la insuficiencia ponderal y la hepatotoxicidad en pacientes con tuberculosis pulmonar. Esto coincide con lo presentado por Tirapegui y Peña, quienes reportaron que los pacientes con bajo peso y desnutrición tienen tres veces más riesgo de sufrir una reacción hepática adversa; probablemente esto se deba a que nuestro estudio también fue realizado en población latinoamericana de un país en vías de desarrollo, con quienes compartimos la misma problemática. ⁽⁵⁾

Nuestros resultados también son similares a los presentados por Mendoza L. en Perú, pero la asociación de la insuficiencia ponderal con la hepatotoxicidad en su trabajo fue mucho mayor (OR 3.52); esto podría deberse a que su punto de corte a considerar para el índice de masa corporal fue $< 20 \text{ kg/m}^2$ y el nuestro $< 18.5 \text{ kg/m}^2$, lo que permitió que incluyan a más pacientes con insuficiencia ponderal. También existe una importante diferencia en la selección de pacientes, ya que nuestro estudio excluyó a todos los pacientes alcohólicos por tener riesgo a injuria hepática previa al tratamiento antituberculoso. ⁽⁸⁾

Sin embargo, diferimos con los resultados presentados por Abbara y cols, quienes reportaron que el bajo peso era un factor de protección (RR 0.96) para el desarrollo de una lesión hepática inducida por fármacos antituberculosos. La principal diferencia con nuestro estudio fueron los valores considerados para el perfil hepático, ya que nosotros realizamos el diagnóstico de hepatotoxicidad con la elevación del valor basal superior de al menos una enzima hepática y ellos consideran hepatotoxicidad a la elevación de tres a cinco veces el valor basal de las mismas enzimas. ⁽⁶⁾

La edad también es un factor de riesgo considerado por otros estudios para el desarrollo de hepatotoxicidad, por que conforme pasan los años, disminuye la capacidad del hígado para metabolizar muchos fármacos. ⁽⁴⁵⁾ En nuestro trabajo, el promedio de edad en los pacientes con hepatotoxicidad fue de 42.1 ± 21.6 y no evidenció ser un factor de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad ($p = 0,649$).

Estos resultados coinciden con los presentados por Mendoza L, quien tampoco encontró asociación significativa; esto se debe a que nuestra edad promedio fue similar a la de ellos (42.19 ± 14.55). ⁽⁸⁾ Pero difieren de lo reportado por Rius J, quien considera que la edad si es un factor de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad; y es posible que esto se deba, a que nosotros no consideramos como variable a la edad avanzada (> 60 años). ⁽⁷⁾

El sexo como factor de riesgo para hepatotoxicidad es controversial, ya que el funcionamiento y la forma del cuerpo es diferente en ambos sexos, al igual que el modo de desarrollar una enfermedad y su respuesta a la terapia farmacológica; sin embargo, no se ha descrito una base fisiológica científica y solo lo han asociado a las variantes hormonales. ⁽⁴⁵⁾ En nuestro estudio, la frecuencia de hepatotoxicidad fue superior el sexo masculino, pero no evidencia ser un factor de riesgo ($p = 0,238$).

En el estudio presentado por Limaylla, tampoco asociaron al sexo como un factor de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad ($p = 0,174$); a pesar de haber realizado el estudio en un hospital militar y que la mayoría de pacientes incluidos hayan sido varones. ⁽³⁴⁾

Por último, la Sociedad Peruana de Neumología reporta a la infección por VIH, diabetes mellitus, insuficiencia renal e hipertensión arterial, como las comorbilidades asociadas al desarrollo de daño hepático debido al uso simultáneo o excesivo de medicamentos. ⁽³¹⁾ Pero en nuestro trabajo, ninguna de estas comorbilidades demostraron ser un factor de riesgo: infección por el virus de inmunodeficiencia humana ($p = 0.255$), diabetes mellitus ($p = 0.679$), insuficiencia renal ($p = 0.609$) e hipertensión arterial ($p = 0.554$).

VI. CONCLUSIONES

1. Es más frecuente que los pacientes con tuberculosis pulmonar desarrollen hepatotoxicidad si tienen insuficiencia ponderal, en comparación con aquellos que no tengan insuficiencia ponderal.
2. La insuficiencia ponderal es un factor de riesgo para la hepatotoxicidad en pacientes con tuberculosis pulmonar.
3. La insuficiencia ponderal es el principal factor de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tuberculosis pulmonar, independientemente de su edad, sexo y otras comorbilidades asociadas.

VII. RECOMENDACIONES

Sería conveniente para futuros estudios, considerar en el registro de historias clínicas el nivel socioeconómico y nivel cultural de los pacientes con tuberculosis, para conocer si influye en el desarrollo de la insuficiencia ponderal.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heinrich M, Zembrzuski VM, Ota M, Sacchi FP, Teixeira R, Cabello Acero PH, et al. Factors associated with anti-TB drug-induced hepatotoxicity and genetic polymorphisms in indigenous and non-indigenous populations in Brazil. *Tuberculosis*. Diciembre de 2016; 101:15-24.
2. Bottasso O. La pérdida de peso en el paciente con tuberculosis pulmonar, un contexto donde la alteración inmuno-endocrina coexiste con déficit metabólico. *Rev Med Rosario*. 2011; 77(1): 120-123.
3. Sardón B. Prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna desde enero 2013 a junio 2016. *Repositorio UNJBG*. 2017; 1-92.
4. Ministerio de Salud - Dirección General de Salud las Personas. Perú. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. 2013; 1-172.
5. Tirapegui SF, Peña MC. Factores de riesgo asociados a reacción adversa hepática por fármacos de primera línea contra *Mycobacterium tuberculosis*. *Rev Chil Enfermedades Respir*. 2018; 34(1):62-9.
6. Abbara A, Chitty S, Roe JK, Ghani R, Collin SM, Ritchie A, et al. Drug-induced liver injury from antituberculous treatment: a retrospective study from a large TB centre in UK. *BMC Infectious Diseases*. Diciembre de 2017; 17(231):1-9.
7. Rius Peris, Rivas Juesas, Pérez Maraña, Hernández L. Daño hepático inducido por fármacos antituberculosos. ¿Qué debemos hacer en un caso pediátrico? *Acta Pediatr Esp*. 2018; 76(3-4):e41-e46.
8. Mendoza L. Factores asociados al desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con tratamiento antituberculoso en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2012 al 2016. *Repositorio URP*. 2018; 1-62.
9. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza A. Tuberculosis en el Perú: Situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 30 de Junio de 2017; 34(2):299.

10. Ministerio de Salud – Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. La Tuberculosis (TB) un problema latente en el país. Febrero 2018; 1-17.
11. Ministerio de Salud – Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Experiencias y lecciones en el proceso de implementación de un sistema de vigilancia en Tuberculosis en el Perú. Marzo 2017; 1-41.
12. Ministerio de Salud – Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Manual de Capacitación para el Manejo de Tuberculosis. Primera Edición. 2006; 1-164.
13. Marcos F, Blanco A, Yzusqui M, Vizuite A, Magallanes JO. Tuberculosis. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. Abril de 2014; 11(52):3054-62.
14. Dombret MC. Tuberculosis pulmonar en el adulto. EMC. Marzo de 2018; 22(1):1-9.
15. Pesantes G, Vásquez G, Carrión S, Chiluisa C. Toxicidad hepática por medicamentos. Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento. Abril del 2019; 3(2): 350-371.
16. World Health Organization, Stop TB Initiative (World Health Organization). Treatment of Tuberculosis: Guidelines. Fourth Edition. 2010; 1-160.
17. Wondwossen A, Waqtola C, Gameda A. Incidence of antituberculosis-drug-induced hepatotoxicity and associated risk factors among tuberculosis patients in Dawro Zone, South Ethiopia: A cohort study. Int J Mycobacteriology. Marzo de 2016; 5(1):14-20.
18. Chen R, Wang J, Zhang Y, Tang S, Zhan S. Key factors of susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. Arch Toxicol. Junio de 2015; 89(6):883-97.
19. Vega A. 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. Repositorio URP. 2018; 1-53.
20. Organización Mundial de la Salud. 10 Datos sobre la Obesidad [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/>

21. Thomas E, García L, Mieres M, López M. Hepatotxicidad por medicamentos. Rev Urug Med Interna. 2016; 3: 21-31.
22. Tejada C. Hepatotxicidad por Fármacos. REV CLÍN MED FAM. Enero del 2016; 3(3): 177-191.
23. Restrepo JC, Muñoz, JF, Correa G, Zuleta J, Londoño M, Botero A, et al. Hepatotxicidad detectada en un hospital de cuarto nivel en la ciudad de Medellín. Acta Médica Colombiana. Diciembre 2008; 33(4): 261-267.
24. Mesejo A, Juan M, Serrano A. Cirrosis y encefalopatía hepáticas: consecuencias clínico-metabólicas y soporte nutricional. Nutr Hosp. Enero 2008; 23(2): 8-18.
25. Armijo JA, Benítez J. Farmacología Clínica. Capítulo 7 – Factores fisiológicos que condicionan la respuesta a los fármacos.
26. Gómez S, Urdampilleta A. Influencia de la dieta y la actividad físico-deportiva sobre el efecto de los fármacos. Arch Med Deporte. 2013; 30(1): 34-42.
27. Marcías C, Guerrero T, Prado F, Hernández V, Muñoz A. Tratado de Geriatria para Residentes. Capítulo 22 – Malnutrición.
28. Cano A, Cifuentes LM, Amariles PJ. Toxicidad hepática causada por medicamentos: revisión estructurada. Rev Colomb Gastroenterol. 19 de Diciembre de 2017; 32(4):337.
29. Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. Eur J Intern Med. Marzo de 2016; 28:9-16.
30. Ortega A, Andrade RJ. Hepatopatías de origen tóxico y farmacológico. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. Mayo de 2016; 12(10):545-52.
31. Sociedad Peruana de Neumología. Perú. Manual de Manejo de Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosis. 2017; 1-82.
32. Morales L, Vélez N, Muñoz O. Hepatotxicidad: patrón colestásico inducido por fármacos. Rev Colomb Gastroenterol. 30 de Marzo de 2016; 31(1):36.

33. Fernández Daza E, Fernández Juan E, Moreno Mejía I, Moreno Mejía M. Aproximación al diagnóstico de enfermedades hepáticas por el laboratorio clínico. *Medicina & Laboratorio*. 2008; 14(10):533-546.
34. Limaylla La Torre. Perfil bioquímico hepático en pacientes ambulatorios de consultorios externos de dermatología del hospital militar central con tratamiento antimicótico oral, de setiembre 2007 a marzo 2008. *Repositorio UNMSM*. 2012; 1-99.
35. Ministerio de Salud - Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública, Dirección de Prevención y Control de VIH-SIDA, Enfermedades de Transmisión Sexual y Hepatitis. Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Tercera Edición. Abril 2018; 1-90.
36. Ministerio de Salud – Dirección de Prevención de Enfermedades No Transmisibles y Oncológicas. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención. Primera Edición. 2016; 1-66.
37. Ministerio de Salud – Dirección General de Epidemiología. Análisis de la situación de la enfermedad renal crónica en el Perú, 2015. Primera Edición. Marzo 2016; 1-100.
38. Williams B, Spiering W, Agabiti E, Azizi M, Burnier M, Clement D, et al. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2019; 72(2):160.e1-e78.
39. Lazcano-Ponce E, Fernández E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. Estudios de cohorte: Metodología, sesgos y aplicación. *Salud pública de México*. Mayo – Junio 2000; 42(3): 230-241.
40. Vallejo M. El diseño de investigación: una breve revisión metodológica. *Mex*. 2002; 72:8-12.
41. Myra L. Samuels, Jeffrey A. Witmer, Andrew A. Schaffner. *Fundamentos Estadística para las Ciencias de la Vida*. Cuarta Edición. Madrid: Pearson Educación S.A; 2012.

42. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos; 2017.
43. Colegio Médico del Perú. Código de Ética y Deontología. Lima: Colegio Médico del Perú; 2007.
44. Monasterio G. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pacientes hospitalizados en el Hospital Santa Rosa - Piura en el periodo 2007-2014. Repositorio UNP. 2015; 1-69.
45. Faustino V, Díaz K. Factores asociados a reacción adversa medicamentosa en pacientes sometidos a tratamiento antituberculoso. Repositorio UPAO. 2015; 1-44.

IX. ANEXOS

ANEXO 1

Trujillo _____, mayo 2019

DR. _____

DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL _____

ASUNTO: Solicito autorice revisión de historias clínicas.

Mediante la presente, nos es grato saludarle y a la vez solicitarle nos facilite la revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de tuberculosis en el Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2015 – 2018.

El motivo de dicha revisión nos servirá para efectuar un proyecto en el curso de Metodología de la Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego, cuyo título es “INSUFICIENCIA PONDERAL COMO FACTOR DE RIESGO PARA HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR” teniendo como asesor al Dr. Yuri Edison Liberato Salinas.

Concedores de su colaboración tanto de su persona como de la institución le agradeciendo de antemano su atención a la presente y nos despedimos de usted.

Atte.

Margie Fiorella Niño Suárez

Alumna UPAO

Dr. Yuri Edison Liberato Salinas

Asesor

ANEXO 2

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Insuficiencia ponderal como factor de riesgo para hepatotoxicidad en pacientes con tuberculosis pulmonar”

N°	DATOS GENERALES		BAJO IMC (<18.5 kg/m ²)	
	Peso	kg	SI	NO
	Talla	m ²		
	IMC	kg/m ²		
DATOS ASOCIADOS				
	Edad	años		
	Sexo	Masculino	Femenino	
	Infección por VIH	SI	NO	
	Diabetes Mellitus	SI	NO	
	Insuficiencia Renal	SI	NO	
	Hipertensión Arterial	SI	NO	
PERFIL HEPATICO				
	ENZIMAS	VALOR	RAM HEPÁTICA	
	ALT/TGP		SI	NO
	ALP/TGO			
	FA			