

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA



**“PREVALENCIA DE HEPATOTOXICIDAD POR ANTIFÍMICOS
EN PACIENTES CON EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA
HUMANA Y TUBERCULOSIS EN LA CLÍNICA DEL VIRUS DE
LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA DEL HOSPITAL
EUGENIO ESPEJO, EN EL PERIODO DE AGOSTO DEL 2009 A
AGOSTO DEL 2012”**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICA CIRUJANA**

AUTORA

DESIRÉ ESTEFANÍA TORRES MORALES

DIRECTOR DE TESIS

DR. ALBERTO CASTILLO

ASESORA METODOLÓGICA

DRA. MARÍA LUCILA CARRASCO

QUITO, ECUADOR

2013

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS:	5
ÍNDICE DE GRÁFICOS:	5
ÍNDICE DE FIGURAS:	5
RESUMEN:	6
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	8
CAPÍTULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	15
2.1. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)	15
2.1.1. HISTORIA	15
2.1.2. ETIOLOGÍA	16
2.1.2.1. Ciclo de Vida del VIH.....	17
2.2.2.1. Transmisión.....	17
2.1.3. EPIDEMIOLOGÍA	18
2.1.4. FISIOPATOLOGÍA.....	19
2.1.4.1. Fases de la infección por VIH.....	20
2.1.4.1.1. Seroconversión aguda.....	21
2.1.4.1.2. Portador VIH asintomático.....	22
2.1.4.1.3. SIDA.....	22
2.1.4.2. Respuesta inmune al VIH.....	22
2.1.5. CUADRO CLÍNICO	23
2.1.5.1. Clasificación clínica e inmunológica	23
2.1.6. DIAGNÓSTICO	25
2.1.6.1. Contaje de células T CD4+	26
2.1.6.2. Carga viral.....	26
2.1.7. TRATAMIENTO.....	27
2.1.8. COMPLICACIONES	29
2.1.9 PRONÓSTICO	30

2.2. TUBERCULOSIS.....	31
2.2.1. ETIOLOGÍA	31
2.2.1.1. Vías de transmisión	32
2.2.2. EPIDEMIOLOGÍA	32
2.2.3. FISIOPATOLOGÍA.....	33
2.2.4. CUADRO CLÍNICO	36
2.2.4.1. Tuberculosis pulmonar	36
2.2.4.2. Tuberculosis extrapulmonar.....	37
2.2.5. DIAGNÓSTICO	37
2.2.5.1. Diagnóstico de laboratorio	37
2.2.5.1.1. Baciloscopía	38
2.2.5.1.2. Cultivo.....	39
2.2.5.1.3. Métodos moleculares.....	39
2.2.5.2. Diagnóstico por imagen	40
2.2.5.2.1. Radiografía en tuberculosis	40
2.2.5.2.2. Tomografía en tuberculosis	42
2.2.5.3. Definición de casos	42
2.2.6. TRATAMIENTO.....	43
2.2.6.1. Reacciones adversas de la terapia antifúngica	45
2.2.6.2. Tuberculosis y farmacoresistencia	48
2.3. HEPATOTOXICIDAD POR FÁRMACOS.....	49
2.3.1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL HIGADO.....	49
2.3.1.1. Pruebas de función hepática.....	50
2.3.2. EPIDEMIOLOGÍA	52
2.3.2.1. Factores de riesgo para toxicidad hepática.....	53
2.3.3. FISIOPATOLOGÍA.....	54

2.3.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	55
2.3.5. DIAGNÓSTICO	56
2.3.6. TRATAMIENTO Y MONITORIZACIÓN.....	57
CAPITULO III: MÉTODOS.....	59
3.1. PROBLEMAS DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS.....	59
3.1.1. PROBLEMAS.....	59
3.1.2. OBJETIVO GENERAL.....	59
3.1.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	59
3.2. HIPÓTESIS	60
3.3. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN	60
3.3.1. TIPO DE ESTUDIO	60
3.3.2. TAMAÑO MUESTRAL	60
3.3.3. RECOLECCIÓN DE MUESTRA Y ANALISIS DE DATOS	61
3.3.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	61
3.3.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	61
3.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	62
3.5. ASPECTOS BIOÉTICOS	63
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	64
4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO UNIVARIADO.....	64
4.1.1. Frecuencia de hepatotoxicidad en el periodo de agosto 2009 a agosto 2012	64
4.1.2. Porcentaje de casos de hepatotoxicidad por año.....	65
4.1.3. Frecuencia por género y grupo de edad de pacientes estudiados ..	65
4.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO MULTIVARIADO.....	67
4.2.1. Relación entre grupo de edad con la presentación de hepatotoxicidad	67
4.2.2. Porcentaje de hepatotoxicidad según grupo de edad	68

4.2.3. Estancia hospitalaria según grupo de edad	68
4.2.4. Permanencia hospitalaria de casos de hepatotoxicidad	69
4.2.5. Relación entre género con la presentación de hepatotoxicidad	70
4.2.6. Porcentaje de hepatotoxicidad por género	70
4.2.7. Relación entre niveles de CD4 con la presentación de hepatotoxicidad	71
4.2.8. Relación entre IMC con la presentación de hepatotoxicidad.....	72
4.2.9. Porcentaje de hepatotoxicidad según IMC	73
4.2.10. Relación entre tiempo de uso de tratamiento antifímico y presentación de hepatotoxicidad	73
4.2.11. Relación entre género y niveles de T CD4 menores a 200	74
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN.....	77
CONCLUSIONES	82
RECOMENDACIONES	83
BIBLIOGRAFÍA	84
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	94
ANEXOS	96
ANEXO N°1 TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	97

ÍNDICE DE TABLAS:

TABLA N°1 Factores de riesgo para toxicidad hepática	12
TABLA N°2 Antiretrovirales.....	28
TABLA N°3 Antifímicos abreviaturas.....	44
TABLA N°4 Esquemas antifímicos	45
TABLA N°5 Operacionalización de variables	62
TABLA N°6 Frecuencia de hepatotoxicidad en el período de agosto 2009 a agosto 2012.....	64
TABLA N°7 Relación entre grupo de edad con la presentación de hepatotoxicidad	67
TABLA N°8 Relación entre género con la presentación de hepatotoxicidad	70
TABLA N°9 Relación entre niveles de CD4 con la presentación de hepatotoxicidad	72
TABLA N°10 Relación entre IMC con la presentación de hepatotoxicidad.....	72
TABLA N°11 Relación entre tiempo de uso de tratamiento antifímico con la presentación de hepatotoxicidad	74
TABLA N°12 Relación entre género y Niveles de T CD4 meno	74
TABLA N°13 Relación entre IMC y Grupo de edad con niveles de T CD4+res a 200	75
TABLA N°14 Resultados de la variable hepatotoxicidad comparada con las demás variables estudiadas	76

ÍNDICE DE GRÁFICOS:

GRÁFICO N°1 Porcentaje casos hepatotoxicidad por año.....	65
GRÁFICO N°2 Frecuencia por grupo de edad de pacientes estudiados	66
GRÁFICO N°3 Frecuencia por género de pacientes estudiados	66
GRÁFICO N°4 Porcentaje de hepatotoxicidad según grupo de edad	68
GRÁFICO N°5 Estancia hospitalaria según grupo de edad.....	69
GRÁFICO N°6 Permanencia hospitalaria de casos de hepatotoxicidad.....	69
GRÁFICO N°7 Porcentaje de hepatotoxicidad según género	71
GRÁFICO N°8 Porcentaje de hepatotoxicidad según IMC	73

ÍNDICE DE FIGURAS:

FIGURA N°1 Línea de tiempo de células T CD4+ y cambios en carga viral en humanos con VIH sin tratamiento.....	21
---	----

RESUMEN:

Antecedentes: La hepatotoxicidad por antifímicos es uno de los efectos adversos más graves, que puede presentarse en pacientes que viven con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana y que están recibiendo este tratamiento, llevando a la discontinuación y falla del mismo. En nuestra población y específicamente en el Hospital Eugenio Espejo no se han realizado estudios que demuestren la realidad actual de este problema de salud, por lo que se requiere nuevos datos epidemiológicos que puedan ayudar a prevenirlo y monitorizarlo.

Objetivo: Determinar la prevalencia y factores de riesgo de hepatotoxicidad causada por antifímicos en pacientes con VIH de la clínica de VIH del Hospital Eugenio Espejo en el periodo de agosto del 2009 a agosto del 2012.

Métodos: El siguiente se trata de un estudio descriptivo de prevalencia, en el cual se tomó como muestra a 200 pacientes reactivos para el Virus de la Inmunodeficiencia Humana y con el diagnóstico de tuberculosis en los cuales se determinó el porcentaje de los casos reportados de hepatotoxicidad por el uso de antifímicos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Eugenio Espejo en un periodo de 3 años, desde Agosto del 2009 a Agosto del 2012 y se comparó el grupo de pacientes que presentaron hepatotoxicidad con el grupo que no la presentaron, para analizar posibles factores de riesgo que predispongan a la aparición de la misma, como edad, género, Índice de Masa Corporal, niveles de T CD4. Se analizaron los datos obtenidos bajo parámetros descriptivos como porcentaje y bajo parámetros de asociación como Chi cuadrado y Odds Ratio para realizar la comparación de grupos. Los datos fueron ingresados y analizados mediante el programa estadístico SPSS.

Resultados: De los 200 pacientes estudiados 30 presentaron hepatotoxicidad lo que equivale a una prevalencia del 15% para el periodo de tiempo estudiado. Se encontró riesgo estadísticamente significativo para niveles menores de 200 T CD4+ (OR 19; IC 95% 6,6-52, χ^2 46; Valor $p=0,000$).

Conclusión: Existe una prevalencia considerable (15%) de hepatotoxicidad en nuestro medio y se establece como factor de riesgo los niveles menores de 200 de TCD4+.

Palabras clave: hepatotoxicidad, antifímicos, VIH, factores de riesgo, CD4.

ABSTRACT:

Background: Hepatotoxicity due to antituberculosis drugs is one of the most serious side effects that may be present in patients living with Human Immunodeficiency Virus and receiving this treatment, leading to discontinuation and failure. In our population and specifically in the Eugenio Espejo Hospital there have been no studies to demonstrate the reality of this health problem, so it requires new epidemiological data that can help prevent and monitor it.

Objective: To determine the prevalence and risk factors of hepatotoxicity caused by antituberculosis drugs in patients with HIV from the HIV clinic of Eugenio Espejo Hospital in the period August 2009 to August 2012.

Methods: The following is a descriptive prevalence study, with a sample of 200 patients reagents for Human Immunodeficiency Virus and with the diagnosis of tuberculosis in which we determined the percentage of reported cases of hepatotoxicity by the use of antituberculosis drugs in Eugenio Espejo Hospital over a period of three years, from August 2009 to August 2012 and compared the group of patients who had hepatotoxicity with the group that did not have this adverse effect, to analyze potential risk factors that predispose to the appearance of it, such as age, gender, body mass index, CD4 levels. We analyzed the data obtained under descriptive parameters as percentages and under association parameters as Chi square and odds ratio for the comparison group. Data were entered and analyzed using SPSS.

Results: Of the 200 patients studied, 30 had hepatotoxicity equivalent to a prevalence of 15% for the time period studied. We found statistically significant risk for lower levels of CD4 + T 200 (OR 19, 95% CI 6.6 to 52, Chi2 46, p-value = 0.000).

Conclusion: There is a high prevalence (15%) of hepatotoxicity in our location and is set as a risk factor lower levels of CD4 +.

Keywords: hepatotoxicity, antituberculosis drugs, HIV, risk factors, CD4.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

La infección por VIH es conocida por manifestarse con un gran polimorfismo clínico, especialmente en las fases avanzadas, debido al estado de inmunosupresión en el que se presentan los pacientes infectados con VIH son especialmente susceptibles a enfermedades oportunistas por diversos microorganismos, entre los cuales se puede mencionar al *Micobacterium Tuberculosis* cuya patología, que es la tuberculosis, tiene como principal factor de riesgo para su desarrollo la presencia de VIH.¹

La tuberculosis continua siendo uno de los más grandes retos en salud pública alrededor de todo el mundo, el aumento de la pobreza así como la falta de inversión en el sector de la salud junto con la pandemia de VIH han contribuido a la reaparición y persistencia de la enfermedad hasta la actualidad, además es una de las causas de muerte más prevalente, dentro de las enfermedades infecciosas curables.²

Las cifras nos hablan de una incidencia de VIH/SIDA en el Ecuador de aproximadamente 0.3%, mientras que la incidencia de la Tuberculosis es de 45.5 por 100.000 habitantes para el año 2002.³

Sin embargo para el año 2011 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima una incidencia del 62% de pacientes con VIH y Tuberculosis, con una mortalidad del 4.6% y con un costo económico aproximado para el estado de 6,4 millones de dólares. Según otro reporte de la misma organización, en el año 2005, se calcula que en el mundo se hacen cada año 9 millones de tratamientos para tuberculosis, actualmente esta enfermedad es responsable de dos millones de muertes por año, de las cuales el 98% ocurre en países en desarrollo como Ecuador; nuestro país forma parte del grupo que estudia la OMS porque en ellos está presente la resistencia a la terapia antituberculosa, debido a lo cual se requiere utilizar un mayor número de fármacos y, consecuentemente, aumenta la incidencia de reacciones adversas.⁴

¹ Panel de expertos del GESIDA y Plan Nacional de SIDA. **Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por VIH en el año 2008.** *Enferm Infecc Microbiol*, 2008.

²SANCHEZ PORTELA, Joel, **Tuberculosis Pulmonar: reto actual para la Salud Pública cubana.** *Rev Ciencias Médicas* . 2012, vol.16, n.3

³ MSP, Dirección Nacional de Epidemiología, **Programa Nacional de Control de Tuberculosis.** Quito 2002

⁴World Health Organization. **Tuberculosis. WHO Fact Sheet No. 104.** Revised.March 2006, 2006.

Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis en el paciente infectado con VIH dependerán de su compromiso inmunitario. Por lo tanto, pacientes que conserven sus defensas inmunológicas pueden presentar un cuadro clínico parecido al de la población VIH negativa, sin embargo por lo general la manifestaciones difieren a las de la población VIH negativa, por ejemplo se encuentra tuberculosis pulmonar exclusiva en menos del 50% de los casos, el resto presenta afección extra pulmonar o mixta. Además el VIH altera el patrón clínico de la tuberculosis, dificultando su prevención y diagnóstico, por otro lado predispone a la tuberculosis nosocomial y de resistencia múltiple.⁵

La gran susceptibilidad de los pacientes con VIH se debe a la disminución de los Linfocitos T CD4, los cuales producen γ -interferón, que desempeña un papel central frente al *Micobacterium tuberculosis*, activando a los macrófagos los cuales inhiben el crecimiento intracelular de la bacteria, mecanismo de defensa que se ve seriamente afectado en el caso de los pacientes inmunodeprimidos.⁶

El fenómeno de la toxicidad hepática inducida por medicamentos cobró relevancia hace algunos años con el estudio de las reacciones adversas a medicamentos. El daño producido en el hígado por un xenobiótico que altera su función es lo que se conoce como toxicidad hepática. La importancia de reconocer y diagnosticar la toxicidad hepática por medicamentos radica en su gravedad potencial, no en vano es la causa más frecuente por la que la industria farmacéutica retira medicamentos. La tuberculosis puede considerarse como una situación especial referente al tema, ya que para su tratamiento es preciso suministrar, por largos períodos, medicamentos con potencial tóxico para el hígado.⁷

Si bien es cierto que en los estudios epidemiológicos es baja la incidencia reportada de toxicidad hepática por medicamentos en general, de 1 en 10.000 a 1 en 100.000 pacientes, la incidencia real es mayor. Esta discrepancia se debe al subregistro por la dificultad para el diagnóstico, y a los períodos incompletos de observación. Es así como

⁵ Panel de expertos del GESIDA y Plan Nacional de SIDA. **Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por VIH en el año 2008.** Enferm Infecc Microbiol, 2008.

⁶Breen RA, Miller RF, Gorsuch T *et al.* **Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection.** *Thorax* 2006; **61**: 791-4.

⁷Valiquette CH, **Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis.** *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **167**: 1472- 1477.

en algunas series en la literatura se reporta una incidencia anual de 14 por cada 100.000 habitantes.⁸

La infección por *M. tuberculosis* es una condición especial por las características del patógeno tales como: crecimiento lento, pared rica en lípidos, localización tanto extracelular como intracelular y múltiples mecanismos de resistencia, ello obliga a suministrar siempre un tratamiento combinado que incluya como mínimo tres medicamentos potencialmente hepatotóxicos: isoniazida, rifampicina y pirazinamida, que se administran diaria o intermitentemente por varios meses incrementando la posibilidad de aparición de daño hepático.⁹

Es común la elevación asintomática de transaminasas durante el tratamiento con antifímicos, sin embargo la hepatotoxicidad puede ser fatal si no se reconoce tempranamente y cuando la terapia no es interrumpida a tiempo, es por esto que nos centraremos en la misma en el presente estudio.¹⁰

Los criterios diagnósticos para definir toxicidad hepática por medicamentos antituberculosos son los mismos que para otros medicamentos, surgieron en el 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:¹¹

Se define como hepatotoxicidad:

- Elevación mayor de tres veces por encima del límite superior normal de las aminotransferasas (TGO y TGP) y de dos veces para la Fosfatasa Alcalina (FA), sin ictericia.
- Elevación mayor de tres veces por encima del límite superior normal de las aminotransferasas TGO y TGP con ictericia.

⁸Navarro VJ. **Drug related hepatotoxicity.** New Engl J Med 2006; 354: 731-739.

⁹**Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2005.** Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2005.349)

¹⁰Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. **Tuberculosis.** Lancet 2003; 362: 887-99

¹¹Benichou C. **Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting.** J Hepatol 1990; 11: 272-276.

- Elevación mayor de cinco veces por encima del límite superior normal de las aminotransferasas TGO y TGP con o sin ictericia.
- Incremento de las bilirrubinas más de dos veces el valor normal.

Es importante resaltar que con frecuencia el patrón de alteración hepática ocasionado por los medicamentos antituberculosos es mixto.¹²

Tanto la isoniazida como la rifampicina son potencialmente hepatotóxicas, aunque la primera si se usa sola y en dosis normales raramente causa estos efectos, sin embargo cuando los producen, usadas en combinación, que es lo más común en el tratamiento normal de la tuberculosis, se observan manifestaciones clínicas como colestasis intrahepática, causados por la competición con la glucoroniltransferasa.¹³

En diversos estudios la incidencia de hepatotoxicidad por antifímicos varía desde un 2% a 11%, estos porcentajes dependen de la definición de hepatotoxicidad y la población estudiada. La hepatotoxicidad fue definida en estos estudios como ictericia o aumento de la concentración de las enzimas hepáticas o hiperbilirrubinemia total.¹⁴

Se ha demostrado que diferentes factores como la raza, la edad y el sexo incrementan la susceptibilidad al desarrollo de lesión hepática por medicamentos antituberculosos. Otro de los factores de riesgo que predisponen a la hepatotoxicidad por antifímicos y uno de los más importantes, es la presencia de HIV/SIDA que es considerado un factor predictivo de hepatotoxicidad. Se ha visto además que niveles de CD4 <200 cel/mm³ aumentan significativamente el riesgo de hepatotoxicidad.^{15,16}

¹² Yee D, Valiquette CH, y Cols., **Incidence of serious side effects from firstline antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis.** *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1472-1477.

¹³ Kadayifci A, Ates y Cols **Rifampicin test in the diagnosis of Gilbert's syndrome.** *Int J Clin Pract* 2001; 55:81-3.

¹⁴ Tostmann, M. J. Boeree y cols **Short communication: antituberculosis drug-induced hepatotoxicity is unexpectedly low in HIV-infected pulmonary tuberculosis patients in Malawi.** *Med Int Health.* 2007 July; 12(7): 852–855.

¹⁵ Lanternier F, Dalban C y cols **Tolerability of anti-tuberculosis treatment and HIV serostatus.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 2003-9

¹⁶ LIMA, Maria de Fátima Silva de; MELO, Heloísa Ramos Lacerda de. **Hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs among patients coinfectd with HIV and tuberculosis.** *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 28, n. 4, Apr. 2012*

TABLA N°1 Factores de riesgo para toxicidad hepática

Raza negra

Edad: niños y ancianos

Mujeres

Abuso de licor

Desnutrición

Obesidad

Hepatitis virales

VIH

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Polimorfismo genético

Interacciones con otros medicamentos

¹⁷ Tomado de: Gómez, Agudelo y Cols., Toxicidad hepática por medicamentos antituberculosos, *atreia* vol.21 no.1 Medellín Jan./Mar. 2008

Hay una relación creciente entre la edad y el riesgo de hepatotoxicidad por antifímicos, sin riesgo en individuos menores de 20 años, ocurriendo en el 0.3% en personas de 20 a 34 años y en el 1.2% en pacientes entre 35-49 años y finalmente en el 2.3% en los pacientes mayores a 50 años.¹⁸

En un estudio realizado en el Hospital Das Clínicas de Pernambuco, Recife-Brasil, 57 pacientes desarrollaron hepatotoxicidad y hubo un grupo control de 99 pacientes que no presentaron este efecto, la regresión de logística multivariada mostró que el conteo de T CD4 <200 cel/mm³ aumentaba el riesgo de hepatotoxicidad por un factor de 1.233 (p = 0.001), mientras que la coinfección de hepatitis C y B incrementa el riesgo por un factor de 18.187 (p = 0.029) entre los pacientes VIH seropositivos que han sido tratados con

¹⁷ Gomez, Agudelo y Cols., *Toxicidad hepática por medicamentos antituberculosos*, *atreia* vol.21 no.1 Medellín Jan./Mar. 2008

¹⁸Eline L. y cols *Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review* Clin Infect Dis. 2003 July 1; 37(1): 101– 12. Published online 2003 June 23.

antifímicos. Por lo tanto se encontró una incidencia de hepatotoxicidad del 37% en los pacientes hospitalizados con diagnóstico de VIH y tuberculosis que se sometieron a tratamiento antituberculoso, esta proporción es mayor en comparación con las encontradas en otros estudios en los cuales la incidencia varía del 6% al 27.3%, y ligeramente más alta que estudios realizados en Japón (36%) y la India (8-36%).¹⁹

Se realizó otro estudio retrospectivo en Malasia que analizó la prevalencia y factores de riesgo de hepatitis por antifímicos, en un periodo de 30 meses, la muestra fue de 473 pacientes con TB de los cuales 43 desarrollaron hepatitis y 138 fueron elegidos como grupo control, se encontró una prevalencia de 9.7% de hepatitis producida por antifímicos y en análisis univariado, riesgo estadísticamente significativo con infección VIH concomitante (p 0.005), Tb extrapulmonar (p 0.008) y valores bajos de albúmina (p 0.023).²⁰

Otro estudio retrospectivo de casos de TB-VIH/SIDA en San Francisco realizado desde el año de 1991 a 1998 donde se encontró un porcentaje de 4.8% de alteración en el curso normal del tratamiento antifímico por la aparición de hepatitis medicamentosa.²¹ En otro ensayo clínico realizado en Europa Occidental con pacientes TB-VIH/SIDA desde 1989 a 1994, muchos de los cuales usaban drogas intravenosas, se encontró que el 13% al 15% presentaban elevaciones de las transaminasas por lo menos 3 veces del valor normal en los primeros 2 meses del tratamiento, la hepatotoxicidad fue atribuida principalmente al uso de isoniazida en el 55% de estos pacientes.²²

Algunos estudios han reportado mayor riesgo de hepatotoxicidad en mujeres, pero esto no siempre afectó la continuación normal del tratamiento, o no se vio una significancia estadística.²³ Mientras que en otro estudio se vio un riesgo 4 veces mayor de hepatotoxicidad que afectaba al tratamiento en mujeres, pero con una incidencia del 2%.

¹⁹Singla R, Sharma SK, et al. **Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity.** Indian J Med Res 2010; 132:81-6.

²⁰A. Marzuki y Cols **Prevalence and risk factors of anti-tuberculosis drug-induced hepatitis in Malaysia.** O Singapore Med J. 2008 September; 49(9): 688-693.

²¹Small PM, Schechter GF y Cols **Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection.** N Engl J Med 1991;324:289-294.

²²European Tuberculosis Study Group. **Tuberculosis in HIV-infected patients: a multicentric randomized comparative study of a three- versus a four-drug regimen.** Presented at the Eighth International Conference on AIDS/III STD World Congress; 1992; Amsterdam, Netherlands

²³Shakya R, Rao BS, Shrestha B. **Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors.** Ann Pharmacother 2004;38:1074-1079.

Otros dos estudios no encontraron riesgo estadísticamente significativo asociado al ser mujer para desarrollar hepatotoxicidad.^{24,25,26}

Se realizó un estudio en Etiopía para evaluar y comparar la prevalencia de hepatotoxicidad en pacientes con diagnóstico de VIH y otro grupo de pacientes sin VIH, llegándose a la conclusión de que existe un riesgo estadísticamente significativo para hepatotoxicidad en pacientes con VIH (P= 0.002), al igual que con el uso de otros fármacos (p=0.008), así como con la disminución del conteo de CD4 (P=0.001).²⁷

Otro estudio realizado en un Hospital de Brasil, analizó la prevalencia y factores de riesgo de hepatotoxicidad por antifímicos en pacientes VIH y controles, desde el 2005 y el 2007 y se encontró que en ambos grupos la frecuencia de hepatotoxicidad era de 77% y 46% respectivamente (p <0.01), además según la definición de hepatotoxicidad por antifímicos la coinfección con VIH podría o no ser asociada a la misma²⁸. De igual manera se ha estudiado la frecuencia de efectos adversos graves en pacientes con tratamiento antituberculoso y VIH y la interrupción del mismo, llegando a la conclusión de que la discontinuación del tratamiento tiene igual frecuencia en los pacientes con VIH, como en los VIH negativos.²⁹

En el estudio presentado a continuación, se analizarán todas las variables necesarias para llegar a corroborar o rechazar los estudios antes mencionados, identificando los factores de riesgo que se presenten en nuestro grupo de estudio para llegar a un resultado y conclusiones más apropiados a nuestro medio.

²⁴Teleman MD y Cols. **Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore.** Int J Tuberc Lung Dis 2002;6:699–705

²⁵Dossing M, Wilcke JT, y Cols. **Liver injury during antituberculosis treatment: an 11-year study.** Tuber Lung Dis 1996; 77:335–340.

²⁶Ormerod LP, Horsfield N. **Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment.** Tuber Lung Dis 1996;77:37–42.

²⁷Getnet Yimer, Getachew Aderaye y Cols. **Anti-Tuberculosis Therapy-Induced Hepatotoxicity among Ethiopian HIV-Positive and Negative Patients** PLoS ONE. 2008; 3(3): e1809. Published online 2008 March 19

²⁸Natalia Saldanha Magalhães Coca y Cols. **Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a comparison between patients with and without human immunodeficiency virus seropositivity** Rev Soc Bras Med Trop. 2010 Nov-Dec; 43(6): 624–628

²⁹R A M Breen, R F Miller y Cols. **Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection.** Thorax. 2006 September; 61(9): 791–794. Published online 2006 July 14. doi: 10.1136/thx.2006.058867

CAPÍTULO II

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

2.1.1. HISTORIA

La infección por VIH es una afección crónica transmisible de tipo progresivo y causa viral, en la cual se establece una relación muy diversa entre huésped y virus, que finalmente condiciona la aparición de patologías oportunistas, tumores poco comunes o ambos. Las primeras descripciones de estos casos se deben a los informes de M. S. Gottlieb, quien junto a otros publicó 5 casos de hombres jóvenes homosexuales, entre mayo de 1980 y junio de 1981, estudiados en 3 hospitales diferentes de Los Ángeles, California, EE.UU., que presentaban neumonía por un germen oportunista: el protozoo *Pneumocystis carinii*. En junio del mismo año se dio a conocer el estudio de 26 casos de hombres homosexuales con sarcoma de Kaposi, entidad solo asociada a la neumonía antes mencionada, las pruebas sanguíneas que se les hicieron a estos pacientes mostraron que carecían del número adecuado de células T CD4+. ³⁰

El virus VIH como tal, no fue identificado por otros dos años, tiempo durante el cual se consideraron otras causas, incluidos estilos de vida, abuso crónico de drogas y otros agentes infecciosos. En 1982, la nueva enfermedad fue bautizada oficialmente con el nombre de Síndrome Adquirido de Inmunodeficiencia Humana (*SIDA*), nombre que sustituyó a otros propuestos como Inmunodeficiencia Asociada a la Homosexualidad. ³¹

En 1983 un grupo de nueve hombres homosexuales con SIDA de Los Ángeles, que habían tenido parejas sexuales en común, incluyendo a otro hombre en Nueva York que

³⁰Lamotte JA. *Infección-enfermedad por VIH/SIDA. Temas de medicina interna*. 4 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2002; t 3: 579-95

³¹Ascher MS, Sheppard HW, Winkelstein W Jr, Vittinghoff E. *Does drug use cause AIDS?*. *Nature*. Mar 11 1993; 362(6416):103-4.

mantuvo relaciones sexuales con tres de ellos, sirvieron como base para establecer un patrón de contagio típico de las enfermedades infecciosas.³² Hasta 1984 se sostuvieron distintas teorías sobre la posible etiología, año en que dos científicos franceses, Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier aislaron el virus y lo purificaron. El Dr. Robert Gallo, de nacionalidad estadounidense, pidió muestras al laboratorio francés, y adelantándose a los franceses lanzó la noticia de que había descubierto el virus y que había realizado la primera prueba de detección.³³

2.1.2. ETIOLOGÍA

El virus de la inmunodeficiencia humana es un virus ARN perteneciente a la familia Retroviridae, subfamilia Lentivirinae. Hay dos tipos VIH1 y VIH2 siendo el primero el causante de la mayoría de los casos en humanos. El virión del VIH es una partícula esférica, que contiene en su interior una cadena de ARN (Ácido ribonucleico), junto con la maquinaria enzimática (transcriptasa inversa e integrasa) que le permite su paso a ADN (Ácido desoxirribonucleico) en el citoplasma de la célula huésped, y la posterior integración de este material en el genoma de dicha célula.

Alrededor del ARN se encuentra una estructura proteica, denominada nucleocápside o “core”, donde se sitúa la proteína p24. Más externamente se sitúa una cápside icosaédrica interna (sintetizada junto a p24 a partir del gen gag) con la proteína p18 y, por último, la membrana externa, derivado lipídico de la célula huésped y donde se insertan las proteínas de superficie del virus (gp41 y gp120) que son las que facilitan la infección de nuevas células.³⁴

³²Korber B, Muldoon M, Theiler J, Gao F, Gupta R, Lapedes A, et al. **Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains.** *Science*. Jun 9 2000;288(5472):1789-96.

³³Guillén M. **Infección por el VIH, Epidemiología, etiopatogenia e historia natural.** En: Pérez. A. Infección por el VIH. Barcelona: Emisa, 1996:9-28.

³⁴Lamotte.JA. **Infección-enfermedad por VIH/SIDA. Temas de medicina interna.** 4 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2002;t 3: 579-95

2.1.2.1. Ciclo de vida del VIH

El VIH tiene como células diana los linfocitos T CD4+, macrófagos y células dendríticas. Para que el virus pueda introducir su ARN a la célula es necesario que se una al receptor CD4+, mediante glicoproteínas en la cubierta del virus, como la gp120 y la gp41, así se produce la adherencia y la fusión con la membrana de la célula huésped para ingresar su ARN al citoplasma de la misma; momento en el que pierde su cubierta. Posterior a lo cual se inicia el proceso de transcripción de cadenas de ADN complementario al material genético del virus, mediante la Transcriptasa inversa, una polimerasa de ADN dependiente de ARN. Después el ADN de doble cadena se integra al cromosoma de la célula huésped mediante la enzima integrasa, donde es transcrito por la maquinaria celular a ARN del HIV y luego es traducido a proteínas virales o incorporado en viriones que maduran mediante el desdoblamiento de la proteína gag-pol por la proteasa del HIV y continúan el ciclo.³⁵

2.1.2.2. Transmisión

Existen sólo tres mecanismos de transmisión de la infección por VIH: transmisión sexual, parenteral (0,3%) y vertical o perinatal (20-30% sin tratamiento y 1% con tratamiento). Las relaciones heterosexuales sin protección con una persona infectada por el VIH constituyen la vía más frecuente de transmisión a nivel mundial. La práctica sexual más eficiente para la infección es el coito anal receptivo (riesgo estimado del 0,1-3%), seguido del coito vaginal receptivo, el coito vaginal insertivo, el coito anal insertivo y el sexo oral receptivo.³⁶

³⁵ Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la Terapéutica*. 10ª Edición. México. McGrawHill. 2003

³⁶ Patrick R. Murray, Rosenthal, *Microbiología Médica*, 5ta Ed., 2006.

La transmisión del VIH requiere contacto con líquidos corporales que contengan células infectadas o plasma, específicamente, sangre, semen, secreciones vaginales, leche, saliva o exudados de heridas. La transmisión del virus mediante punción con aguja, es menos frecuente que la de Hepatitis B.³⁷

2.1.3. EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo al “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC), en el 2009 se estimó una incidencia de 17.4 por cada 100.000 habitantes en los Estados Unidos, en el año 2006 se estimó que habían 1.106.400 de adultos y adolescentes viviendo con VIH. Del 1981 al 2008 se diagnosticaron de VIH a más de 1 millón de personas y 600,000 murieron a causa del mismo.³⁸

En el 2005, el número total de personas que vivían con VIH alcanzó su nivel más alto, se estima que 40.3 millones (36,7-45,3 millones) de personas estaban viviendo con el VIH al finalizar el año, de los cuales 38,0 millones son adultos y 2,3 millones (2,1-2,8 millones) son menores de 15 años. Se reportaron 4,9 millones (4,3-6,6 millones) de nuevas infecciones por el VIH durante el pasado año 2005, de ellas adultos 4,2 millones (3,6-5,8 millones) y menores de 15 años 700 000 (630 000- 820 000).³⁹

En el Ecuador, en los años 2008 y 2009 se observó un incremento significativo de los casos notificados de VIH y de SIDA, la tendencia al aumento, responde principalmente al mejoramiento del sistema de vigilancia epidemiológica del VIH a través del aumento

³⁷ Beers M y Berkow R. **Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica**. 10ma Edición. Merck and Co. Inc. Ediciones harcourt S.A. 1999

³⁸ Centers for Disease Control and Prevention. **HIV/AIDS Surveillance Report, 2006**. Atlanta: Vol. 18. 2008.

³⁹ Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre VIH/SIDA (UNUSIDA) Informe sobre la epidemia mundial de SIDA (Monografía en Internet). Ginebra (Suiza), 2004 Disponible en: [http:// www.unaids.org/en/defacel.asp](http://www.unaids.org/en/defacel.asp)

en la notificación de casos y un mejor esfuerzo de tamizaje en todo el país, así como al incremento de los centros de consejería pre y post prueba a partir del 2007.⁴⁰

La notificación de casos de VIH y SIDA en el 2009 reproduce la situación de años anteriores respecto de la distribución territorial. En la región Costa se ubica la mayoría de personas que viven con el VIH y SIDA, y Esmeraldas es la provincia con el mayor número de casos de VIH y de SIDA. El principal cambio en los últimos dos años es el incremento de casos notificados de VIH en las provincias de Los Ríos y Esmeraldas. Para los años 2008 y 2009 el grupo de personas entre 20 y 44 años continúa siendo el segmento poblacional más afectado, presentando en 2009, 72.5% de casos de VIH y el 78.3% de casos de SIDA del total nacional. En 2009, entre la población menor de 15 años, el grupo de 1 a 4 años presenta el mayor número de casos, con el 70.6% de casos de VIH y el 52% de los casos de SIDA. El predominio de la infección en hombres respecto a mujeres se mantiene en 2009. Actualmente se estima que viven con VIH 18.000 personas en Ecuador, siendo la provincia de Esmeraldas la que presenta la mayoría de casos, aproximadamente 500 casos en tratamiento.⁴⁰

2.1.4. FISIOPATOLÓGIA

El VIH causa una depleción de las células que infecta, específicamente la de los linfocitos T CD4+ será la responsable de la instauración del síndrome clínico como tal. El virus se replica constantemente, en una fase es más alta que en la otra, se calcula que se producen entre 100 y 1 000billones de virus por día y es la velocidad a la que se pierden estas células. Así se produce la inmunosupresión característica de la infección por VIH.³⁵

Una vez que el virus ha penetrado en la célula, este se fusiona y replica en la célula o causa su muerte por mecanismos aún desconocidos, en muchos casos se establece un estado de latencia con integración del genoma del VIH al genoma celular. Este descenso en el número de linfocitos T CD4+ resulta en una inversión de la relación CD4/CD8 y una desregulación de la producción de anticuerpos por los linfocitos B; así las

⁴⁰Sistema de Vigilancia Epidemiológica del Programa Nacional de VIH/SIDA e ITS del Ministerio de Salud Pública del Ecuador. svemsidaecu.blogspot.com.

respuestas inmunológicas a ciertos antígenos disminuyen, y el huésped falla en su defensa frente a infecciones oportunistas y organismos comensales normalmente inofensivos. Ya que se ve afectada principalmente la inmunidad celular, las infecciones suelen ser más del tipo no bacteriano, como fúngicas o virales.⁴¹

El tejido linfoide asociado al intestino (GALT), por sus siglas en inglés, juega un papel importante en la replicación del VIH, aunque el portal de entrada típico para la entrada del VIH es por inoculación directa de sangre o exposición del virus a mucosa genital lacerada, el tracto gastrointestinal contiene una gran cantidad de tejido linfoide, ideal para la replicación del virus; se ha demostrado que sirve como reservorio, lo cual contribuye a la dificultad de control de la infección.⁴²

Muchas de las proteínas del VIH afectan la función de las células T, ya sea alterando su ciclo celular normal o la estructura misma de la célula, la terapia antiretroviral puede revertir estos cambios, pero el nivel de reversión disminuye si la terapia es iniciada tarde, más aun cuando los niveles de T CD4+ son menores de 200/ μ L.⁴³

Sin embargo los efectos citotóxicos por la replicación viral no son la causa primaria de la pérdida de células T CD4+, ya que la apoptosis incrementada de estas, debido a una hiperactivación inmune causada por la infección crónica puede tener aun mayor relevancia.⁴⁴

2.1.4.1. Fases de la infección por VIH

La infección clínica por VIH cursa con 3 fases distintas: seroconversión aguda, infección asintomática y el SIDA.

⁴¹Frazer IH, Mackay IR et al. **Immunological abnormalities in asymptomatic homosexual men: correlation with antibody to HTLV-III and sequential changes over two years.** *Q J Med.* Oct 1986;61(234):921-33.

⁴²Poles MA, Boscardin WJ et al. **Lack of decay of HIV-1 in gut-associated lymphoid tissue reservoirs in maximally suppressed individuals.** *J Acquir Immune Defic Syndr.* Sep 2006;43(1):65-8

⁴³Lederman MM. **Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiretroviral therapies.** *AIDS.* Feb 2001;15 Suppl 2:S11-5.

⁴⁴Finkel TH, Tudor-Williams G et al. **Apoptosis occurs predominantly in bystander cells and not in productively infected cells of HIV- and SIV-infected lymph nodes.** *Nat Med.* Feb 1995;1(2):129-34.

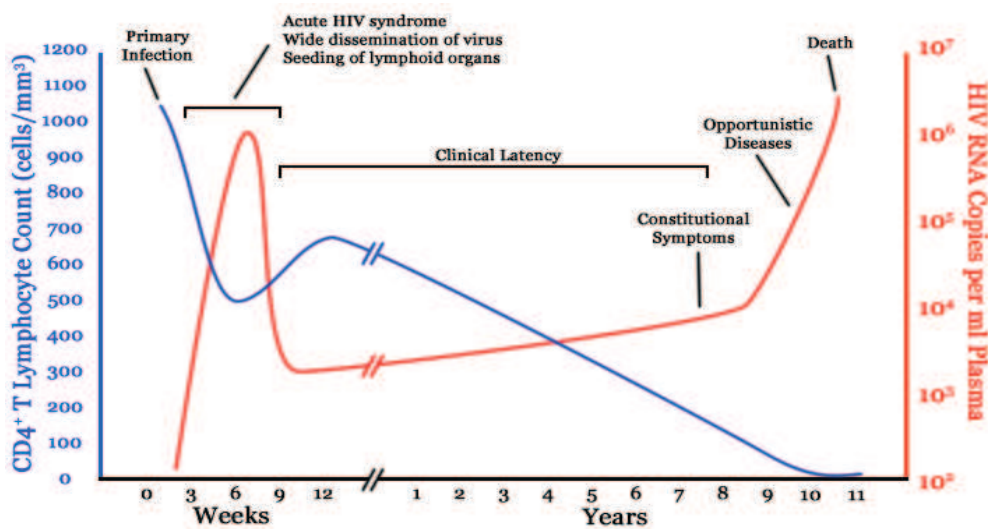


FIGURA N°1 Línea de tiempo de células T CD4+ y cambios en carga viral en humanos con VIH sin tratamiento. Pantaleo et al (1993).

2.1.4.1.1. Seroconversión aguda.-después de 4 a 11 días de la entrada del virus al sistema, se produce una viremia y diseminación rápida del mismo. Durante esta fase la infección se establece y se crea el reservorio de provirus que consiste en macrófagos infectados principalmente, los cuales de tanto en tanto liberan los virus maduros, la carga viral llega a sus valores más altos mientras que el conteo de T CD4+ disminuye dramáticamente, hasta que la activación del sistema inmune, con la consiguiente producción de anticuerpos anti-VIH y la respuesta de las células T CD8+ disminuye la carga viral, por lo tanto el conteo de T CD4+ aumenta, sin alcanzar los niveles pre infección.⁴⁵

Desde el punto de vista clínico se caracteriza por dos situaciones, puede ser asintomática, como ocurre en la mayoría de los pacientes o sintomática, en cuyo caso el cuadro clínico presenta signos y síntomas muy variados como inespecíficos, así como fiebre, tos, odinofagia, linfadenopatías, artralgias, mialgias, náusea, vómitos, urticaria, cefalea, entre otros. De forma general,

⁴⁵Pruss D, Bushman FD, Wolffe AP. Human immunodeficiency virus integrase directs integration to sites of severe DNA distortion within the nucleosome core. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Jun 21 1994;91(13):5913-7.

estos síntomas se manifiestan aproximadamente durante 6 a 8 semanas y no requieren tratamiento específico, solo sintomático.⁴⁶

2.1.4.1.2. Portador VIH asintomático.- en esta fase el paciente presenta pocos o ningún síntoma por algunos años, una década o más, en promedio tiene una duración de 11 años. La replicación es menor, sin embargo existe, por lo que no se puede hablar de un periodo de latencia y la respuesta inmunológica es vigorosa. En algunos pacientes se presentan linfadenopatías generalizadas persistentes, debido a la infección crónica. Durante esta etapa, si no se realiza tratamiento, la carga viral se mantiene relativamente, sin embargo el conteo de T CD4+ disminuye progresivamente.⁴⁶⁻⁴⁷

2.1.4.1.3. SIDA.- cuando el daño producido al sistema inmunológico es significativo, existe aparición de enfermedades oportunistas o el conteo de T CD4+ es menor de 200/ μ L, se define la última fase de infección por VIH y se considera que la persona padece de SIDA.⁴⁶

2.1.4.2. Respuesta inmunológica al VIH

El mecanismo inmunológico primario para el control del VIH parecen ser las células citotóxicas T CD8+, la respuesta de las células T está correlacionada con la fase de replicación viral baja. Aunque se pueden detectar anticuerpos contra el VIH, está claro que no son suficientes para neutralizar y controlar la infección. Por otro lado el papel de las células “natural killer” (NK), puede ser importante en el control inicial del HIV.⁴⁸

⁴⁶Fauci AS, Clifford L. **Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) SIDA y otros desordenes relacionados.** HARRISON Principios de medicina interna. 15 Edición Nueva York: McGraw-Hill, 2001

⁴⁷Ho DD, Moudgil T, Alam M. **Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons.** *N Engl J Med.* Dec 14 1989;321(24):1621-5.

⁴⁸Alter G, Heckerman D et al. **HIV-1 adaptation to NK-cell-mediated immune pressure.** *Nature.* Aug 3 2011;476(7358):96-100.

2.1.5. CUADRO CLÍNICO

El paciente con VIH puede presentar signos y síntomas en cualquiera de las fases de la infección. Ningún hallazgo físico es específico de infección por VIH y los que se encuentren se deben a la infección o enfermedad que se ha instaurado. En la primera fase podemos encontrar un cuadro clínico similar a un síndrome gripal, a veces se pueden presentar linfadenopatías generalizadas, pero la mayoría de síntomas son más obvios cuando una enfermedad oportunista entra en desarrollo.⁴⁹

Al examen físico las alteraciones que se encuentran, son de variada naturaleza, pero las más frecuentes en la práctica clínica y que podrían alertarnos de patologías que apunten hacia la infección por VIH, son: pérdida del tejido adiposo, que llega incluso a la caquexia, candidiasis oral, leucoplasia vellosa oral y sarcoma de Kaposi, herpes zoster, lesiones de molusco contagioso y dermatitis seborreica, sin embargo como se mencionó antes, las manifestaciones clínicas dependerán de la enfermedad oportunista.⁵⁰

2.1.5.1. Clasificación clínica e inmunológica.-clasificación de la infección-enfermedad por VIH. Nueva definición de caso SIDA según la OMS (1993)⁵¹

(Clínica)

- **Categoría A.** Personas asintomáticas, con adenopatías persistentes generalizadas, con infección aguda o sin ella.
- **Categoría B.** Pacientes con síntomas, pero que no forman parte de la categoría A ni C y corresponden a diferentes condiciones patológicas, entre ellas:

⁴⁹ Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Screening for HIV in health care settings: a guidance statement from the American College of Physicians and HIV Medicine Association. *Ann Intern Med.* Jan 20 2009;150(2):125-31.

⁵⁰ Bartlett JG, Gallart JE. 2000-2001. *Medical management of HIV infection.* [New York]: Glaxowellcome HIV, 2000:99-154.

⁵¹ Díez M., Díaz A.. *Sexually transmitted infections: epidemiology and control.* Rev. esp. sanid. Penit, 2011 Oct.

- Candidiasis orofaríngea
 - Candidiasis vaginal persistente y frecuente, con pobre respuesta al tratamiento
 - Displasia cervical
 - Fiebres y diarreas por más de un mes
 - Enfermedad inflamatoria pélvica, especialmente complicada con absceso tuboovárico
 - Neuropatía periférica
 - Carcinoma *in situ*
 - Leucoplasia vellosa oral
 - Herpes zoster
 - Púrpura trombocitopénica idiopática
 - Angiomatosis bacilar
- **Categoría C.** Concuerda con la definición de caso SIDA en todos aquellos pacientes que al menos presenten una de las afecciones relacionadas en una larga lista que incluye las enfermedades oportunistas típicas de las fases más avanzadas de la enfermedad y entre las cuales figuran:

- Candidiasis esofágica y broncopulmonar
 - Otras micosis profundas extrapulmonares
 - Citomegalovirus generalizada
 - Sarcoma de Kaposi
 - Linfomas
 - Neumonía por *Pneumocystis carinii*.
 - Neumonía bacteriana recurrente
 - Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar
 - Septicemia por *Salmonella* no *typhi*
- Recurrente

(Inmunológica)

- Categoría 1: paciente con \geq 500 linfocitos T-CD4/ul (o mayor de 28% del recuento linfocitario total).
- Categoría 2: paciente con 200-499 linfocitos T-CD4/ul (o 14-28% del recuento linfocitario total).
- Categoría 3: paciente con $<$ 200 linfocitos T-CD4+/ul (o inferior al 14% del recuento linfocitario total).
- **Síndrome de la Inmunodeficiencia adquirida (SIDA).**- Se considera que un paciente cumple criterios de SIDA si está incluido en la categoría C (C1, C2, C3) en Europa. En Estados Unidos, también se considera SIDA el A3 y B3.

2.1.6. DIAGNÓSTICO

Habitualmente el diagnóstico de la infección se establece mediante la detección de anticuerpos frente al VIH (serología). Para ello se emplean dos técnicas: ELISA (Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay) y WesternBlot. La primera detecta anticuerpos frente a múltiples antígenos del VIH (sensibilidad mayor al 99,5%), pero es poco específica, por lo que se la emplea como técnica de cribado. Si la prueba de ELISA fuera positiva en 2 ocasiones consecutivas se emplea una prueba más específica. El Western-Blot detecta anticuerpos dirigidos exclusivamente frente a tres proteínas del VIH (p41, p120 y p24), para que la prueba se considere positiva debe detectar al menos dos de esas bandas, si tan sólo detecta una de ellas, el resultado se considera indeterminado y obliga a repetir la prueba al cabo de unas semanas, o bien a emplear una técnica de diagnóstico directo.⁴⁶

2.1.6.1. Contaje de Células T CD4+

Es un indicador confiable del riesgo de adquirir infecciones oportunistas, sin embargo los contajes pueden variar, por lo que es recomendable realizarlos de manera seriada para una mejor medida de cambios significantes.⁵²

2.1.6.2. Carga Viral

La carga viral en sangre periférica es usada como marcador sustituto de la tasa de replicación viral, es sustituto ya que la mayoría de la replicación viral ocurre en los nódulos linfáticos en vez de en sangre periférica. Se trata de una prueba cuantitativa de amplificación del ARN viral, usando la técnica de amplificación isotérmica de ácidos nucleicos (NASBA), por sus siglas en inglés, u otras. La progresión al SIDA y la muerte está relacionada con la carga viral, por ejemplo pacientes con cargas virales mayores a 30.000 son 18.5 veces más propensos a morir por el SIDA que los que tienen cargas virales más bajas. Con terapia la carga viral puede llevarse a niveles indetectables <20 copias/mL, lo cual se considera como supresión viral óptima y al mismo tiempo el nivel de CD4+ aumenta, lo que disminuye el riesgo de enfermedades oportunistas y de muerte. Es común que pacientes tratados exitosamente presenten viremia intermitente, con cargas virales que no superan las 400 copias/mL, pero estos picos no representan fallo terapéutico. La falla virológica se define como una carga viral confirmada de más de 200 copias/mL.⁵³

⁵² Gatell A Ma., Miro. M y Pumarola Suñe. **Infecciones causadas por retrovirus humanos: SIDA** en: Farrera Rozman. Medicina Interna. 14 ED. Madrid.

⁵³Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents.**Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents.**Department of Health and Human Services. January 10, 2011; 1-174. Accessed June 16, 2011.

2.1.7. TRATAMIENTO

La terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA) es el principal método para prevenir el deterioro inmunológico, adicionalmente es importante la profilaxis para infecciones oportunistas que se indica en casos particulares. La terapia antiretroviral exitosa a largo plazo resulta en una recuperación gradual del número de T CD4+ y en la mejoría de la respuesta inmunitaria. Las guías de tratamiento para VIH son edad específicas.

Así el beneficio clínico del tratamiento antirretroviral depende de la constancia y duración del mismo, por lo cual es importante la educación al paciente seropositivo.⁵⁴

Los fármacos autorizados en la actualidad para el tratamiento de la infección por el VIH corresponden a tres categorías: los que inhiben a la enzima transcriptasa inversa vírica, los que inhiben a la enzima proteasa vírica y los que interfieren con el ingreso del virus en la célula. Las interacciones entre fármacos que deben tomarse en consideración cuando se emplean estos agentes son numerosas.⁴⁶

Existen criterios para el inicio de la terapia, como son:⁴⁶

I. Infección crónica

A. Enfermedad sintomática

B. Enfermedad asintomática

1. Recuento de células T CD4+ <350/ l o disminuyendo
2. RNA del VIH >50 000 copias/ml o aumentando

II. Profilaxis posterior a la exposición, laboral y no laboral

El tratamiento de elección de la infección por VIH actualmente consiste en una combinación de al menos tres fármacos que incluyan dos Inhibidores Nucleosidos de la Transcriptasa Inversa y un Inhibidor de la proteasa o un Inhibidor no nucleosido de la

⁵⁴Bucy RP, Hockett RD. Initial increase in blood CD4(+) lymphocytes after HIV antiretroviral therapy reflects redistribution from lymphoid tissues. *J Clin Invest.* May 15 1999

transcriptasa inversa. Con la mayoría de estas combinaciones se puede conseguir una carga viral <20 copias/mL en más del 70% de casos a las 48 semanas.⁵⁵

Los antiretrovirales aceptados por la FDA y clasificados según su grupo de mecanismo de acción son los siguientes:⁵⁶

TABLA N°2 ANTIRETROVIRALES

GRUPO ANTIRETROVIRALES	NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA NUCLEÓSIDOS (ITRN)	-Abacavir (ABC)
	-Abacavir + Lamivudina (ABC + 3TC)
	-Abacavir + Lamivudina + Zidovudina (ABC+3TC+ZDV)
	-Didanosina (ddI)
	-Tenofovir (TDF)
	-Emtracitabina (FTC)
	-Lamivudina (3TC)
	-Lamivudina + Zidovudina (3TC + AZT)
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA NO NUCLEÓSIDO (ITRNN)	-Nevirapina (NVP)
	-Efavirenz (EFV)
	-Etravirina (ETRV)
INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)	-Lopinavir + Ritonavir (LPV/r)
	- Ritonavir (RTV)
	- Saquinavir (SQV)

⁵⁵ Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A et al. **Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel.** JAMA 2010;

⁵⁶Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. **Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents.** Department of Health and Human Services. January 10, 2011; 1-174. Accessed June 16, 2011.

	- Atazanavir (ATV)
	- Darunavir (DRV)
	- Tipranavir
	- Nelfinavir (NFV)
	- Indinavir (IND)
	- Fosamprenavir (f-APV)
INHIBIDORES DE LA FUSIÓN	-Enfuvirtida
	-Maraviroc
INHIBIDORES DE LA INTEGRASA	-Raltegravir
	- Elvitegravir
	- Dalutegravir

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. **Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents.** Department of Health and Human Services

La respuesta al tratamiento se vigila por mediciones periódicas de conteo de CD4+ y mediciones de la carga viral, al término de 4 semanas. Una disminución como mínimo de 1 log en la carga viral indica un tratamiento satisfactorio. Si después de aproximadamente 24 semanas la carga viral es aun detectable se puede considerar falla virológica y cambio de tratamiento.⁵⁷

2.1.8. COMPLICACIONES

La infección por VIH en su fase más avanzada puede producir complicaciones en todos los aparatos y sistemas, pero los más afectados son: el respiratorio, el digestivo y el sistema nervioso central (SNC). Entre las que se pueden mencionar, neumonía por *Pneumocystis carinii*, tuberculosis, diarrea crónica, encefalitis por VIH, toxoplasmosis, sarcoma de Kaposi, Linfoma no Hodgkin entre otras.⁴⁶

⁵⁷ Gatell JM., Clotet B., Poczamser D., Miro JM., Mallots J., **Guía práctica del SIDA. Clínica diagnóstico y tratamiento.** Barcelona: Mason Salvat, 2000.

2.1.9. PRONÓSTICO

El pronóstico en pacientes con infección por VIH no tratados es pobre, con un porcentaje de mortalidad de aproximadamente 90%, el tiempo promedio desde la infección a la muerte es de 8 a 10 años, otros factores como edad, estado nutricional y enfermedades concomitantes pueden alterar su curso. Una vez que la infección ha progresado a la etapa de SIDA el periodo de supervivencia es usualmente menos de 2 años en pacientes sin tratamiento.⁵⁸

⁵⁸Cao Y, Qin L, Zhang L, Safrit J, Ho DD. **Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection.** *N Engl J Med.* Jan 26 1995;332

2.2. TUBERCULOSIS (TB)

La tuberculosis es una enfermedad multisistémica con innumerables presentaciones y manifestaciones clínicas, es la enfermedad infecciosa más común en el mundo entero. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que 2 billones de personas tienen TB latente en el mundo, en el 2009 la enfermedad mató a 1.7 millones de personas.⁵⁹

2.2.1. ETIOLOGÍA

La TB es causada por el *Micobacterium Tuberculosis*, un bacilo intracelular aerobio inmóvil y no esporulado con un tamaño de 0,2 a 0,6 x 1 a 10 um. En algunos casos, estos bacilos forman filamentos ramificados, sin embargo, estos pueden romperse con facilidad. La pared celular es rica en lípidos, lo que hace que su superficie sea hidrofóbica y confiere a las micobacterias resistencia frente a muchos desinfectantes y frente a las tinciones habituales de laboratorio. Cuando han sido teñidos, los bacilos tampoco se pueden decolorar con las soluciones ácidas, motivo por el que reciben el nombre de bacilos ácido-resistentes. Debido a que la pared celular de las micobacterias es compleja y a que este grupo de microorganismos es exigente desde el punto de vista nutricional, la mayoría de las micobacterias crecen lentamente y se dividen cada 12 a 24 horas.³⁶⁻⁶⁰

Los componentes lipídicos representan el 60% del peso de la pared celular. A lo largo de las capas de la pared celular se intercalan proteínas transportadoras y porinas, las cuales constituyen el 15% del peso de la misma. Las proteínas constituyen antígenos importantes a nivel biológico ya que estimulan la respuesta inmunitaria celular del paciente frente a la infección. Se usan preparaciones parcialmente purificadas de estos derivados proteicos (derivados proteicos purificados o PPD) como pruebas de reactividad cutánea para determinar la exposición a *M. tuberculosis*.³⁶

⁵⁹Extensively Drug-Resistant Tuberculosis (XDR TB). Centers for Disease Control and Prevention. Available at <http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/drtb/xdrtb.htm>. 2012

⁶⁰Bonické R. Identification of mycobacteria by biochemical methods. Bull Int Union Tuberc. 1962;32:13-68.

2.2.1.1. Vías de transmisión

Los humanos son el único reservorio natural conocido para el *M. tuberculosis*. El organismo se disemina principalmente por el contacto estrecho de una persona con otra mediante la inhalación de gotas de aerosol de un individuo que se encuentre en la fase infecciosa de la TB, las partículas grandes quedan atrapadas en las superficies mucosas y son eliminadas por la acción de cilios del árbol respiratorio, sin embargo las partículas pequeñas que contienen uno a tres bacilos tuberculosos pueden llegar hasta los alveolos e iniciar una infección. Normalmente en personas inmunocompetentes, la exposición al bacilo usualmente resulta en una infección latente, solo el 5% de estos pueden presentar más tarde evidencia clínica de la enfermedad, que puede deberse a alteraciones en el sistema inmune del huésped que llevan a una efectividad inmune disminuida, lo que permite que el *M. tuberculosis* se reactive y produzca la enfermedad clínica.⁶¹

2.2.2. EPIDEMIOLOGÍA

Globalmente más de 1 de cada 3 individuos está infectado con TB. De acuerdo a los datos de la OMS, habían 8.8 millones de casos de TB en el mundo para el 2010, y 1.1 millones de muertes por esta causa en pacientes VIH negativos y 0.35 millones de muertes en pacientes VIH positivos. En el 2009 casi 10 millones de niños quedaron en la orfandad por el deceso de sus padres debido a la TB.⁶²

El número absoluto de casos de TB ha disminuido desde el 2006, al igual que su incidencia desde el 2002. En el 2012 los 5 países con el mayor número de casos fueron India con el 26% de todos los casos de TB a nivel mundial, China, Sudáfrica, Indonesia y Pakistán.⁶³

⁶¹Habel JE, Bursey EH et al. **Structure of Rv1848 (UreA), Mycobacterium tuberculosis urease gamma subunit.** Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun.2010;66:781–6.

⁶²CDC. **Tuberculosis (TB).Data and Statistics.** Available at <http://www.cdc.gov/tb/statistics/default.htm>. Accessed June 7, 2012.

⁶³WHO. **Global tuberculosis control 2008: surveillance, planning, financing.** World Health Organization. Available at <http://www.who.int/topics/tuberculosis/en/>. Accessed October 13, 2010.

La tuberculosis continúa siendo un problema de salud pública en Ecuador, la OMS estimó para el año 2011 una incidencia del 60%, con una mortalidad del 4.6%. La tasa de éxito en el resultado del tratamiento fue de 85%, siendo afectado principalmente por los abandonos.⁶⁴

La población con riesgo elevado de enfermedad por *M. tuberculosis* son las personas sin hogar, los alcohólicos, los drogadictos, los reclusos y los individuos infectados por el VIH. Puesto que es difícil erradicar la enfermedad en estos pacientes, la diseminación de la infección a otros grupos de población, como los profesionales sanitarios, constituye un importante problema de salud. Esta circunstancia es especialmente cierta en los casos de *M. tuberculosis* multirresistente, ya que los pacientes que reciben un tratamiento inadecuado pueden constituir un foco de infección durante periodos de tiempo prolongados.³⁶

2.2.3. FISIOPATOLOGÍA

M. tuberculosis es un patógeno intracelular capaz de producir infecciones de por vida. No se conoce aún la compleja existencia intracelular de esta bacteria, pero se está aclarando con lentitud. En el período de exposición, *M. tuberculosis* ingresa en las vías respiratorias y las diminutas partículas infecciosas alcanzan los alvéolos, y son digeridas por los macrófagos alveolares. A diferencia de la mayor parte de las bacterias fagocitadas, *M. tuberculosis* impide la fusión del fagosoma con los lisosomas, inhibiendo la molécula de unión específica, el antígeno endosomal específico 1 (EEA1), no obstante, el fagosoma es capaz de fusionarse a otras vesículas intracelulares para facilitar el acceso del patógeno a nutrientes y su proceso de replicación intravacuolar. Las bacterias fagocitadas también pueden eludir la destrucción mediada por los macrófagos con la formación de intermediarios reactivos del nitrógeno creados entre el óxido nítrico y los aniones superóxido al catabolizar catalíticamente los oxidantes generados.⁶⁵⁻³⁶

⁶⁴WHO. **Tuberculosis Facts**, 2010 Update. 2010. Dec, [accessed on January 19, 2013]. Available from: <http://www.thebody.com/content/art54848.html>.

⁶⁵Wayne LG, Doubek JR, Russell RL. **Classification and identification of mycobacteria. I. Tests employing Tween 80 as substrate.** Am Rev Respir Dis. 1964;90:588-97.

Aunque los macrófagos alveolares inician el proceso de fagocitosis, los macrófagos circulantes y los linfocitos son atraídos hasta los focos de infección por las bacterias, los restos celulares y los factores quimiotácticos propios del organismo anfitrión, como el C5a del complemento. La característica histológica de este foco es la formación de células gigantes multinucleadas a partir de los macrófagos fusionados, conocidas también como células de Langhans. Los macrófagos infectados se pueden diseminar también durante la fase inicial de la enfermedad a los ganglios linfáticos locales, así como al torrente circulatorio y a otros tejidos, como la médula ósea, bazo, riñones y sistema nervioso central. Los signos histológicos de la infección por micobacterias son principalmente los componentes de la respuesta del organismo anfitrión a la infección, en mayor medida que los factores de virulencia específicos producidos por las micobacterias.³⁶⁻⁶⁶

La replicación intracelular de las micobacterias estimula tanto a los linfocitos T colaboradores (CD4+) como a los linfocitos T citotóxicos (CD8+). La activación de los linfocitos CD4+ lleva a la producción de anticuerpos, pero esta respuesta no es eficaz en el control de la infección por micobacterias puesto que las bacterias se encuentran protegidas en su localización intracelular. Los linfocitos T liberan también interferón- α y otras citocinas que activan a los macrófagos. Los macrófagos activados pueden engullir y eliminar las micobacterias. Los linfocitos T citotóxicos pueden lisar también a las células fagocíticas con las bacterias en replicación, lo que permitiría la fagocitosis y la destrucción de las bacterias por parte de las células fagocíticas activadas. Si cuando los macrófagos son estimulados hay sólo una pequeña carga antigénica, las bacterias se destruyen con daño tisular mínimo. Sin embargo, cuando la concentración bacteriana es elevada, la respuesta inmunitaria celular da lugar a la necrosis tisular.⁴⁶⁻⁶⁷

⁶⁶Chua J et al. A tale of two lipids: *Mycobacterium tuberculosis* phagosome maturation arrest, *Curr Opin Microbiol* 7:71-77, 2004.

⁶⁷Menzies D, Joshi R, Pai M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. *Int J Tuberc Lung Dis*. Jun 2007;11(6):593-605.

Muchos factores del anfitrión están implicados en este proceso, como la toxicidad de las citocinas, la activación local de la cascada del complemento, la isquemia y la exposición a enzimas hidrolíticas generadas por los macrófagos y a productos intermedios reactivos del oxígeno. No se conoce ninguna toxina o enzima micobacteriana que se asocie a la destrucción tisular. La eficacia de la destrucción bacteriana se relaciona en parte con el tamaño del foco de la infección. Las colecciones localizadas de macrófagos activados, conocidos como granulomas, evitan posterior diseminación de las bacterias. Estos macrófagos pueden penetrar en los granulomas pequeños (menores de 3 mm) y destruir a los microorganismos que se encuentran en su interior. Sin embargo, los granulomas más grandes o caseosos se encapsulan con fibrina y protegen eficazmente a las bacterias de la eliminación producida por los macrófagos. Las bacterias pueden permanecer latentes en esta fase o se pueden reactivar algunos años más tarde, cuando disminuye la respuesta inmunitaria del paciente como consecuencia de la edad o por una enfermedad o un tratamiento inmunosupresor. Este es el motivo de que la enfermedad pueda no desarrollarse hasta etapas tardías de la vida en pacientes expuestos a *M. tuberculosis*.⁶⁸

Aunque la tuberculosis puede afectar a cualquier órgano, la mayoría de las infecciones en pacientes inmunocompetentes están restringidas a los pulmones. El foco pulmonar inicial se encuentra en los campos pulmonares medios o inferiores, donde los bacilos tuberculosos se pueden multiplicar libremente, debido a la mayor cantidad de oxígeno. Se activa la inmunidad celular del anfitrión, y cesa la replicación de las micobacterias en la mayoría de los pacientes entre 3 y 6 semanas después de la exposición al microorganismo. Alrededor del 5% de los pacientes expuestos a *M. tuberculosis* evoluciona hasta desarrollar una enfermedad activa a lo largo de los 2 años siguientes, y entre un 5% y 10% desarrolla la enfermedad en una fase posterior. La probabilidad de que la infección progrese a una enfermedad activa depende tanto de la dosis infecciosa como del estado inmunológico del paciente. Por ejemplo, alrededor del 10% de los pacientes infectados por VIH y bajo recuento de linfocitos TCD4 desarrolla enfermedad activa durante el año siguiente a la exposición en comparación con el 10% de riesgo de

⁶⁸ Jacobson K et al: **Clinical and radiological features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria in cancer patients**, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 17:615-621, 1998.

enfermedad durante toda la vida en los pacientes VIH negativos. En los sujetos con una infección por VIH, la enfermedad suele aparecer antes del inicio de otras infecciones oportunistas, se disemina con frecuencia dos veces mayor a localizaciones extrapulmonares y puede conducir rápidamente a la muerte.⁴⁶⁻⁶⁹

2.2.4. CUADRO CLÍNICO

2.2.4.1. Tuberculosis pulmonar

Es la más frecuente, el cuadro clínico es de comienzo insidioso y naturaleza crónica. El síndrome de impregnación bacilar está constituido por síntomas generales como astenia, adinamia, hiporexia, pérdida de peso, febrícula vespertina y sudoración nocturna asociada a sintomatología respiratoria (tos, expectoración, disnea). En aproximadamente 20 % de los casos los síntomas constitucionales son el único hallazgo de enfermedad. Si bien el paciente puede presentar disnea, dolor torácico, hemoptisis, la tos es por mucho el síntoma pulmonar más frecuente, al inicio puede ser seca y a medida que avanza la enfermedad se transforma en productiva, con expectoración mucosa, mucopurulenta o hemoptoica. Es importante evaluar con baciloscopia de esputo a todos los pacientes con tos y expectoración de más de 2 semanas de evolución (sintomático respiratorio), especialmente si se asocia a fiebre y pérdida de peso. Las manifestaciones clínicas de la TB se ven influenciadas por la edad y el estado de la inmunidad. En pacientes mayores de 65 años los síntomas inespecíficos son los más frecuentes como por ejemplo la fiebre de origen desconocido.⁴⁶⁻⁷⁰

⁶⁹Caminero Luna J A. *Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias* (UICTER), París 2003. Cap. 9.

⁷⁰Korzeniewska-Kosela M, Krysl J, Muller N et al. *Tuberculosis in young adults and the elderly: a prospective comparison study*. Chest 1994; 106: 28-32

2.2.4.2. Tuberculosis extrapulmonar

Afecta cualquier órgano que no sea el pulmón. Incluye formas que están ubicadas parcial o totalmente dentro del tórax y son también consideradas extrapulmonares como la TB pleural, adenopatías hiliares o mediastinales. La incidencia de localizaciones extrapulmonares es del 15 al 20% en pacientes inmunocompetentes, observándose hasta el 70% en inmunosuprimidos. La sintomatología depende de la localización. Las más comunes son la pleural y la ganglionar. Otras localizaciones son: laríngea, abdominal, genitourinaria, osteoarticular, meníngea y cutánea pero el bacilo puede afectar cualquier órgano.⁷¹

La tuberculosis diseminada compromete más de 2 órganos. Hay gran deterioro del estado general, hipertermia, disnea, astenia e incluye signos clínicos de aquellos órganos que pueden estar afectados: derrame pleural, trastornos digestivos, hematológicos (anemia, linfopenia, trombocitopenia) hepatoesplenomegalia y a veces signos meníngeos. En las evoluciones crónicas se observa compromiso del estado general y fiebre de origen desconocido. En las formas agudas puede presentarse como síndrome del distrés respiratorio del adulto. La naturaleza no específica de la presentación es probablemente la causa más frecuente del retraso diagnóstico.⁷²

2.2.5. DIAGNÓSTICO

2.2.5.1. Diagnóstico de laboratorio

El pilar del diagnóstico de la TB se basa en la identificación del agente causal, las muestras a analizar pueden ser de origen respiratorio (esputo normal o inducido, contenido gástrico, lavado bronquial y broncoalveolar, biopsias endoscópicas o

⁷¹Aidar, Ambroggi y Cols., *Guías de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis*, Hosp de Nuñez, 2010.

⁷²Cunha BA, Krakakis J, McDermott BP. Fever of unknown origin (FUO) caused by miliary tuberculosis: diagnostic significance of morning temperature spikes. *Heart Lung* 2009; 38(1):77-82.

quirúrgicas,) o no respiratorio (orina, LCR, sangre y médula ósea en inmunodeprimidos, punciones aspirativas y biopsias).⁷³

2.2.5.1.1. Baciloscopia.⁷⁴ examen microscópico de extendido de esputo, líquidos de punción, material purulento, homogeneizados de tejidos. Las dos técnicas más comunes son la tinción de Ziehl Neelsen, que muestra la ácido alcohol resistencia, y la microscopía de fluorescencia con fluorocromo auramina-rodamina B y microscopios LED (light emission diode) donde se aprecian los bacilos como puntos brillantes sobre fondo negro.

La baciloscopia se cuantifica en cruces luego de la lectura de por lo menos 100 campos microscópicos:

-Negativo: no se observan BAAR en 100 campos observados.

-Positivo +: se observan menos de un bacilo por campo en promedio en 100 campos observados.

-Positivo ++: se observan de 1 a 10 bacilos por campo en promedio en 50 campos observados.

-Positivo +++: Se observan más de 10 bacilos por campo en promedio en 20 campos observados.

La baciloscopia de la primera muestra arroja el 80% del rendimiento en los pacientes con lesiones moderadas. Aunque se aconsejan como mínimo efectuar dos baciloscopías (esputo seriado), una primer muestra positiva analizada estrictamente es altamente sugestiva de TBy no es necesario efectuar una segunda.⁷⁵

⁷³Mazurek GH, Jereb J. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. *MMWR Recomm Rep.* Dec 16 2005;54:49-55

⁷⁴Ministerio de Salud y Acción Social. ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán" Programa Nacional de Control de Tuberculosis. Normas Técnicas 2002. Santa Fe 2002

⁷⁵ Grandjean L, Moore DA. Tuberculosis in the developing world: recent advances in diagnosis with special consideration of extensively drug-resistant tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21:454-61

2.2.5.1.2. Cultivo.-permite la identificación de género y especie a través de pruebas bioquímicas (catalasa, niacina y nitrato reductasa) o moleculares, confirmando el diagnóstico de enfermedad. En el estado actual del diagnóstico de la TB es conveniente contar con la identificación del complejo M. tuberculosis y una prueba de sensibilidad. Existen dos tipos de medio de cultivo, sólidos y líquidos. En los primeros, el desarrollo es más lento (mínimo 20 días a partir de baciloscopías ++ o +++) pero puede visualizarse la morfología de las colonias. Se considera positivo un cultivo con más de 10 colonias aunque los de menor número deben considerarse en el contexto clínico. Los medios líquidos permiten un desarrollo más rápido de las micobacterias (son la base de los métodos denominados rápidos) pero no se aprecia la morfología de las colonias. Los medios sólidos usualmente empleados son el Lowenstein Jensen.⁷⁶

2.2.5.1.3. Métodos moleculares.-Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos son caras, de alta especificidad y de exagerada sensibilidad, por lo que para evitar falsos positivos solamente se analizan esputos BAAR positivos. Se basan en la amplificación de material genético bacilar por algún tipo de PCR, la hibridación con sondas que detecten genes específicos del complejo M. tuberculosis. Un prototipo es la prueba de Hain. La correlación con el método de las proporciones es excelente en muestras con baciloscopías positivas.⁷⁷

⁷⁶Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. **Normas Técnicas** 2008.

⁷⁷Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D et al. **Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance.** N Eng J Med 2010; 363: 1005-15.

2.2.5.2. Diagnóstico por imagen

2.2.5.2.1. Radiografía en Tuberculosis

La radiografía (Rx) de tórax es el primer método de diagnóstico por imágenes y en la mayoría de los casos el único. El primer estudio debe incluir las proyecciones pósterioanterior y látero-lateral. Una Rx de tórax normal tiene un alto valor predictivo negativo especialmente en pacientes inmunocompetentes, la frecuencia de falsos negativos es de 1%. Este porcentaje se incrementa a un 7-15% en pacientes HIV positivos. Las manifestaciones radiológicas dependen de factores del huésped como edad, inmunosupresión, TB previa y varían en la TB primaria y extraprimaria.⁷⁸

En la radiografía de la tuberculosis primaria pueden observarse:⁷⁹

1- *Linfadenopatías hiliares*: hasta un 96% en niños, siendo también observable en adultos con HIV. Más frecuentes unilaterales y del lado derecho.

2- *Opacidades parenquimatosas de espacio aéreo*: consolidación localizada más frecuentemente en los lóbulos inferiores, y en el pulmón derecho. En niños menores de dos años se observan atelectasias lobares o segmentarias, sobre todo en segmentos anteriores de lóbulos superiores y lóbulo medio. En los 2/3 de los casos el foco parenquimatoso resuelve sin secuelas en la Rx de tórax. Esta resolución puede llevar hasta 2 años. En el resto de los casos la cicatriz radiológica persiste y puede calcificar. La combinación de las adenopatías hiliares, linfadenitis y el foco parenquimatoso de Ghon se denomina complejo de Ranke (1917).

3. *Opacidades parenquimatosas del intersticio*: la forma miliar es la más común. Se ve usualmente en niños e inmunocomprometidos. En general la Rx de tórax es normal al principio de los síntomas y la hiperinsuflación puede ser un signo precoz. El hallazgo radiográfico clásico corresponde a nódulos de entre 2-3 mm

⁷⁸Korzeniewska-Kosela M, Krysl J, Muller N et al. **Tuberculosis in young adults and the elderly: a prospective comparison study.** Chest 1994

⁷⁹Burrill, J, Williams, C, Bain, G et al. **Tuberculosis: a radiology review.** Radiographics 2007;27: 1255-73.

de distribución homogénea, con gradiente ápico basal y ligero predominio en las bases. Pueden resolverse entre los 2 a 6 meses con tratamiento. Pueden unirse y formar consolidaciones focales y difusas.

4. *Enfermedad traqueobronquial*: atelectasias e hiperinsuflación

5. *Derrame pleural*: puede ser la única manifestación de tuberculosis. Es infrecuente en niños y en general se presenta en forma unilateral. Las complicaciones (empiema, fístula y erosión ósea) son raras. El engrosamiento pleural y la calcificación pueden observarse como secuelas de la enfermedad.

En la radiografía de la TB extraprimaria el hallazgo más temprano es la consolidación del espacio aéreo, habitualmente pobremente definida, localizada en segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores. Con el progreso de la enfermedad podemos observar compromiso lobar superior, habitualmente excavado, lobitis superior excavada. La cavitación se observa en un 50% de los pacientes. En las formas avanzadas las cavidades son múltiples y se localizan en cualquier campo, siendo la ubicación más frecuente los campos superiores, segmentos apical y posterior del lóbulo superior derecho y apicoposterior del izquierdo y en segundo lugar en el segmento apical del lóbulo inferior.⁸⁰

Las características que definen una cavidad son: a) imagen anular hiperclara, sin parénquima en su interior b) anillo opaco c) bronquio de avenamiento d) nivel hidroaéreo. No es necesario que se encuentren presentes los cuatro ítems, ya que con la observación de la imagen anular hiperclara y la presencia de $\frac{3}{4}$ partes de anillo opaco podemos hacer diagnóstico de cavidad. Cuando se observa el bronquio de avenamiento constituye junto a la imagen anular el “signo de la raqueta”. Linfadenopatías y neumotórax solo se ve en el 5% de los enfermos. La estenosis bronquial se observa entre un 10% y 40 % de los pacientes con TB activa.⁸¹

⁸⁰MacAdams HP, Erasmus J, Winter JA. **Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis.** Radiol Clin North Am 1995; 33 (4): 655-78.

⁸¹Curvo Semedo L, Teixeira L, Caseira Alves. **Tuberculosis Radiologia** Radiol 2005; 55 (2):158-72.

2.2.5.2.2. Tomografía en Tuberculosis

Si bien la mayor parte de los casos de TB pueden seguirse solo con Rx simple de tórax, existen circunstancias en las que es necesario el uso de la TAC. La misma permite detectar lesiones mínimas, enfermedad de la vía aérea y diseminación endobronquial observándose el denominado patrón de árbol en brote, que no es específico de la TB y corresponde al llenado de bronquios centrolobulillares con exudado inflamatorio.

En el caso de adenopatías hiliares puede demostrar la hipodensidad central de los ganglios secundaria a necrosis, hallazgo altamente sugestivo de enfermedad activa.⁸²

2.2.5.3. Definición de casos⁸³

Se definen los casos por la localización de la enfermedad y el resultado de la baciloscopía de esputo y/o cultivo.

-Caso de tuberculosis pulmonar BK + (TBPBK +): Se considera caso de tuberculosis pulmonar BK + cuando los resultados de una o más baciloscopías son positivos (# de BAAR +, ++, +++).

-Caso de tuberculosis pulmonar BK – cultivo + (TBPBK– C+): Es el caso de TB Pulmonar, en que luego del procedimiento diagnóstico se ha demostrado la presencia de *Micobacterium tuberculosis* en cultivo, teniendo baciloscopías negativas. Su diagnóstico es responsabilidad exclusiva del médico tratante del establecimiento de salud o médico consultor.

-Caso de tuberculosis pulmonar BK – cultivo – (TBPBK – C –): Es el caso de TB Pulmonar, al que se le ha realizado el procedimiento diagnóstico presentando

⁸²Leung AN, Brauner MW, Gamsu G, et al. Pulmonary tuberculosis: comparison of CT findings in HIV-seropositive and HIVseronegative patients. Radiology 1996; 198: 687-91.

⁸³Manual de Normas y Procedimientos para el Control de la Tuberculosis en Ecuador, 2da Edición, 2010

bacteriología negativa y cultivo negativo y a quien se decide iniciar tratamiento antituberculoso por otros criterios (clínico, epidemiológico, diagnóstico por imágenes, inmunológico, anatomopatológico).

-Caso de TB extrapulmonar: Paciente que presenta enfermedad tuberculosa en otros órganos que no son los pulmones y que ingresa a tratamiento. Las formas más frecuentes son: pleural, ganglionar, genitourinaria, osteoarticular, miliar, meníngea y el compromiso de otras serosas u órganos. Cuando existe sospecha de tuberculosis, debe hacerse el máximo esfuerzo de obtener material biológico (líquido de biopsia), y ser enviado a laboratorio.

2.2.6. TRATAMIENTO

Consiste en un ciclo de tratamiento que dura aproximadamente seis a ocho meses, en el que se utiliza una combinación de 4 a 5 fármacos antituberculosos: isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomina. El éxito del tratamiento depende en su gran mayoría de la adherencia que se tenga al mismo, la cual puede verse directamente afectada por diversos efectos adversos que pueden llevar a la discontinuación o abandono del tratamiento, teniendo así su consecuencia en el control de la tuberculosis. Los efectos adversos más frecuentes en el tratamiento de la tuberculosis son, la hepatotoxicidad, reacciones dermatológicas, gastrointestinales y desórdenes neurológicos, siendo la mencionada hepatotoxicidad uno de los más serios ya que produce una morbilidad y mortalidad substancial y como se dijo disminuye la efectividad del tratamiento.⁸⁴⁻⁸⁵

El tratamiento farmacológico consiste en una fase inicial o primera fase que dura aproximadamente 2 o 3 meses (50 a 75 dosis), en la que los medicamentos se administrarán en forma diaria (por 5 días a la semana en establecimientos ambulatorios y 7 días a la semana en hospitalización) para reducir rápidamente la carga bacilar. Una fase de consolidación o segunda fase, de cuatro o cinco meses (50 a 60 dosis), en la que los

⁸⁴World Health Organization Global Tuberculosis Programme. *Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes*, 3rd edn. (WHO/CDS/TB/2003.13). Geneva: World Health Organization, 2003.

⁸⁵ Nathanson E, Gupta R, Huamani P, et al. *Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative*. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8: 1382-4.

medicamentos se administrarán tres días a la semana, en forma intermitente, para la eliminación de los bacilos y esterilización de las lesiones.⁸³

La hospitalización por tuberculosis se limitará exclusivamente a pacientes con formas clínicamente graves o complicaciones de la enfermedad tales como: insuficiencia respiratoria aguda, hemoptisis masiva, neumotórax espontáneo, reacciones adversas graves a fármacos antituberculosos, presencia de enfermedades que por su severidad, al asociarse con tuberculosis, pongan en riesgo de morir al paciente. Los pacientes TB BK+ hospitalizados continuarán ambulatoriamente el tratamiento tan pronto como cese el motivo de su internamiento.⁸⁵⁻⁸⁶

Se han establecido abreviaturas y fórmulas para los esquemas de tratamiento antituberculoso. A cada medicamento le corresponde una letra.

TABLA N°3 Medicamento Abreviatura
Rifampicina (R)
Isoniacida (H)
Pirazinamida (Z)
Etambutol (E)
Estreptomina (S)

Tomado de Manual de Normas y Procedimientos para el Control de la Tuberculosis en Ecuador, 2da Edición, 2010

Cada esquema consta de dos fases y es representado por una fórmula. Ej. 2HRZE/4H3R3, con la excepción de que en la segunda fase de este régimen en pacientes VIH se continúa con dosis diarias y en vez de 4 meses, por 7 meses haciendo un total de 9 meses. El número inicial corresponde a la duración en meses de la fase en cuestión. El subíndice que sigue a una letra indica el número de dosis del medicamento por semana, si no hay ningún número en forma de subíndice, el medicamento se

⁸⁶ Farmer PE y cols **Responding to RAFAs en tuberculosis multirresistente outbreaks of multidrug-resistant tuberculosis: introducing DOTS-Plus.** In: Reichman L, Hershfield ES. Tuberculosis: a comprehensive international approach. 2nd ed. New York, NY, USA: Ed. Marcel Dekker, 2000, p 447-69.

administra diariamente(5 días x semana). La utilización de una línea oblicua dentro de la fórmula (/) señala la separación de las 2 fases del tratamiento.⁸⁵

TABLA N°4 ESQUEMAS ANTIFÍMICOS			
Categoría de tratamiento antituberculoso	Pacientes con tuberculosis	Regímenes terapéuticos	
		Fase Inicial	Fase de continuación
Esquema I	Casos nuevos: TBPBK + TBPBK - C + TBPBK - C - TB extrapulmonar Comorbilidad TB/VIH	2HRZE	4H3R3
Esquema II	Casos con tratamiento previo: Recaídas Abandono recuperado Otros	2HRZES– 1HRZE	5H3R3E3
Esquema III (TB Infantil menores de 7 años)	Caso de TB infantil < 7 años	2HRZ	4H3R3
Esquema IV	En caso de resistencia a drogas de primera línea y/o segunda línea	Regímenes estandarizados e individualizados para TBMDR.	

Tomado de Manual de Normas y Procedimientos para el Control de la Tuberculosis en Ecuador, 2da Edición, 2010

2.2.6.1. Reacciones adversas de la terapia antifímica

El tratamiento de la TB es una poliquimioterapia, la identificación del fármaco incriminado en una reacción adversa suele ser dificultosa. Se describen a continuación las conductas frente a las toxicidades más comunes en el tratamiento combinado.⁸⁷

-Hepatotoxicidad: todos los pacientes deben tener una medición de enzimas hepáticas y valores de bilirrubinas antes de iniciar el tratamiento. En pacientes con antecedentes de enfermedades hepáticas, hepatograma anormal antes del tratamiento, alcoholismo, embarazo o HIV/SIDA, es necesario el monitoreo regular de la

⁸⁷American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. Am J Resp Crit Care Med. 2003; 167: 603-62.

función hepática, semanalmente el primer mes y quincenalmente el segundo. Hasta un 20% de los pacientes tratados con los cuatro fármacos principales tienen elevaciones leves (menor a 2 Valores Máximos Normales), asintomáticas y transitorias de las transaminasas. En estos casos, el tratamiento no debe ser interrumpido porque se resuelve espontáneamente. Sin embargo, los controles clínicos y de laboratorio deben ser más frecuentes. Cuando las transaminasas aumentan más de cinco veces su valor normal con o sin síntomas, o más de tres veces con síntomas, o hay aumento de la bilirrubina, los fármacos deben suspenderse y el paciente debe ser evaluado con un exhaustivo interrogatorio sobre enfermedades hepáticas y/o biliares preexistentes, alcoholismo, ingesta de medicamentos; debe solicitarse serología para hepatitis virales y ecografía hepática y de vías biliares. Hasta que el paciente mejore es conveniente administrar por lo menos tres fármacos no hepatotóxicos, como etambutol, una fluoroquinolona y aminoglucósido. Cuando el hepatograma se normaliza, se administran nuevamente los fármacos en forma secuencial comenzando con rifampicina. Si no hay aumento de transaminasas, luego de una semana se continúa con isoniacida y luego de otra semana se agrega pirazinamida, que es la de mayor frecuencia de hepatotoxicidad. Si aparecen síntomas o aumentan las transaminasas, se debe suspender la última droga administrada. Si la tolerancia es buena, se continúa con el esquema estándar y se suspenden los fármacos alternativos.⁸⁸

-Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad: la conducta ante un rash o erupción cutánea depende de la gravedad de la misma. Si es leve se puede administrar un antihistamínico y continuar con el tratamiento. Si hay petequias, solicitar recuento de plaquetas y si éstas están bajas, probablemente se deba a trombocitopenia por R. En este caso se debe suspender definitivamente el fármaco controlar las plaquetas hasta su normalización. Si el rash es generalizado y está acompañado de fiebre y/o compromiso de mucosas, todas las fármacos deben ser suspendidos inmediatamente y en algunos casos es necesario administrar corticoides sistémicos. Es importante destacar que cuando un paciente presenta hipersensibilidad a una droga, frecuentemente se vuelve hipersensible a todos los fármacos dados. Cuando

⁸⁸Corti M, Wainstein C, Metta H. Tratamiento antituberculosis en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. En: Sancineto AE y col. Tuberculosis: diagnóstico y tratamiento. Ed Lajouane, Buenos Aires, 2009; 286-291.

desaparece la reacción cutánea, los fármacos se administran cada uno por separado y en dosis de prueba progresivas, comenzando por R, luego H, E y Z con intervalos de dos o tres días. Si el rash reaparece, se suspende la última droga agregada.⁸⁹

-El síndrome DRESS: así llamado por las iniciales en inglés (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) fue descrito por primera vez por Bocquet y col. en 1996. Es una farmacodermia grave, potencialmente fatal caracterizada por fiebre, exantema, adenopatías, alteraciones hematológicas y afectación visceral. El órgano más frecuentemente afectado es el hígado, seguido por riñones y pulmones. Es característica la intensa eosinofilia. Suele ser producido por anticonvulsivantes, sulfonamidas y algunos antivirales. Los fármacos antifímicos de primera y segunda línea también pueden producirlo. La mortalidad es del 8 al 10 % y ocurre en pacientes con severo compromiso multiorgánico.⁹⁰

-Intolerancia digestiva: cuando aparecen náuseas, vómitos, dolor abdominal, hiporexia, hay que solicitar un hepatograma. Si las transaminasas están por debajo de tres veces el límite superior normal puede continuarse el tratamiento administrando los fármacos con las comidas o asociando tratamiento sintomático y control semanal del hepatograma.⁹¹

-Polineuropatía: es producida fundamentalmente por la isoniacida en pacientes predispuestos (diabetes, alcoholismo, desnutrición, embarazo, HIV). Se aconseja adicionar al tratamiento piridoxina 25 mg/d como dosis preventiva y 100 mg/d como dosis terapéutica.⁹¹

-Reacciones adversas en pacientes HIV/Sida: la frecuencia de reacciones adversas graves que obligan a suspender el tratamiento en pacientes TB/HIV es variable. En un estudio retrospectivo, 21% tuvieron RAFA y la R fue la responsable más frecuente. Hay que recordar que puede haber superposición de reacciones adversas a los antifímicos y a los antirretrovirales, lo cual dificulta la identificación de las

⁸⁹Abbate EH, Chertcoff J, Musella RM.: *Anemia hemolítica provocada por rifampicina*. Anales de la Cátedra de Tisiopneumología UBA. 1980; 39: 5-7.i

⁹⁰Walsh SA, Creamer D. **“Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking”**. Clinical and Experimental Dermatology 2011, 36: 6-11.

⁹¹Palmero D, Cruz V, Museli T, Pavlovsky H, Fernández J, Waisman J. **Adverse drug reactions in multidrug-resistant tuberculosis**. Medicina (B Aires). 2010; 70(5):427-33.

mismas. Por lo tanto, se recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral, después del antifímico.⁹²

2.2.6.2. Tuberculosis y fármacoresistencia

Es aquella en que el *M. tuberculosis* es resistente simultáneamente a isoniacida y rifampicina con o sin el agregado de resistencia a otros fármacos. Los pacientes con tuberculosis multirresistente deben tratarse con esquemas que incluyan una fase inicial no menor a 6 meses (o hasta obtener como mínimo la conversión bacteriológica sostenida del esputo: 2 cultivos mensuales consecutivos negativos) que incluya un inyectable de segunda línea, como la kanamicina o amikacina, una fluoroquinolona antituberculosis (levofloxacin o moxifloxacin), pirazinamida o etambutol, si en el antibiograma aparecen sensibles y no menos de 2 drogas del grupo 4, como son cicloserina, etionamida y/o PAS ácido o sódico. Superada la fase inicial del tratamiento, la fase de continuación se hace con los mismos fármacos orales, suspendiendo el inyectable, con una duración de 12 a 18 meses según la forma clínica y evolución del paciente.⁹³

⁹²González Montaner LJ, Castagnino JP, Musella RM: **The nature and frequency of serious adverse drugs reactions to antituberculous therapy among HIV infected patients.** Am Rev Respir Dis. 1991; 143 (S): A116.

⁹³WHO Management of MDR-TB: A field guide. **A companion document to Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.** "WHO/HTM/TB/2008.402a".

2.3. HEPATOTOXICIDAD POR FÁRMACOS

2.3.1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL HIGADO

El hígado es el mayor órgano del cuerpo humano. En el adulto cadáver, pesa cerca de 1200 a 1550 g. En el vivo, cerca de 2500 g. En los niños, es proporcionalmente superior. El hígado es un órgano situado detrás de las costillas y cartílagos costales, separado de la cavidad pleural y de los pulmones por el diafragma. Localizado en el cuadrante superior de la cavidad abdominal se proyecta a través de la línea media hacia el cuadrante superior izquierdo. La cara diafragmática del hígado es convexa, extensa y relativamente lisa. La cápsula fibrosa del hígado (Glisson) da al hígado del cadáver una forma bastante precisa. En el vivo, sin embargo, el órgano es blando, fácilmente rompible y con cierto grado de dificultad para ser suturado. Mide en su diámetro mayor, o transverso, 20 a 22,5 cm. En la faz lateral derecha, verticalmente, mide cerca de 15 a 17 cm y su mayor diámetro dorso-ventral, 10 a 12,5 cm, está en el mismo nivel que la extremidad craneal del riñón derecho.⁹⁴

El tejido del parénquima hepático está compuesto de lóbulos unidos por un tejido areolar extremadamente fino en el cual se ramifican la vena porta, la arteria hepática, las venas hepáticas, linfáticos y nervios, estando todo el conjunto revestido por una túnica fibrosa y una serosa. Los lóbulos suponen la principal masa del parénquima. Sus lobulillos, con cerca de 2 mm de diámetro. Son más o menos hexagonales, con las células agrupadas en torno de una vena centrolobulillar, división menor de la vena hepática. Las paredes adyacentes de los lóbulos vecinos hexagonales están unidas entre sí por una cantidad mínima de tejido conjuntivo. Microscópicamente, cada lóbulo consiste en un conjunto de células hepáticas, entre las cuales se encuentran los canalículos sanguíneos (sinusoides). Entre las células están también los diminutos capilares biliares. El espacio

⁹⁴ Mathie RT, Wheatley AM. *Liver blood flow: physiology, measurement and clinical relevance*. In: Blumgart LH, Fong Y. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*, 3rd ed., Saunders ed, London, 2000, vol 12, cap 4, pp 85-107.

porta es la denominación dada a los espacios existentes en todo el parénquima en los cuales se encuentran distribuidas las ramas menores de la vena porta, de la arteria hepática y de los ductos biliares.⁹⁶

El hígado tiene un papel vital para el organismo humano, presentando multiplicidad funcional metabólica, digestiva, hemostática, inmunológica y de reservorio, con flujo de alrededor de 1500 mL de sangre por minuto. La circulación esplácnica lleva las drogas ingeridas directamente al hígado, lo que se denomina "efecto de primer paso". Enzimas metabólicas convierten estas sustancias mediante las vías de primera fase, oxidación, reducción o hidrólisis las que se realizan principalmente por las enzimas de la clase citocromo P450. Las vías de la segunda fase son la glucoronización, sulfación y acetilación y mediante ellas se forman compuestos listos para poder ser eliminados del cuerpo. Otras drogas pueden ser metabolizadas por vías alternas. En las vías de la fase tres, proteínas celulares de transporte facilitan la excreción de estos compuestos en la bilis y la circulación sistémica. Los transportadores y la actividad enzimática están influenciados por factores endógenos, como el ritmo circadiano, hormonas, citoquinas, estados patológicos, factores genéticos, género, etnia, edad y estado nutricional, así como también por drogas exógenas o químicos. La bilis es la ruta de excreción más importante para los metabolitos hepáticos, los compuestos excretados por esta vía pueden pasar por un proceso de circulación enterohepática, ser reabsorbidos en el intestino delgado y volver a la circulación portal.⁹⁵

2.3.1.1. Pruebas de función hepática

-BILIRRUBINA CONJUGADA: La bilirrubina es un pigmento derivado del metabolismo del grupo HEM cuya elevación en el plasma determina un signo clínico llamativo como es la ictericia. La hiperbilirrubinemia puede estar determinada por la elevación del componente no conjugado o conjugado. Los niveles plasmáticos de bilirrubina conjugada generalmente reflejan la capacidad del hígado de excretar este pigmento hacia la bilis. Este proceso secretor es dependiente de energía y por lo tanto sensible a cualquier factor que afecte la integridad celular. En general, la

⁹⁵Hilsden RJ, Shaffer E. Liver structure and function. In: Thomson A, Shaffer E, editors. *First principles of gastroenterology: the basis of disease and an approach to management*, 4th ed. Edmonton, AB, Canada: Astra; 2000. pp. 462–564.

hiperbilirrubinemia conjugada, que clínicamente se acompaña de coluria, es un hallazgo sensible pero poco específico de la presencia de una enfermedad hepática. La presencia de bilirrubina en la orina refleja hiperbilirrubinemia directa y por lo tanto causantes de la enfermedad hepatobiliar. En contraste con la bilirrubina conjugada, la bilirrubina no conjugada está estrechamente ligada a la albúmina, como consecuencia, no se filtra por el glomérulo y no está presente en la orina a menos que exista enfermedad renal subyacente.⁹⁶⁻⁹⁷

-FOSFATASA ALCALINA (FA): La función de esta enzima es desconocida. Se encuentra presente en variadas estirpes celulares tales como el hepatocito, el epitelio biliar, el osteocito, el enterocito y las células del trofoblasto placentario. Por lo tanto su elevación en el plasma puede ocurrir en diversas patologías hepatobiliares, óseas, intestinales y también en el último tercio del embarazo. La mayoría de las veces el contexto clínico permite suponer el origen de la elevación de la fosfatasa alcalina. En el caso de las enfermedades hepatobiliares la elevación de la actividad sérica de la fosfatasa alcalina se relaciona generalmente a procesos en los que la capacidad excretora del hígado se encuentra afectada (colestasis). De este modo, la obstrucción biliar de cualquier causa o la alteración de los procesos celulares de la secreción biliar determinan importantes aumentos de la fosfatasa alcalina.⁹⁷

-GAMMA-GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (GGT): La GGT es una enzima de la membrana canalicular del hepatocito cuya función está vinculada a la degradación intracanalicular del glutatión. La determinación de la actividad sérica de GGT puede considerarse un indicador sensible pero inespecífico de enfermedad hepática. Niveles elevados de GGT generalmente se observan en condiciones en las que la capacidad excretora del hígado se encuentra alterada tales como las enfermedades hepáticas colestásicas y la mayoría de las veces sus variaciones son paralelas a las de la fosfatasa alcalina.⁹⁷

-ALBÚMINA PLASMÁTICA: La albúmina corresponde al 65% de las proteínas séricas y tiene una vida media de 3 semanas. La concentración en el plasma depende de

⁹⁶Edwards IR, Aronson JK. *Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management*. Lancet 2000; 356 (9237):1212.

⁹⁷GUYTON, C.G. and HALL, J.E. *Tratado de Fisiología Médica*. 11ª Edición. Elsevier, 2006.

la capacidad de síntesis y del volumen plasmático. Por lo tanto, variaciones de ambos determinan cambios de los niveles séricos. En general, la albúmina es un buen marcador de la severidad de la enfermedad hepática crónica aunque sus niveles pueden afectarse por cambios en la función renal, pérdidas urinarias o intestinales.⁹⁷

-ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (AST); TRANSAMINASA GLUTÁMICO OXALACÉTICA (TGO): Esta enzima está presente en las células parenquimatosas del corazón, músculo e hígado. Su ubicación subcelular corresponde al citoplasma y la mitocondria. La elevación de la actividad sérica de la AST generalmente se acompaña de otras alteraciones de los exámenes de laboratorio hepático y refleja necrosis hepatocelular. Los niveles de alteración son variables pudiendo alcanzar hasta 20 o 30 veces el valor normal o valores aún superiores. El grado de alteración puede ser orientador desde el punto de vista diagnóstico. En el caso de las patologías hepáticas la elevación de AST traduce un fenómeno de necrosis de los hepatocitos el cual puede ser secundario a un fenómeno de daño celular agudo (hepatitis virales, hepatitis por drogas o tóxicos, isquemia hepatocelular) o a un proceso inflamatorio crónico de variadas etiologías (hepatitis crónica viral o autoinmune).⁹⁷

-ALANINO AMINOTRANSFERASA (ALT); TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA (TGP): Esta enzima es una enzima citosólica que se encuentra mayormente en los hepatocitos lo que le otorga una mayor especificidad que la AST. Su significado es básicamente el mismo que esta última es decir se eleva marcadamente en fenómenos de necrosis celular aguda y en menor grado cuando existe un proceso crónico destructivo de los hepatocitos. Niveles moderadamente elevados de aminotransferasas (3-15 veces el valor normal) sugieren procesos inflamatorios crónicos asociados a virus o al consumo de alcohol.¹¹

2.3.2. EPIDEMIOLOGÍA

Si bien es cierto que en los estudios epidemiológicos se reporta una baja incidencia de toxicidad hepática por medicamentos en general, de 1 en 10.000 a 1 en 100.000 pacientes, la incidencia real es mayor, esta discrepancia se debe al subregistro por la dificultad para el diagnóstico, y a los períodos incompletos de observación. Es así como

en algunas series en la literatura se reporta una incidencia anual de 14 por cada 100.000 habitantes.⁹⁸

La incidencia de toxicidad hepática producida específicamente por medicamentos antituberculosos reportada en la literatura fluctúa entre 4,3 y 19%. Gulbay y colaboradores, hicieron un estudio retrospectivo durante 17 años en el que describieron los efectos adversos de los medicamentos antituberculosos en una población de 1.149 pacientes; encontraron un 4,9% de alteraciones en el perfil hepático, 2,4% de toxicidad hepática y 0,8% de falla hepática fulminante. La incidencia reportada en la población infantil es más baja: 0,8%.⁹⁹

2.3.2.1. Factores de riesgo para toxicidad hepática

No se debe analizar la toxicidad hepática por medicamentos antituberculosos como un simple fenómeno de causa a efecto en el que un medicamento específico induce un tipo de lesión hepática, pues se ha demostrado que diferentes factores como la raza, la edad y el sexo incrementan la susceptibilidad al desarrollo de lesión hepática por medicamentos antituberculosos. Por otro lado, se han descrito como factores de riesgo algunas comorbilidades: alcoholismo, desnutrición, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipoalbuminemia, infección por VIH y hepatitis virales B y C. Sin embargo, el factor más importante es el polimorfismo genético. El estudio del genotipo y el fenotipo de la N-acetiltransferasa 2 (NAT2) ha revelado alelos diferentes, asociados con la rapidez o la lentitud de la acetilación; en los acetiladores lentos es mayor el riesgo de toxicidad inducida por isoniazida, y la presencia del complejo mayor de histocompatibilidad HLA se asocia con mayor incidencia de alteraciones hepáticas.¹⁰⁰

⁹⁸Navarro VJ. **Drug related hepatotoxicity.** New Engl J Med 2006; 354: 731-739.

⁹⁹Gulbay BE, Gürkan OU, Yildiz OA, Onen ZP, Erkeköl FO. **Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis.** Respir Med 2006; 100: 1834-1842.

¹⁰⁰Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. **Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States.** Ann Intern Med 2002; 137: 947-954.

2.3.3. FISIOPATOLOGÍA

Existen dos tipos de hepatotoxicidad: intrínseca e idiosincrática. La hepatotoxicidad intrínseca, o dosis dependiente, es predecible y reproducible y ocurre con una minoría de fármacos. Mientras algunas de estas sustancias hepatotóxicas actúan directamente sobre el hepatocito, otras lo hacen a través de un compuesto tóxico generado durante su metabolismo cuyo ejemplo más característico es el paracetamol. Otros ejemplos de hepatotoxicidad intrínseca son los producidos por el ácido acetilsalicílico y las alteraciones hepáticas producidas por productos industriales como el tetracloruro de carbono. La hepatotoxicidad idiosincrática, en cambio, ocurre de modo impredecible, no se relaciona con la dosis y no es reproducible en animales de experimentación. Esta última a su vez se divide en idiosincrasia metabólica e inmunológica.¹⁰¹

La mayoría de los mecanismos celulares implicados en la lesión hepática tóxica idiosincrática siguen siendo desconocidos. La hipótesis más aceptada es la generación de metabolitos reactivos durante las reacciones de biotransformación hepática de fase I controladas por el citocromo P-450 (CYP450), la ausencia de un determinado CYP o la presencia de polimorfismo en uno o varios CYP determinaría bien la inactivación del compuesto original (tóxico) o bien la formación de metabolitos aberrantes (idiosincrasia metabólica), el resultado de éste proceso es la presencia intracelular de radicales libres o compuestos electrofílicos que deplecionan el glutatión de las células, se unen covalentemente a proteínas, lípidos o ácidos nucleicos o inducen peroxidación lipídica. La lesión citotóxica culmina en la muerte celular por necrosis o apoptosis. La necrosis es consecuencia directa de la peroxidación de los lípidos de membrana, dando lugar a la rotura celular y a la salida de componentes citosólicos al espacio extracelular. La apoptosis en cambio se caracteriza por la condensación progresiva de la cromatina nuclear, descrita sobre todo en relación con la toxicidad por ácidos biliares y mediada por un mecanismo dependiente de Fas (proteína receptora familiar de receptores del factor de necrosis tumoral alfa). El exceso de ácidos biliares en el citosol hepático ocasiona una traslocación del Fascitosólico a la membrana, uniéndose a su ligando

¹⁰¹Zimmerman HJ. *The adverse effects of drugs and other 16.chemicals on the liver*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.

fisiológico (FasL), lo cual desencadena la cascada de caspasas que culmina en la apoptosis celular.¹⁰²

Sin embargo, el efecto citotóxico también puede ser secundario al estrés oxidativo que se genera durante el metabolismo de las toxinas. En situación de estrés oxidativo se produce una depleción de ATP, la oxidación de grupos sulfhidrilo de las proteínas, trastornos en la hemostasis iónica y un aumento sostenido en la concentración intracelular de Ca⁺⁺. Todo esto conduce en última instancia a la pérdida de la integridad celular. En una minoría de casos el metabolito reactivo presumiblemente forma aductos con proteínas o con el propio enzima microsomal que lo ha generado, comportándose como un neoantígeno. Estos neoantígenos, formados a nivel del citosol, migran hacia la membrana celular bien vía vesicular o uniéndose a moléculas HLA de membrana, desde donde estimulan la respuesta inmune celular y humoral dirigida contra las células hepáticas originando así las reacciones idiosincrásicas inmunoalérgicas o por hipersensibilidad. En raras ocasiones la hepatotoxicidad idiosincrásica sobreviene por un fallo genéticamente condicionado en los sistemas enzimáticos de detoxificación (reacciones de fase II) encargados de neutralizar los metabolitos reactivos, los cuales pueden dar lugar a determinados síndromes como la colestasis, al inhibir transportadores específicos de la bilis, o a la esteatosis microvesicular y esteatohepatitis al alterar la β -oxidación mitocondrial.¹⁰³

2.3.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

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. Como consecuencia de la variedad de lesiones, los hallazgos clínicos y de laboratorio relacionados con la toxicidad hepática incluyen un amplio espectro de signos

¹⁰²Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med. 1995; 17. 333:1118-27.

¹⁰³Pessayre D. Role of reactive metabolites in drug-induced hepatitis. J Hepatol. 1995; 23 Suppl 1:16-24.

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 y se basa fundamentalmente en una historia clínica exhaustiva y endescartar otras causas de lesión hepática.¹⁰⁴

2.3.5. DIAGNÓSTICO

El primer paso para el diagnóstico de hepatotoxicidad, tras la sospecha clínica, es la realización de una anamnesis general y farmacológica minuciosa que tenga en cuenta todos los productos de prescripción o de libre dispensación consumidos en los meses previos, no olvidando los analgésicos como el paracetamol, los productos de herboristería, así como las drogas de abuso. No hay reglas claras para la imputación de un determinado fármaco en la aparición de un episodio de hepatotoxicidad cuando existen varios medicamentos sospechosos tomados de forma simultánea. En estos casos se debe prestar especial atención a los introducidos en los últimos 3 meses, fundamentalmente en el último prescrito o en el de mayor potencial hepatotóxico.¹⁰⁵

También es importante anotar la presencia de factores de riesgo y si han existido reacciones tóxicas a medicamentos en el pasado, sustancias como la isoniazida, el diclofenaco y la amoxicilina-ácido clavulánico han sido los compuestos más frecuentemente implicados en enfermedad hepática secundaria a medicamentos en las últimas décadas. El período de latencia entre el inicio del tratamiento y la aparición del síndrome hepático es variable, siendo más frecuente que ocurra entre una semana y tres meses tras la introducción del fármaco (5-90 días) en los casos de hepatotoxicidad idiosincrática y de horas tras la sobredosis de hepatotoxinas intrínsecas. Un período mayor de 3 meses es menos habitual, pudiendo darse en el caso de fármacos que producen una hepatotoxicidad por acumulación gradual de metabolitos tóxicos. Si bien la hepatitis aguda tóxica rara vez ocurre tras más de 12 meses de exposición, sí puede darse en otras

¹⁰⁴Andrade RJ, Camargo R, Lucena MI, González-Grande R. **Causality assessment in drug-induced hepatotoxicity**. Expert Opin Drug Saf 2004

¹⁰⁵Biour M, Poupon R, Grange JD, Chazouilleres O. **Drug-induced hepatotoxicity**. The 13th updated edition of the bibliographic database of drug-related liver injuries and responsible drugs. Gastroenterol Clin Biol. 2000; 24:1052-91.

variedades de alteración hepática crónica como la esteatohepatitis, la hepatitis crónica y la fibrosis o en el caso de lesiones vasculares y tumorales.¹⁰⁶

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:¹⁰⁷

Se define como hepatotoxicidad:

- Elevación mayor de tres veces por encima del límite superior normal de las aminotransferasas (TGO y TGP) y de dos veces para la Fosfatasa Alcalina (FA), sin ictericia.
- Elevación mayor de tres veces por encima del límite superior normal de las aminotransferasas TGO y TGP con ictericia.
- Elevación mayor de cinco veces por encima del límite superior normal de las aminotransferasas TGO y TGP con o sin ictericia.
- Incremento de las bilirrubinas más de dos veces el valor normal.

2.3.6. TRATAMIENTO Y MONITORIZACIÓN

Hasta la fecha no se ha encontrado un tratamiento mejor para la toxicidad hepática inducida por medicamentos antituberculosos que suspender la administración de éstos. Esta medida se recomienda cuando haya aumento tres veces por encima del límite superior normal en los niveles de aminotransferasas, hasta que disminuyan a 1,5 veces por encima de dicho límite. Una vez normalizados los niveles de aminotransferasas se reanuda la administración de los medicamentos antituberculosos previamente suspendidos.¹⁰⁸

¹⁰⁶ Kaplowitz N. **Drug-induced liver disorders: implications for drug development and regulation.** Drug Saf. 2001; 24:483-90.

¹⁰⁷ Benichou C. **Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting.** J Hepatol 1990; 11: 272-276.

¹⁰⁸ Thiim M. **Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals.** Clin Liver Dis 2003; 7: 381-399.

La razón para considerar la reintroducción del tratamiento antituberculoso con medicamentos como isoniazida y rifampicina se debe a que los esquemas que no incluyen estos fármacos son más prolongados, de menor eficacia y con mayor riesgo de resistencia.

Es importante que en el proceso de reintroducción de los medicamentos antituberculosos se haga un seguimiento cuidadoso de las pruebas de función hepática dos veces por semana.¹⁰⁹

El tratamiento no se reanuda inicialmente con rifampicina, pues induce la isoenzima 2E1 del citocromo P 450 (CYP 2E1), favoreciendo la producción de monoacetilhidrazina; se propone entonces reanudarlo con estreptomina a dosis plenas de isoniazida, iniciando con una sexta parte de la dosis total, con aumentos diarios de una sexta parte, hasta llegar a la dosis usual, en el lapso de una semana. Si al cabo de este tiempo las pruebas de función hepática están alteradas, se suspende la isoniazida; por el contrario, si son normales, se reanuda la rifampicina en la segunda semana aumentando diariamente una sexta parte de la dosis. Si las pruebas se alteran se suspende este último fármaco, pero si continúan normales se adiciona pirazinamida a la tercera semana de tratamiento con incrementos similares a los usados para los otros medicamentos. Si se alteran las pruebas se suspende la pirazinamida y se adiciona otro medicamento antifímico.¹¹⁰

CAPÍTULO III

¹⁰⁹Bailey K. **Physiological factors affecting drug toxicity.** Regul Toxicol Pharmacol 1983; 3: 389-398.

¹¹⁰Troy C. **A model of isoniazid-induced hepatotoxicity in rabbits.** J Pharmacol Toxicol Methods 1995; 34: 109-116

MÉTODOS

3.1. PROBLEMAS DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS

3.1.1 PROBLEMAS

¿Cuál es la prevalencia y factores de riesgo de hepatotoxicidad causada por antifímicos en pacientes VIH de la clínica de VIH del Hospital Eugenio Espejo en el periodo de agosto del 2009 a agosto del 2012?

3.1.2. OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia y factores de riesgo de hepatotoxicidad causada por antifímicos en pacientes con VIH de la clínica de VIH del Hospital Eugenio Espejo en el periodo de agosto del 2009 a agosto del 2012

3.1.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar si existe discontinuación al tratamiento antituberculoso debido a la aparición de hepatotoxicidad a antifímicos como efecto adverso grave en pacientes con VIH.
- Comparar factores como: edad, sexo y niveles de TCD4 entre los pacientes que presenten hepatotoxicidad y los que no la presenten.
- Determinar si hay una asociación de riesgo entre niveles menores de T CD4 y la aparición de hepatotoxicidad por antifímicos en pacientes VIH.
- Establecer si la prevalencia de hepatotoxicidad por antifímicos es mayor en pacientes VIH con tuberculosis que son mayores de 40 años.

3.2. HIPÓTESIS

En la Clínica de VIH del Hospital Eugenio Espejo existe una prevalencia alta de hepatotoxicidad por tratamiento antifímico debido a la asociación de riesgo entre VIH y la aparición de este efecto adverso.

3.3. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

3.3.1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo de prevalencia, en el cual se tomó como universo a 200 pacientes con VIH y tuberculosis para luego determinar el número de los casos reportados de hepatotoxicidad por el uso de antifímicos en la Clínica de VIH del Hospital Eugenio Espejo en un periodo de 3 años, desde Agosto del 2009 a Agosto del 2012, mediante parámetros descriptivos de porcentajes y promedios. Además se comparó el grupo de pacientes que presentaron hepatotoxicidad con el resto que no la haya presentado, y se analizó con parámetros de asociación como Chi cuadrado y Odds ratio para determinar posibles factores de riesgo como edad, genero, IMC y niveles de TCD4. Los datos fueron procesados y analizados mediante el programa estadístico SPSS.

3.3.2. TAMAÑO MUESTRAL

No se cuentan con datos sobre la frecuencia en el país de hepatotoxicidad causada por antifímicos en pacientes con VIH, sin embargo basándonos en la bibliografía encontrada, se tomó una prevalencia del 9% para realizar el cálculo de la muestra mediante la siguiente fórmula:

$$N = Z^2 PQ/B^2 \quad Z=1,96 \text{ (IC=95\%); } p= \text{ frecuencia esperada; } q = 1-p; B = \text{ error admitido (5\%)}$$

Reemplazando:

$$N = 1.96^2 \times (0.09) (1-0.09)/0.05^2$$

$$N= 120$$

Sin embargo al tratarse de una patología de frecuencia desconocida que fue estudiada en una población delimitada, como son pacientes con VIH y TB se ha decidido ampliar la muestra a 200 personas para así obtener un resultado con mayor peso estadístico.

3.3.3. RECOLECCIÓN DE MUESTRA Y ANALISIS DE DATOS

Se revisó el consolidado de los pacientes de la Clínica de VIH, buscando los pacientes que tengan el diagnóstico tanto de VIH como de Tuberculosis. Una vez tomada la muestra se procedió a la revisión de las historias clínicas en el departamento de estadística, para encontrar el antecedente de hepatotoxicidad durante el tratamiento antifímico, además de recolectar los datos de otras variables como edad, género y los niveles de CD4 al momento de la aparición de la hepatotoxicidad para analizar posible asociaciones con su aparición.

3.3.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes con diagnóstico de VIH mediante MICROELISA y confirmado con WESTERNBLOT.
2. Pacientes con diagnóstico confirmado de Tuberculosis sea pulmonar o extrapulmonar que estén bajo tratamiento antifímico.
3. Pacientes mayores de 18 años.

3.3.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con antecedentes de enfermedad hepática previa a tratamiento antifímico.
2. Pacientes alcohólicos.
3. Pacientes que estén tomando otro fármaco hepatotóxico, a excepción de antirretrovirales; a menos que hayan iniciado la terapia antiretroviral al mismo tiempo que la terapia antifímica.

3.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DEL ESTUDIO

TABLA N°5 Operacionalización de variables

<i>Variable</i>	<i>Operacionalización (Definición Variables)</i>	<i>Naturaleza de la Variable</i>	<i>Categorías</i>	<i>Indicador</i>
Sexo	<i>Características biológicas que define al sujeto</i>	<i>Categoría</i>	<i>1= Masculino 2= Femenino</i>	<i>Proporción</i>
Edad	<i>Edad del encuestado en años según la fecha de nacimiento al día de la encuesta</i>	<i>Continua</i>	<i>1= <40 años 2= 3> 40 años</i>	<i>Proporción</i>
Niveles de TCD4	<i>Son células ayudantes que dirigen el ataque contra las infecciones</i>	<i>Continua</i>	<i>1= menor de 200 cel/mm³ 2= mayor de 200 cel/mm³</i>	<i>Proporción</i>
Hepatotoxicidad	<i>Presencia de daño hepático según criterios por fármacos.</i>	<i>Categoría</i>	<i>1= Si 2=no</i>	<i>Ordinal</i>
VIH	<i>Diagnóstico de Infección por virus VIH confirmada</i>	<i>Categoría</i>	<i>1= Si 2=no</i>	<i>Ordinal</i>
Tuberculosis	<i>Diagnóstico de enfermedad pulmonar o extrapulmonar confirmada</i>	<i>Categoría</i>	<i>1= Si 2=no</i>	<i>Ordinal</i>
Antirretrovirales	<i>Medicamentos que ayudan a disminuir la carga viral</i>	<i>Categoría</i>	<i>1= Si 2=no</i>	<i>Ordinal</i>

Otros Medicamentos	<i>Otros medicamento que podrían causar hepatotoxicidad</i>	<i>Categorica</i>	1= Sí 2= No	<i>Ordinal</i>
IMC	<i>Estado nutricional según masa corporal</i>	<i>Continua</i>	1= Bajo peso < 18.5 kg ó Sobrepeso > o = a 25 kg 2= Peso adecuado 18.5 a 24.9 kg	<i>Proporción</i>

3.5. ASPECTOS BIOÉTICOS:

Para poder realizar este estudio se respetaron los principios bioéticas de: no maleficencia, beneficencia, justicia y autonomía. Se pidió la pertinente autorización a las autoridades hospitalarias sobre la recolección de datos en las historias clínicas, dada la naturaleza de nuestra investigación científica, se mantendrán confidencialidad sobre los datos personales de los pacientes que serán incluidos en el presente estudio utilizando códigos y siglas que mantengan en el anonimato la identidad del paciente. Los datos obtenidos para este trabajo, fueron procesados y analizados directa y personalmente por la autora de la investigación, ningún tercero tuvo acceso a esta información, siguiendo así en todo momento los principios de la declaración de Helsinki.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

Se recopiló información de 200 historias clínicas, las cuales cumplían con todos los criterios de inclusión y exclusión descritos, que fueron diagnosticadas de VIH, Tuberculosis y estaban recibiendo tratamiento antifímico en el servicio de Medicina Interna del Hospital Eugenio Espejo en el periodo comprendido entre agosto del año 2009 y agosto del 2012.

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO UNIVARIADO

4.1.1. Frecuencia de hepatotoxicidad en el período de agosto 2009 a agosto 2012

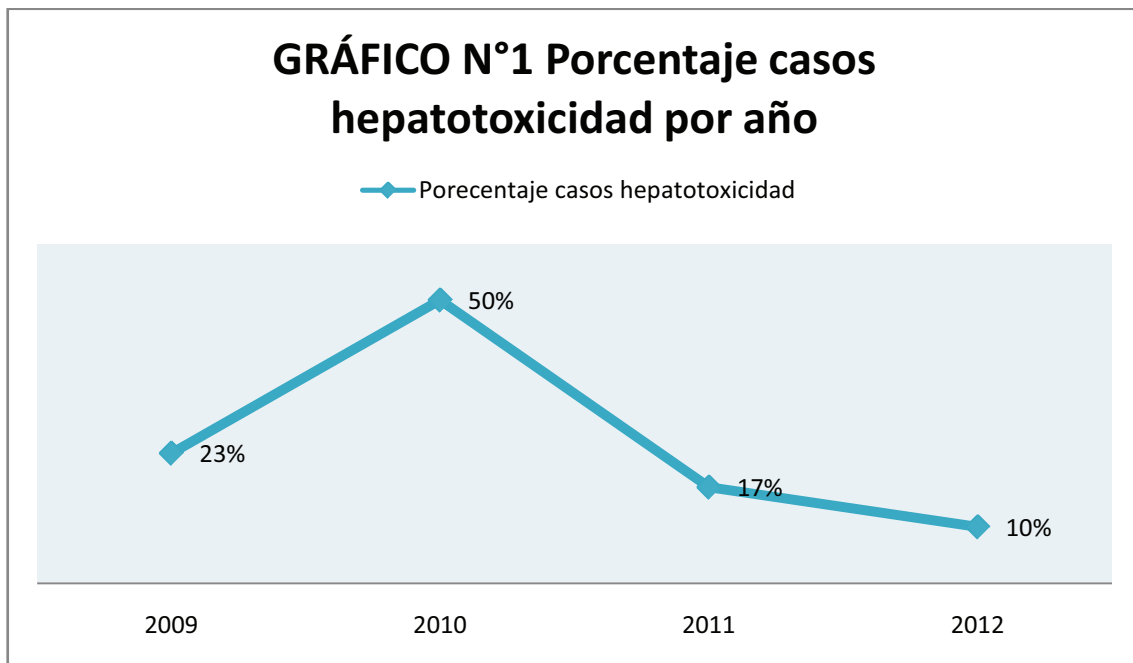
En los 200 pacientes estudiados se encontró que 30 de ellos presentaron hepatotoxicidad asociada a antifímicos, mientras que 170 de los pacientes no cumplió con los criterios para definirlos como tal, sin embargo algunos presentaron elevaciones en los niveles de TGO, TGP o bilirrubinas pero sin llegar a niveles de diagnóstico de hepatotoxicidad. Así se encontró una prevalencia del 15% de hepatotoxicidad por antifímicos en el período entre agosto del 2009 y agosto del 2012, como se muestra en la TABLA N°6

TABLA N°6. Frecuencia de hepatotoxicidad en el período de agosto 2009 a agosto 2012		
Hepatotoxicidad	Frecuencia	Porcentaje
Si	30	15%
No	170	85%
Total	200	100%

Elaborado por Desiré Torres, Febrero 2013

4.1.2. Porcentaje casos hepatotoxicidad por año

Durante el periodo de tiempo estudiado, el mayor porcentaje de casos de hepatotoxicidad se presentó en el año 2010 con un 50% (15 casos), seguido por un 23% en el año 2009 (7 casos), 17% en el 2011 (7 casos) y 10% en el 2012 (3 casos), como se muestra en el GRÁFICO N°1



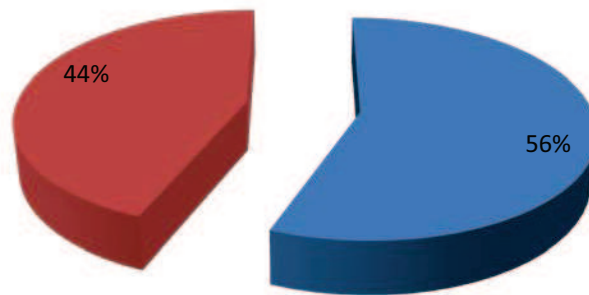
Elaborado por Desiré Torres, Febrero 2013

4.1.3. Frecuencia por género y grupo de edad de pacientes estudiados

Del total de pacientes incluidos en el estudio, 112 (56%) pacientes eran menores de 40 años, mientras que 88 (44%) pertenecían al grupo de mayores de 40 años. En cuanto al género 146 (73%) de los individuos estudiados fueron masculinos y 54 (27%) femeninos, como se muestra en los GRÁFICOS N°2 y N°3.

GRÁFICO N°2 Frecuencia por grupo de edad de pacientes estudiados

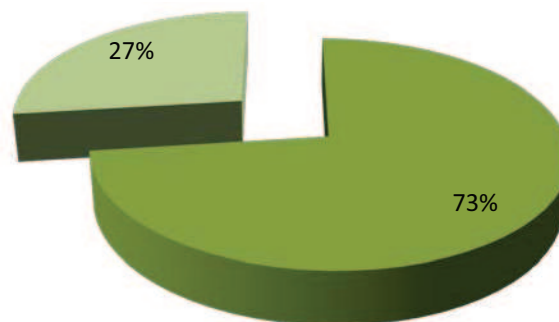
■ < de 40 años ■ > de 40 años



Elaborado por Desiré Torres, Febrero 2013

GRÁFICO N°3 Frecuencia por género de pacientes estudiados

■ Masculino ■ Femenino



Elaborado por Desiré Torres, Febrero 2013

En la totalidad de los pacientes que presentaron hepatotoxicidad se procedió a la suspensión del tratamiento antifímico, posteriormente el tratamiento fue progresivamente reiniciado según criterios de recuperación en los pacientes mencionados.

4.2. ANALISIS DESCRIPTIVO MULTIVARIADO

4.2.1. Relación entre grupo de edad con la presentación de hepatotoxicidad

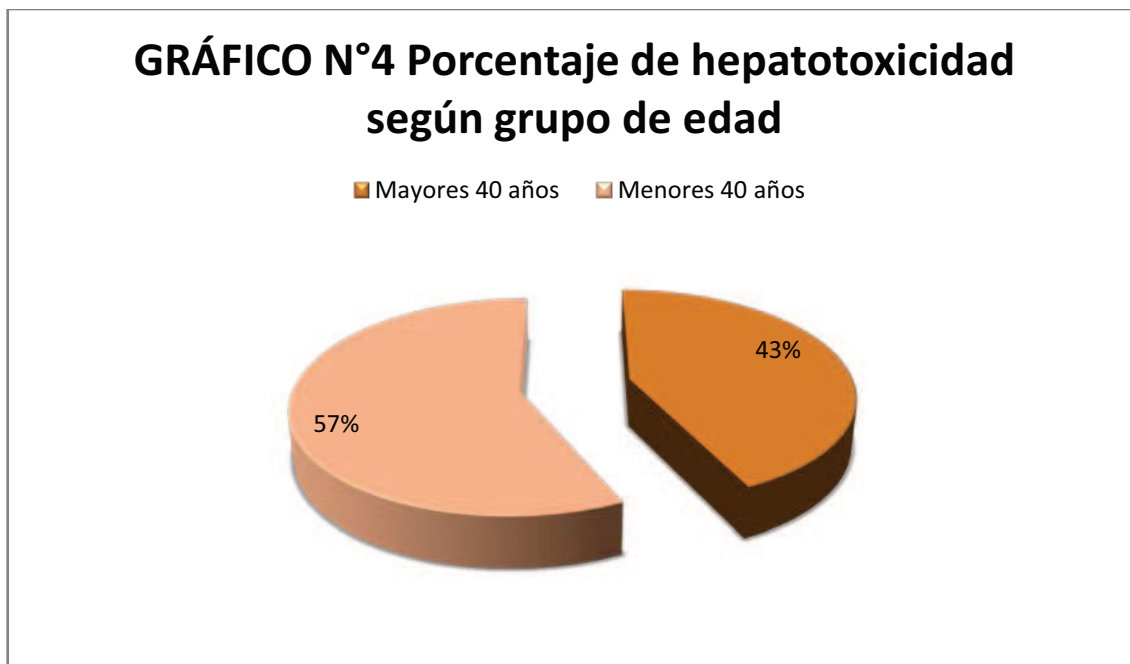
Al desarrollar el análisis multivariado entre las variables de grupo de edad y hepatotoxicidad se encontró que 17 de los 112 pacientes que se encontraban en el grupo de edad de menores de 40 años presentaron hepatotoxicidad, lo que corresponde a un 15% del total de pacientes del grupo; mientras que 13 de los 88 pacientes pertenecientes al grupo de edad mayores de 40 años presentaron hepatotoxicidad, lo que corresponde a un 15% del total de este grupo de pacientes. Al efectuar el análisis de OR se encontró un valor del mismo de 1,03 con intervalos de 0,47 y 2,25, no encontrándose asociación entre las variables y con un χ^2 de 0,006 (Valor $p=0,94$), como se muestra en la TABLA N°7.

TABLA N°7 Relación entre grupo de edad con la presentación de hepatotoxicidad						
Variables		Hepatotoxicidad		TOTAL	OR IC 95%	Chi ² Valor p
		Si	No			
Grupo de edad	Mayor a 40 años	13 (15%)	75 (85%)	88 (100%)	1,03 0,47- 2,25	0,006 0,94
	Menor a 40 años	17 (15%)	95 (85%)	112 (100%)		
TOTAL		30	170	200		

Elaborado por Desiré Torres, Febrero 2013

4.2.2. Porcentaje de hepatotoxicidad según grupo de edad

Al analizar la frecuencia de hepatotoxicidad en pacientes menores de 40 años y en los pacientes mayores de 40 años se encontró un 57% y 43% respectivamente, como se puede observar en el GRÁFICO N°4

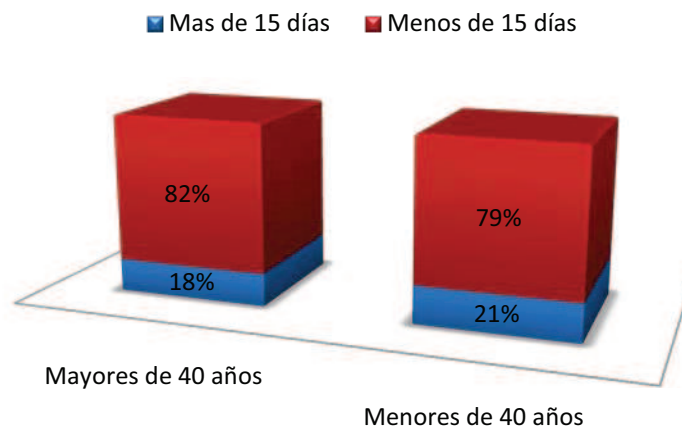


Elaborado por Desiré Torres, Febrero 2013

4.2.3. Estancia hospitalaria según grupo de edad

Al realizar una comparación entre los días de hospitalización y el grupo de edad se encontró que del total de pacientes mayores de 40 años, el 18% permanecieron hospitalizados más de 15 días, mientras que del total de pacientes menores a 40 años el 21% estuvo hospitalizado más de 15 días, como se aprecia en el GRÁFICO N°5 con un OR de 0,81 (0,40-1,64), sin significancia estadística.

GRÁFICO N°5 Estancia hospitalaria según grupo de edad



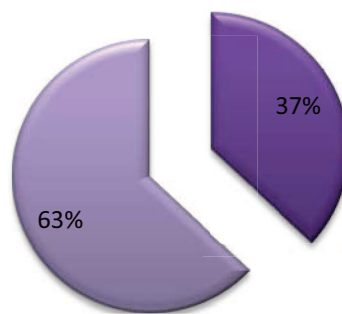
Elaborado por Desiré Torres, Febrero 2013

4.2.4. Permanencia hospitalaria de casos de hepatotoxicidad

Del total de pacientes que presentaron hepatotoxicidad, el 63% (19 pacientes) permanecieron hospitalizados menos de 15 días, mientras que el 37% (11 pacientes) estuvieron hospitalizados 15 días o más, como se puede observar en GRÁFICO N°6

GRÁFICO N°6 Permanencia hospitalaria de casos de hepatotoxicidad

■ 15 días o más ■ Menos de 15 días



Elaborado por Desiré Torres, Febrero 2013

4.2.5. Relación entre género con la presentación de hepatotoxicidad

Al analizar las variables género y hepatotoxicidad, se obtuvo que 23 de 146 pacientes del género masculino, desarrollaron hepatotoxicidad, mientras que 7 pacientes de 47 de género femenino la presentaron, correspondiendo cada una al 16 y 13% respectivamente. Se encontró un OR de 1,25 (IC 95% 0,50-3,12) sin significancia estadística, como se puede observar en la TABLA N°8 a continuación.

TABLA N°8 Relación entre género con la presentación de hepatotoxicidad						
Variables		Hepatotoxicidad		TOTAL	OR IC 95%	Chi ² Valor p
		Si	No			
Género	Femenino	7 (13%)	47 (87%)	54 (100%)	1,25 0,50-3,12	0,24 0,62
	Masculino	23 (16%)	123 (84%)	146 (100%)		
TOTAL		30	170	200		

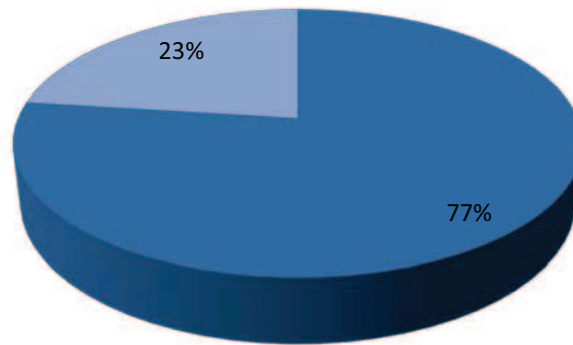
Elaborado por Desiré Torres, Febrero 2013

4.2.6. Porcentaje de hepatotoxicidad según género

Al analizar la frecuencia de aparición de hepatotoxicidad según género se encontró un porcentaje del 77% de hepatotoxicidad en el género masculino y del 23% en el género femenino, como se observa en el GRÁFICO N°7

GRÁFICO N°7 Porcentaje de hepatotoxicidad según género

■ Masculino ■ Femenino



Elaborado por Desiré Torres, Febrero 2013

4.2.7. Relación entre niveles de CD4 con la presentación de hepatotoxicidad

Cuando se realizó el análisis entre las variables, niveles de CD4 y hepatotoxicidad se obtuvo que 25 de los 61 pacientes que presentaban niveles menores de 200 células T CD4+ desarrollaron hepatotoxicidad, lo que correspondería a un 41%, mientras que 5 de los 139 pacientes con niveles mayores de 200 células desarrollaron hepatotoxicidad lo que equivale a un 4%. Al efectuar el análisis de OR se encontró una probabilidad alta (19 veces más probabilidad) de desarrollar hepatotoxicidad en pacientes con contajes menores de 200 células T CD4+ en comparación con los que tienen niveles mayores. (IC 95% 6,6-52), un resultado estadísticamente significativo, con un χ^2 de 46 (Valor p 0,000), como se observa en la TABLA N°9

TABLA N°9 Relación entre niveles de CD4 con la presentación de hepatotoxicidad

Variables		Hepatotoxicidad		TOTAL	OR IC 95%	Chi ² Valor p
		Si	No			
Niveles de T CD4	< 200	25 (41%)	36 (59%)	61 (100%)	18,6 6,6-52*	46 0,000
	>200	5 (4%)	134 (96%)	139 (100%)		
TOTAL		30	170	200		

*Estadísticamente significativo

Elaborado por Desiré Torres, Febrero 2013

4.2.8. Relación entre IMC con la presentación de hepatotoxicidad

Cuando se comparó entre las variables Índice de masa corporal y hepatotoxicidad se encontró que 9 (19%) de 47 pacientes que tenían bajo peso o sobrepeso desarrollaron hepatotoxicidad mientras que 21 pacientes (14%) de un total de 153 con peso adecuado la presentaron, no se obtuvo resultados estadísticamente significativos con un OR de 1,49 (IC 95% 0,63-3,52) y un Chi² de 0,83 (Valor p 0,36), como se muestra en la TABLA N°10

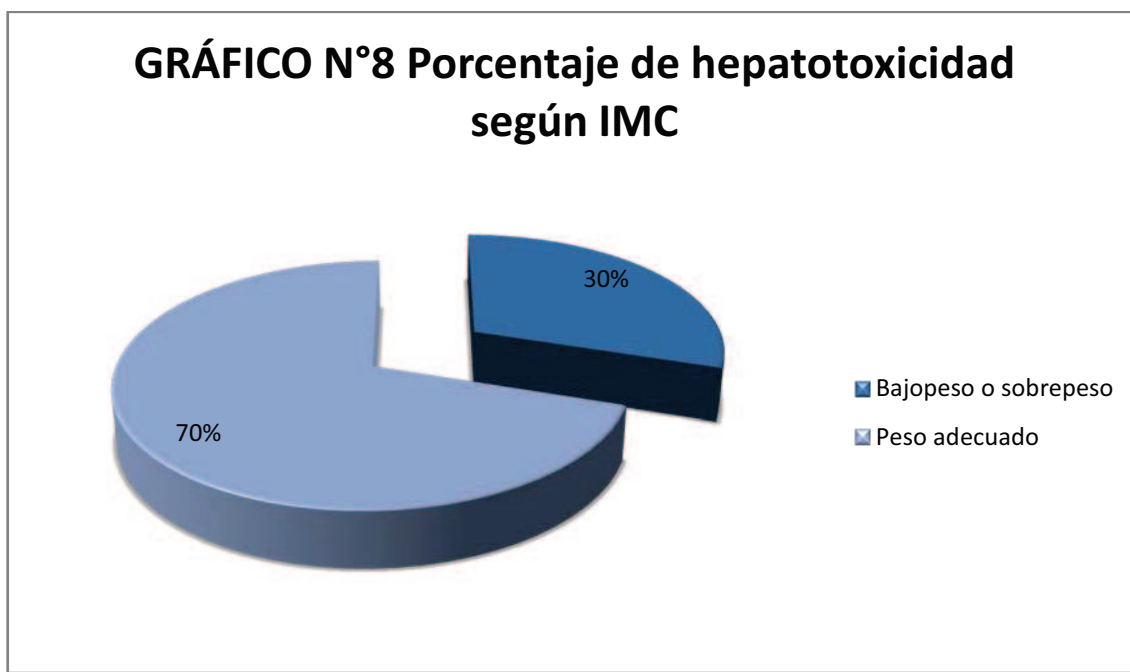
TABLA N°10 Relación entre IMC con la presentación de hepatotoxicidad

Variables		Hepatotoxicidad		TOTAL	OR IC 95%	Chi ² Valor p
		Si	No			
IMC	Bajo peso o sobrepeso	9 (19%)	38 (81%)	47 (100%)	1,49 0,63- 3,52	0,83 0,36
	Peso adecuado	21 (14%)	132 (86%)	153 (100%)		
TOTAL		30	170	200		

Elaborado por Desiré Torres, Febrero 2013

4.2.9. Porcentaje de hepatotoxicidad según IMC

Se encontró un mayor porcentaje de hepatotoxicidad en el grupo de peso adecuado (70%) en comparación con el de bajo o sobrepeso (30%), como se observa en el GRÁFICO N°8



Elaborado por Desiré Torres, Febrero 2013

4.2.10. Relación entre tiempo de uso de tratamiento antifímico con la presentación de hepatotoxicidad

La totalidad de los casos de hepatotoxicidad se presentaron en pacientes que tenían menos de un año de usar tanto el tratamiento antifímico como el antiretroviral. Así de 186 que llevaban tomando la medicación menos de 1 año 30 (16%) presentaron hepatotoxicidad, mientras que de 14 que estaban en tratamiento más de un año, ninguno presentó hepatotoxicidad. OR 0,83 (IC 95% 0,78-0,89), por lo cual el hecho de llevar más de un año recibiendo tratamiento antifímico podría ser un factor de protección para la aparición de hepatotoxicidad como efecto adverso, como se muestra en la TABLA N°11

TABLA N°11 Relación entre tiempo de uso de tratamiento antifímico con la presentación de hepatotoxicidad

Variables		Hepatotoxicidad		TOTAL	OR IC 95%
		Si	No		
Tiempo de uso de tratamiento antifímico	< de 1 año	30 (16%)	156 (84%)	186 (100%)	0,83 0,78- 0,89*
	>de 1 año	0 (0%)	14 (100%)	14 (100%)	
TOTAL		30	170	200	

*Estadísticamente significativo

Elaborado por Desiré Torres, Febrero 2013

4.2.11. Relación entre género y Niveles de T CD4 menores a 200

Al analizar la relación entre género y niveles de CD4 no se encontró asociación estadísticamente significativa entre las variables, obteniéndose que 34% de los pacientes masculinos presentaron niveles menores de 200 células T CD4+, mientras que 22% de los pacientes de género femenino presentaron estos niveles, en la TABLA N°12., se pueden observar las medidas de asociación, con un OR de 1,77 (IC 95% 0,85-3,66) y un $\chi^2_{2,39}$ (Valor p 0,12).

TABLA N°12 Relación entre género y Niveles de T CD4 menores a 200

Variables		Niveles CD4		TOTAL	OR IC 95%	Chi ² Valor p
		<200	>200			
Género	Masculino	49 (34%)	97 (66%)	46 0,000	1,77 0,85-3,66	2,39 0,12
	Femenino	12 (22%)	42 (78%)			
TOTAL		30	170	200		

Elaborado por Desiré Torres, Febrero 2013

Elaborado por Desiré Torres, Febrero 2013

Se analizó también la relación entre IMC y niveles de CD4 y se encontró que de 47 pacientes con bajo peso o sobrepeso 20 presentaron niveles bajos de T CD4, es decir el 43%, mientras que de 153 pacientes con peso adecuado únicamente 41, es decir el 27% presentaron menos de 200 T CD4, estableciendo una probabilidad de 2 veces más de que pacientes con peso no adecuado presenten niveles bajos de CD4 en comparación con los paciente que presentan peso adecuado. (IC 95% 1,02-3,99), $\text{Chi}^2_{4,2}$ (Valor p 0,04), de igual manera se analizó la relación entre grupo de edad con niveles de CD4 no encontrándose asociación estadísticamente significativa entre estas variables, como se puede observar en la TABLA N°13

TABLA N°13 Relación entre IMC y Grupo de edad con niveles de T CD4+						
Variables		Niveles CD4		TOTAL	OR IC 95%	Chi ² Valor p
		<200	>200			
IMC	Bajo peso o sobrepeso	20 (43%)	27 (57%)	47 (100%)	2,02 1,02- 3,99*	4,2 0,04
	Peso adecuado	41 (27%)	112 (73%)	153 (100%)		
Grupo de edad	Mayor a 40 años	34 (30%)	78 (70%)	112 (100%)	0,99 0,54- 1,80	0,002 0,96
	Menor a 40 años	27 (31%)	61 (69%)	88 (100%)		

*Estadísticamente significativo

Elaborado por Desiré Torres, Febrero 2013

TABLA N°14 Resultados de la variable hepatotoxicidad comparada con las demás variables estudiadas

Factores de riesgo- Variables		Hepatotoxicidad		OR	Intervalos de Confianza 95%	Chi ²	Valor p
		SI	NO				
Grupo de edad	Mayor a 40 años	13 (15%)	75 (85%)	1,03	0,47-2,25	0,006	0,94
	Menor a 40 años	17 (15%)	95 (85%)				
Género	Femenino	7 (13%)	47 (87%)	1,25	0,25-0,62	0,24	0,62
	Masculino	23 (16%)	123 (84%)				
Niveles de T CD4+	Menos de 200	25 (41%)	36 (59%)	18,6	6,6-52,0*	46	0,000
	Más de 200	5 (4%)	134 (9%)				
Tiempo de uso de tratamiento	Menos de 1 año	30 (16%)	156 (84%)	0,83	0,78-0,89*	-	-
	Más de 1 año	0 (0%)	14 (100%)				

*Estadísticamente significativo

Elaborado por Desiré Torres, Febrero 2013

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

La toxicidad hepática inducida por los medicamentos antituberculosos es relativamente frecuente; de ahí la importancia de buscar activamente los posibles efectos adversos y tóxicos producidos por ellos. A todo paciente se le deben realizar pruebas hepáticas antes de iniciar el tratamiento, con el fin de descartar otras enfermedades de base, para que posteriormente no exista confusión. El contar con valores iniciales permite evidenciar tempranamente pequeñas alteraciones que sugieran el inicio de una toxicidad hepática asociada a los medicamentos antituberculosos. Es importante también trabajar con una definición estandarizada de hepatotoxicidad.

En el presente estudio no se encontró asociación estadísticamente significativa entre una edad mayor a 40 años y la aparición de hepatotoxicidad en pacientes VIH, este resultado podría deberse a que la mayoría de los pacientes estudiados eran menores de 40 años. En el estudio retrospectivo caso control, de M.F.S. Lima y cols., realizado en el Hospital Das Clínicas de Pernambuco, Recife-Brasil, en el periodo de enero del 2004 a octubre del 2007, con una muestra de 156 pacientes, entre los 17 y 65 años y donde se obtuvo un porcentaje del 75.4% de casos de hepatotoxicidad en el grupo de edad de 29 a 49 años, en comparación al 12% de casos de hepatotoxicidad en el grupo de edad de menores de 25, con un OR de 0.63 (IC 95% 0.22-1.83) y un Valor p 0.783.¹⁶ Resultados contrarios a los obtenidos en el estudio de Babalik y cols., realizado en Sureyyapasa Chest Diseases, and Chest Surgery Training and Research Hospital, en el periodo de enero del 2004 y diciembre del 2007, en 1443 pacientes con tuberculosis con una promedio de edad de 38 años, en los que se encontró que el porcentaje de desarrollo de hepatotoxicidad fue de 9,1% en pacientes que se encontraban en el grupo de edad

mayores de 40 años, en comparación con el 6,1% de pacientes menores de 40 años, ($p=0,04$).¹¹¹

En relación al género en nuestro estudio no se encontró relación estadísticamente significativa entre el género femenino y el desarrollo de hepatotoxicidad, esta relación es controversial, porque nuestros resultados se corroboran con los reportados por Hoda A. y cols., que se trató de un estudio prospectivo, realizado en Egipto en el Chest Outpatient Clinic, Assiut University Hospital desde octubre del 2004 a enero del 2005 tampoco se encontró significancia estadística para el género femenino.¹¹² Al igual que en el estudio de M.F.S. Lima, en Brasil, donde se obtuvo un porcentaje de 43% de mujeres versus un 56% de hombres que presentaron hepatotoxicidad con un OR de 0.6, (IC 95% 0.31-1.20), ($p=0.15$). Sin embargo en el estudio de Devoto y cols., con una muestra de 456 pacientes en los que se analizó la frecuencia de aparición de hepatotoxicidad, se obtuvo como resultado un mayor riesgo de la misma en pacientes femeninas, con un OR de 3,23 (IC 95% CI: 1.22-4.86).¹¹³

En cuanto a la frecuencia de hepatotoxicidad, en nuestra investigación se encontró que de los 200 pacientes estudiados 30 desarrollaron hepatotoxicidad en los primeros 6 meses de su tratamiento antifímico, estableciendo así una prevalencia del 15% en un periodo de 3 años, desde 2009 al 2012, en comparación con el estudio de Lima y cols., en el cual se obtuvo una prevalencia del 36,7% de hepatotoxicidad en pacientes hospitalizados en tratamiento antituberculoso y coinfectados con VIH, que tenían entre 17 y 65 años de edad y que no habían recibido tratamiento antituberculoso por más de 30 días; un estudio muy similar al nuestro, en el cual se encontró una prevalencia más de dos veces mayor a la nuestra. Mientras que en el estudio de Babalik presenta una prevalencia de 7.3% de desarrollo de hepatotoxicidad en los primeros 20 días de tratamiento. Por otro lado el estudio retrospectivo de Marzuki y cols., realizado en el HospitalUniversiti Sains Malaysia (HUSM, en un periodo de 30 meses desde enero 2003 a junio del 2005 obtuvo una prevalencia del 9.7% de hepatotoxicidad en la

¹¹¹Babalik A, Arda H y cols. **Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment.** *Tuberk Toraks*. 2012 Jun;60(2):136-44.

¹¹²Hoda A. ,Ahmed Helmy. **A prospective study of antituberculous drug-induced hepatotoxicity in an area endemic for liver diseases.** *Hepatol Int* (2008) 2:353–360

¹¹³Devoto FM, González C y cols. **Risk factors for hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs.** *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam*. 1997;47(4):197-202.

población estudiada¹¹⁴. Es preciso mencionar que los diferentes resultados obtenidos pueden estar sujetos a las características de la población estudiada, así como el número de muestra y el tipo de estudio. Nuestro estudio reporta una prevalencia dentro del rango de los estudios antes mencionados, por lo que inferimos que los criterios diagnósticos utilizados en servicio de Medicina Interna del Hospital Eugenio Espejo, son los adecuados para identificar y diagnosticar oportunamente el desarrollo de hepatotoxicidad y por ende iniciar el tratamiento oportuno de dicha patología. Además es necesario recordar que nuestro universo comprendía pacientes con diagnóstico de VIH, lo cual es en sí un factor de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad.

Como se mencionó ya en los resultados hay una tendencia a la disminución de casos por año, desde el 2009 al 2012, lo que podría reflejar una mayor conciencia o mayor atención a este problema de salud, tal vez con definiciones más estandarizadas de los casos de hepatotoxicidad, sin embargo sería importante el seguimiento o la realización de más estudios que corroboren estos resultados. Este parámetro no ha sido estudiado en otras investigaciones, por lo cual no tenemos datos para comparación.

En el total de los pacientes en los que se desarrolló hepatotoxicidad se procedió a la suspensión del tratamiento antifímico como única medida terapéutica ante la hepatotoxicidad, que posteriormente se reanuda de acuerdo a la evolución del paciente. El tratamiento en un inicio incluía isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol y al recuperarse el paciente se continuaba con rifampicina y etambutol. En el estudio de Marzuki y Cols., de igual manera se procedió a la suspensión del tratamiento antituberculoso en todos los pacientes que cumplieron con los criterios de hepatotoxicidad, y se hizo un seguimiento bisemanal de enzimas hepáticas, hasta que los niveles retornaron a su valor normal cuando se decidió el reinicio de la terapia con diferentes combinaciones de la misma, sin embargo la mayoría de los pacientes retornaron a su régimen inicial con todos los medicamentos. En contraposición con el

¹¹⁴Marzuki O A, Fauzi A R M y cols. **Prevalence and risk factors of antituberculosis drug-induced hepatitis in Malaysia.** Singapore Med J 2008; 49(9) : 688

estudio de M.F.S. Lima y Cols., donde la mayoría de pacientes continuaron con la terapia antifimica y solo en un pequeño grupo de discontinuó temporalmente el tratamiento con la posterior reintroducción de las drogas antifimicas una después de la otra cuando los niveles de enzimas hepáticas volvieron a la normalidad.

En cuanto a la asociación entre niveles bajos de células T CD4+ y el desarrollo de hepatotoxicidad, en el estudio de Lima y Cols., en el Hospital Das Clínicas de Pernambuco, la regresión de logística multivariada mostró que el conteo de células T CD4+ <200 cel/mm³ aumentaba el riesgo de hepatotoxicidad por un factor de 1.233 (p = 0.001), entre los pacientes VIH seropositivos que han sido tratados con antifimicos, resultado similar al del estudio de Getnet y Cols., realizado en Etiopía en 103 pacientes VIH positivos y 94 VIH negativos, que se compararon para determinar la prevalencia de hepatotoxicidad en pacientes con diagnóstico de VIH, llegándose a la conclusión de que existe un riesgo estadísticamente significativo para hepatotoxicidad en pacientes con VIH (P= 0.002), así como con la disminución del conteo de células T CD4+, donde obtuvieron un OR de 20,5, (IC 95% 2,1-195,6) para los pacientes con conteos de células T CD4+ de 0 a 50, (p=0.001)²⁷. Lo cual sustenta nuestros resultados en relación a los niveles de CD4 y aparición de hepatotoxicidad en los cuales se obtuvo un riesgo estadísticamente significativo 19 veces mayor de presentar hepatotoxicidad en el grupo de pacientes con menos de 200 T CD4 en comparación con el grupo que tenía niveles más altos, (IC 95% 6,6-52) y un Valor p 0,000. A pesar de la correlación estadísticamente significativa que arrojan los estudios antes mencionados, la literatura no describe una explicación fisiopatológica para este fenómeno.

En relación al IMC, tomando al bajo peso o al sobrepeso como posibles factores de riesgo para hepatotoxicidad no se encontró tampoco asociación estadísticamente significativa, pero este resultado podría estar sesgado ya que la mayoría de nuestra población de estudio se trataba de pacientes con peso adecuado en comparación con los que presentaban malnutrición. Sin embargo al comparar los pacientes con bajo peso o sobrepeso que presentaban niveles bajos de CD4, se pudo establecer asociación, con un riesgo 2 veces mayor de presentar niveles menores de 200 en pacientes con malnutrición en comparación con los que tenían peso adecuado. (IC 95% 1,02-3,99; p= 0,04). Resultados que se pueden comparar con los obtenidos en el estudio de Singla y

Cols., realizado en la India en 175 pacientes que presentaron hepatotoxicidad en el cual se analizó la asociación entre niveles de albumina y desarrollo de hepatotoxicidad donde se obtuvo un OR de 2,8 (IC 95% 1,8-4,3) con un Valor p de 0,01.¹⁹ O con el estudio de Hoda A. y Cols., donde igualmente se encontró asociación estadísticamente significativa entre niveles bajos de albumina y hepatotoxicidad (Valor p= 0,01). Sin embargo al ser nuestro estudio de tipo descriptivo, en el cual los datos de peso y talla fueron recopilados de historias clínicas y no medidos por nosotros esto podría llevar a resultados sesgados, además a diferencia de los mencionados anteriormente no se evaluó la variable albumina como tal.

Según nuestro estudio no existe mayor estancia hospitalaria debido a la aparición de hepatotoxicidad, con un porcentaje del 37% del total de casos de hepatotoxicidad que permaneció más de 15 días hospitalizado, así mismo por edad únicamente el 18 y 21 % de pacientes mayores de 40 años y menores de 40 años permanecieron más de 15 días hospitalizados respectivamente, lo que podría extrapolarse en un manejo adecuado y la pronta reincorporación a la sociedad de los pacientes, tal vez por su mayor rapidez de recuperación debido a que la mayoría de pacientes incluidos en nuestro estudio eran jóvenes. No se encontraron estudios que hayan analizado la estancia hospitalaria en relación a hepatotoxicidad.

Finalmente en nuestro estudio se obtuvo que el estar usando tratamiento antifímico por más de un año podría tomarse como un factor de protección ante la posibilidad de presentar hepatotoxicidad, OR 0,83 (0,78-0,89), este resultado puede deberse al hecho de que la totalidad de los casos de hepatotoxicidad se presentaron en pacientes que no llevaban más de 1 año tomando los antifímicos, de hecho el diagnóstico de hepatotoxicidad en ninguno de los casos se dio después de los 2 meses del uso de los mismo. Esta asociación estadísticamente significativa no tiene antecedentes en otros estudios realizados

CONCLUSIONES

1. Podemos concluir según el análisis y los resultados obtenidos en nuestra investigación, que en la Clínica de VIH del Hospital Eugenio Espejo, en el periodo de agosto del 2009 a agosto del 2012 existe una prevalencia considerable de hepatotoxicidad por antifímicos, al tratarse de una población delimitada como son pacientes con diagnóstico de VIH y Tuberculosis.
2. En los pacientes que presentaron hepatotoxicidad relacionada al tratamiento antifímico, se discontinuó temporalmente dicho tratamiento, el cual fue reiniciado al presentarse la normalización de los niveles de enzimas hepáticas y del cuadro clínico de hepatotoxicidad, sin representar un impacto negativo al tratamiento de la tuberculosis.
3. Nose encontró asociación entre una edad avanzada y la aparición de hepatotoxicidad en pacientes con tuberculosis coinfectados con VIH. Se infiere que puede deberse a la predominancia de pacientes jóvenes que integraron nuestra investigación.
4. No se encontró relación estadísticamente significativa entre el género femenino con el desarrollo de hepatotoxicidad. Probablemente debido a que el número de población femenina incluida en el estudio no permite observar un resultado más real sobre esta probable asociación.
5. Existe un riesgo alto de presentar hepatotoxicidad en pacientes con contajes < de 200 linfocitos T CD4+ en comparación con los pacientes con contajes mayores.

RECOMENDACIONES

1. Dado que el presente es un estudio retrospectivo, sujeto a sesgos por su diseño, se recomienda realizar estudios prospectivos de caso control, multicéntricos en los cuales se permita un mejor control de las variables.

2. Recomendamos a todo el personal médico y de enfermería realizar una historia clínica completa al momento del ingreso del paciente y durante su hospitalización, así como el uso de protocolos de diagnóstico y tratamiento, a fin de llegar de una manera más rápida y acertada al diagnóstico de hepatotoxicidad y realizar un seguimiento específico en estos casos, para así contar con registros médicos más completos para la realización de futuras investigaciones.

3. Se sugiere también la digitalización de las historias clínicas en un sistema informático, lo que podría facilitar la recolección de datos con una mayor validez de los mismos.

4. Se recomienda, dada la considerable prevalencia de hepatotoxicidad encontrada en nuestro medio, mantener la alerta para poder identificar los posibles factores de riesgo en los pacientes que vayan a recibir tratamiento antifúngico y que tengan el diagnóstico de VIH, para así detectar y tratar oportunamente la aparición de este efecto adverso.

5. Realizar un mayor seguimiento de los casos de hepatotoxicidad que se presenten al momento del tratamiento antifúngico, para contar con datos de tratamiento, evolución, mortalidad y estancia hospitalaria, para ser estudiados en futuras investigaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Panel de expertos del GESIDA y Plan Nacional de SIDA. **Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por VIH en el año 2008.** Enferm Infecc Microbiol, 2008.
2. Sanchez portela, Joel, **Tuberculosis Pulmonar: reto actual para la Salud Pública cubana.** Rev Ciencias Médicas . 2012, vol.16, n.3.
3. MSP, Dirección Nacional de Epidemiología, **Programa Nacional de Control de Tuberculosis.** Quito 2002.
4. World Health Organization. **Tuberculosis. WHO Fact Sheet No. 104.** Revised. March 2006, 2006.
5. Gatell A Ma., Miro. M y Pumarola Suñe. **Infecciones causadas por retrovirus humanos: SIDA** en: Farrera Rozman. Medicina Interna. 14 ED. Madrid.
6. Breen RA, Miller RF, Gorsuch T et al. **Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection.** Thorax 2006; **61**: 791–4.
7. Valiquette CH, **Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis.** Am J Respir Crit Care Med 2008; 167: 1472- 1477.
8. Navarro VJ. **Drug related hepatotoxicity.** New Engl J Med 2006; 354: 731-739.
9. **Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2005.** Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2005.349).
10. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. **Tuberculosis.** Lancet 2003; 362: 887–99.
11. Benichou C. **Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting.** J Hepatol 1990; 11: 272-276.
12. Yee D, Valiquette CH, y Cols., **Incidence of serious side effects from firstline antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis.** Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 1472-1477.
13. Kadayifci A, Ates y Cols **Rifampicin test in the diagnosis of Gilbert's syndrome.** Int J Clin Pract 2001; 55:81-3.

14. Tostmann, M. J. Boeree y cols **Short communication: antituberculosis drug-induced hepatotoxicity is unexpectedly low in HIV-infected pulmonary tuberculosis patients in Malawi.** *Med Int Health.* 2007 July; 12(7): 852–855.
15. Lanternier F, Dalban C y cols **Tolerability of anti-tuberculosis treatment and HIV serostatus.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 2003-9.
16. LIMA, Maria de Fátima Silva de; MELO, Heloísa Ramos Lacerda de. **Hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs among patients coinfectd with HIV and tuberculosis.** *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 28, n. 4, Apr. 2012.*
17. Gomez, Agudelo y Cols., **Toxicidad hepática por medicamentos antituberculosos,** *atreia vol.21 no.1 Medellín Jan./Mar. 2008.*
18. Eline L. y cols **Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review** *Clin Infect Dis.* 2003 July 1; 37(1): 101– 12. Published online 2003 June 23.
19. Singla R, Sharma SK, et al. **Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity.** *Indian J Med Res* 2010; 132:81-6.
20. A. Marzuki y Cols **Prevalence and risk factors of anti-tuberculosis drug-induced hepatitis in Malaysia.** *O Singapore Med J.* 2008 September; 49(9): 688–693.
21. Small PM, Schechter GF y Cols **Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection.** *N Engl J Med* 1991;324:289– 294.
22. European Tuberculosis Study Group. **Tuberculosis in HIV-infected patients: amulticentric randomized comparative study of a three- versus a four-drug regimen.** Presented at the Eighth International Conference on AIDS/III STD World Congress; 1992; Amsterdam, Netherlands.
23. Shakya R, Rao BS, Shrestha B. **Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors.** *Ann Pharmacother* 2004;38:1074–1079.
24. Teleman MD y Cols. **Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:699–705.

25. Dossing M, Wilcke JT, y Cols. **Liver injury during antituberculosis treatment: an 11-year study.** *Tuber Lung Dis* 1996; 77:335–340.
26. Ormerod LP, Horsfield N. **Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment.** *Tuber Lung Dis* 1996;77:37–42.
27. Getnet Yimer, Getachew Aderaye y Cols. **Anti-Tuberculosis Therapy-Induced Hepatotoxicity among Ethiopian HIV-Positive and Negative Patients** *PLoS ONE*. 2008; 3(3): e1809. Published online 2008.
28. Natalia Saldanha Magalhães Coca y Cols. **Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a comparison between patients with and without human immunodeficiency virus seropositivity** *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010 Nov-Dec; 43(6): 624–628.
29. R A M Breen, R F Miller y Cols. **Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection.** *Thorax*. 2006 September; 61(9): 791–794. Published online 2006 July 14.
30. Lamotte.JA. **Infección-enfermedad por VIH/SIDA. Temas de medicina interna.** 4 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2002;t 3: 579-95.
31. Ascher MS, Sheppard HW, Winkelstein W Jr, Vittinghoff E. **Does drug use cause AIDS?.** *Nature*. Mar 11 1993;362(6416):103-4.
32. Korber B, Muldoon M, Theiler J, Gao F, Gupta R, Lapedes A, et al. **Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains.** *Science*. Jun 9 2000;288(5472):1789-96.
33. Guillén M. **Infección por el VIH, Epidemiología, etiopatogenia e historia natural.** En: Pérez. A. *Infección por el VIH.* Barcelona: Emisa, 1996:9-28.
34. Aaron L, Saadoun D, Calatroni I, Launay O, Memain N, Vincent V, et al. **Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review.** *Clin Microbiol Infect* 2004;10:388-398.
35. Goodman y Gilman. **Las bases farmacológicas de la Terapéutica.** 10ª Edición. México. McGrawHill. 2003.
36. Patrick R. Murray, Rosenthal, **Microbiología Médica, 5ta Ed., 2006.**
37. Beers M y Berkow R. **Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica.** 10ma Edición. Merck and Co. Inc. Ediciones harcourt S.A. 1999.

38. Centers for Disease Control and Prevention. **HIV/AIDS Surveillance Report**, 2006. Atlanta: Vol. 18. 2008.
39. **Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre VIH/SIDA (UNUSIDA) Informe sobre la epidemia mundial de SIDA** (Monografía en Internet). Ginebra (Suiza), 2004 Disponible en: <http://www.unais.org/en/defacel.asp>
40. **Sistema de Vigilancia Epidemiológica del Programa Nacional de VIH/SIDA e ITS del Ministerio de Salud Pública del Ecuador.** svemsidaecu.blogspot.com.
41. Frazer IH, Mackay IR et al. **Immunological abnormalities in asymptomatic homosexual men: correlation with antibody to HTLV-III and sequential changes over two years.** Q J Med. Oct 1986;61(234):921-33.
42. Poles MA, Boscardin WJ et al. **Lack of decay of HIV-1 in gut-associated lymphoid tissue reservoirs in maximally suppressed individuals.** J Acquir Immune Defic Syndr. Sep 2006;43(1):65-8.
43. Lederman MM. **Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiretroviral therapies.** AIDS. Feb 2001;15 Suppl 2:S11-5.
44. Finkel TH, Tudor-Williams G et al. **Apoptosis occurs predominantly in bystander cells and not in productively infected cells of HIV- and SIV-infected lymph nodes.** Nat Med. Feb 1995;1(2):129-34.
45. Pruss D, Bushman FD, Wolffe AP. **Human immunodeficiency virus integrase directs integration to sites of severe DNA distortion within the nucleosome core.** Proc Natl Acad Sci U S A. Jun 21 1994;91(13):5913-7.
46. Fauci AS, Clifford L. **Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) SIDA y otros desordenes relacionados.** HARRISON Principios de medicina interna. 15 Edición Nueva York: McGraw-Hill, 2001.
47. Ho DD, Moudgil T, Alam M. **Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons.** N Engl J Med. Dec 14 1989;321(24):1621-5.
48. Alter G, Heckerman D et al. **HIV-1 adaptation to NK-cell-mediated immune pressure.** Nature. Aug 3 2011;476(7358):96-100.
49. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, **Screening for HIV in health care settings: a guidance statement from the American College of Physicians and HIV Medicine Association.** Ann Intern Med. Jan 20 2009;150(2):125-31.

50. Bartlett JG, Gallart JE. 2000-2001. **Medical management of HIV infection.** [New York]: Glaxowellcome HIV, 2000:99-154.
51. Díez M., Díaz A.. **Sexually transmitted infections: epidemiology and control.** Rev. esp. sanid. Penit,2011 Oct.
52. Gatell A Ma., Miro. M y Pumarola Suñe. **Infecciones causadas por retrovirus humanos: SIDA** en: Farrera Rozman. Medicina Interna. 14 ED. Madrid.
53. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. **Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents.** Department of Health and Human Services. January 10, 2011; 1-174. Accessed June 16, 2011.
54. Bucy RP, Hockett RD.**Initial increase in blood CD4(+) lymphocytes after HIV antiretroviral therapy reflects redistribution from lymphoid tissues.** J Clin Invest. May 15 1999.
55. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A et al. **Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel.** JAMA 2010.
56. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. **Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services.** January 10, 2011; 1-174. Accessed June 16, 2011.
57. Gatell JM., Clotet B., Poczamser D., Miro JM., Mallotos J., **Guía práctica del SIDA. Clínica diagnóstico y tratamiento.** Barcelona: Mason Salvat, 2000.
58. Cao Y, Qin L, Zhang L, Safrit J, Ho DD. **Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection.** N Engl J Med. Jan 26 1995.
59. **Extensively Drug-Resistant Tuberculosis (XDR TB).** Centers for Disease Control and Prevention. 2012
60. Bonicke R. **Identification of mycobacteria by biochemical methods.** Bull Int Union Tuberc.1962;32:13–68.
61. Habel JE, Bursery EH et al. **Structure of Rv1848 (UreA), Mycobacterium tuberculosis urease gamma subunit.** Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun.2010;66:781–6.
62. CDC. **Tuberculosis (TB). Data and Statistics.** Available at <http://www.cdc.gov/tb/statistics/default.htm>.

63. Habel JE, Bursley EH et al. **Structure of Rv1848 (UreA), Mycobacterium tuberculosis urease gamma subunit.** Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun.2010;66:781–6.
64. Attri S, Rana SV. **Isoniazid and rifampicin induced oxidative hepatic- injury protection** by NAC. Hum Exp Toxicol 2000; 19: 517-522.
65. Wayne LG, Doubek JR, Russell RL. **Classification and identification of mycobacteria. I. Tests employing Tween 80 as substrate.** Am Rev Respir Dis. 1964;90:588–97.
66. Chua J et al. **A tale of two lipids: Mycobacterium tuberculosis phagosome maturation arrest,** Curr Opin Microbiol 7:71-77, 2004.
67. Menzies D, Joshi R, Pai M. **Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings.** Int J Tuberc Lung Dis. Jun 2007;11(6):593-605.
68. Jacobson K et al: **Clinical and radiological features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria in cancer patients,** Eur J Clin Microbiol Infect Dis 17:615-621, 1998.
69. Caminero Luna J A. **Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), París 2003. Cap. 9.**
70. Korzeniewska-Kosela M, Krysl J, Muller N et al. **Tuberculosis in young adults and the elderly: a prospective comparison study.** Chest 1994; 106: 28-32
71. Aidar, Ambroggi y Cols., **Guías de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis,** Hosp de Nuñez, 2010.
72. Cunha BA, Krakakis J, McDermott BP. **Fever of unknown origin (FUO) caused by miliary tuberculosis: diagnostic significance of morning temperature spikes.** Heart Lung 2009; 38(1):77-82.
73. Mazurek GH, Jereb J, **Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection,** United States. MMWR Recomm Rep. Dec 16 2005.
74. Ministerio de Salud y Acción Social. ANLIS “Dr. Carlos G. Malbran” **Programa Nacional de Control de Tuberculosis . Normas Técnicas 2002.** Santa Fe 2002
75. Grandjean L, Moore DA. **Tuberculosis in the developing world: recent advances in diagnosis with special consideration of extensively drug-resistant tuberculosis.** Curr Opin Infect Dis. 2008;21:454–61.

76. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. **Normas Técnicas** 2008.
77. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D et al. **Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance.** N Eng J Med 2010; 363: 1005-15.
78. Korzeniewska-Kosela M, Krysl J, Muller N et al. **Tuberculosis in young adults and the elderly: a prospective comparison study.** Chest 1994.
79. Burrill, J, Williams , C, Bain, G et al. **Tuberculosis: a radiology review.** Radiographics 2007;27: 1255-73.
80. MacAdams HP, Erasmus J, Winter JA. **Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis.** Radiol Clin North Am 1995, 33 (4): 655-78.
81. Curvo Semedo L, Teixeira L, Caseira Alves. **Tuberculosis Radiología** Radiol 2005; 55 (2):158-72.
82. Leung AN, Brauner MW, Gamsu G, et al. **Pulmonary tuberculosis: comparison of CT findings in HIV-seropositive and HIVseronegative patients.** Radiology 1996; 198: 687-91.
83. **Manual de Normas y Procedimientos para el Control de la Tuberculosis en Ecuador**, 2da Edición, 2010
84. World Health Organization Global Tuberculosis Programme. **Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes**, 3rd edn. (WHO/CDS/TB/2003.13). Geneva: World Health Organization, 2003.
85. Nathanson E, Gupta R, Huamani P, et al. **Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative.** Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8: 1382-4.
86. Farmer PE y cols **Responding to RAFAs en tuberculosis multirresistente outbreaks of multidrug-resistant tuberculosis: introducing DOTS-Plus.** In: Reichman L, Hershfield ES. Tuberculosis: a comprehensive international approach. 2nd ed. New York, NY, USA: Ed. Marcel Dekker, 2000, p 447-69
87. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/**Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis.** Am J Resp Crit Care Med. 2003; 167: 603-62.
88. Corti M, Wainstein C, Metta H. **Tratamiento antituberculosis en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.** En: Sancineto AE y col. Tuberculosis: diagnóstico y tratamiento. Ed Lajouane, Buenos Aires, 2009; 286-291.

89. Abbate EH, Chertcoff J, Musella RM.: **Anemia hemolítica provocada por rifampicina. Anales de la Cátedra de Tisioneumonología UBA.** 1980; 39: 5-7.i
90. Walsh SA, Creamer D. **“Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking”.**Clinical and Experimental Dermatology 2011, 36: 6-11.
91. Palmero D, Cruz V, Museli T, Pavlovsky H, Fernández J, Waisman J. **Adverse drug reactions in multidrug-resistant tuberculosis.** Medicina (B Aires). 2010; 70(5):427-33.
92. González Montaner LJ, Castagnino JP, Musella RM: **The nature and frequency of serious adverse drugs reactions to antituberculous therapy among HIV infected patients.** Am Rev Respir Dis. 1991; 143 (S): A116.
93. WHO Management of MDR-TB: A field guide. **A companion document to Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.** “WHO/HTM/TB/2008.402a”.
94. Mathie RT, Wheatley AM. **Liver blood flow: physiology, measurement and clinical relevance.** In: Blumgart LH, Fong Y. Surgery of the Liver and Biliary Tract, 3rd ed., Saunders ed, London, 2000, vol 12, cap 4, pp 85-107.
95. Hilsden RJ, Shaffer E. **Liver structure and function.** In: Thomson A, Shaffer E, editors. **First principles of gastroenterology: the basis of disease and an approach to management**, 4th ed. Edmonton, AB, Canada: Astra; 2000. pp. 462–564.
96. Edwards IR, Aronson JK. **Adverse drug reactions:definitions, diagnosis and management.** Lancet 2000; 356(9237):1212.
97. GUYTON, C.G. and HALL, J.E. **Tratado de Fisiología Médica.** 11ª Edición. Elsevier, 2006.
98. Navarro VJ. **Drug related hepatotoxicity.** New Engl J Med 2006; 354: 731-739.
99. Gülbay BE, Gürkan OU, Yildiz OA, Onen ZP, Erkeköl FO. **Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis.** Respir Med 2006; 100: 1834-1842.
100. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. **Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States.** Ann Intern Med 2002; 137: 947-954.
101. Zimmerman HJ. **The adverse effects of drugs and other 16. chemicals on the liver.** 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.

102. Lee WM. **Drug-induced hepatotoxicity.** N Engl J Med. 1995; 17. 333:1118-27.
103. Pessayre D. **Role of reactive metabolites in drug-induced hepatitis.** J Hepatol. 1995; 23 Suppl 1:16-24.
104. Andrade RJ, Camargo R, Lucena MI, González-Grande R. **Causality assessment in drug-induced hepatotoxicity.** Expert Opin Drug Saf 2004.
105. Biour M, Poupon R, Grange JD, Chazouilleres O. **Drug-induced hepatotoxicity.** The 13th updated edition of the bibliographic database of drug-related liver injuries and responsible drugs. Gastroenterol Clin Biol. 2000; 24:1052-91.
106. Kaplowitz N. **Drug-induced liver disorders: implications for drug development and regulation.** Drug Saf. 2001; 24:483-90.
107. Benichou C. **Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting.** J Hepatol 1990; 11: 272-276.
108. Thiim M. **Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals.** Clin Liver Dis 2003; 7: 381-399.
109. Bailey K. **Physiological factors affecting drug toxicity.** Regul Toxicol Pharmacol 1983; 3: 389-398.
110. Troy C. **A model of isoniazid-induced hepatotoxicity in rabbits.** J Pharmacol Toxicol Methods 1995; 34: 109-116
111. Babalık A, Arda H y cols. **Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment.** Tuberk Toraks. 2012 Jun;60(2):136-44.
112. Hoda A. ,Ahmed Helmy. **A prospective study of antituberculous drug-induced hepatotoxicity in an area endemic for liver diseases.** Hepatol Int (2008) 2:353–360
113. Devoto FM, González C y cols. **Risk factors or hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs.** Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam. 1997;47(4):197-202.

114. Marzuki O A, Fauzi A R M y cols. **Prevalence and risk factors of antituberculosis drug-induced hepatitis in Malaysia.** Singapore Med J 2008; 49(9) : 688

GLOSARIO

ARN= Ácido ribonucleico

ADN= Ácido desoxirribonucleico

BAAR= Bacilo ácido alcohol resistente

CDC= Centers for Disease Control

DRESS= Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms

E= Etambutol

ELISA= Enzyme linked immunoabsorbent assay

FA= Fosfatasa alcalina

FDA= Food and drug administration

GALT= Tejido linfoide asociado al intestine

GGT= Gamma glutamil transpeptidasa

H= Isoniacida

LCR= Líquido cefalorraquideo

NK= "Natural killers"

OMS= Organización mundial de la salud

R= Rifampicina

Rx= Rayos X

SIDA= Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida

TARGA= Terapia antiretroviral de gran actividad

TB= Tuberculosis

TGO= Transaminasa glutámico oxalacética

TGP= Transaminasa glutámico pirúvica

VIH= Virus de la inmunodeficiencia humana

Z= Pirazinamida

ANEXOS

ANEXO N°1. TABLA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

CODIGO DE HISTORIA		
EDAD		
GENERO		
FECHA DIAGNOSTICO VIH		
FECHA DIAGNOSTICO TB		
PRESENCIA DE HEPATOTOXICIDAD Valores según Laboratorio Hospital Eugenio Espejo		
TGO 3X	normal hasta 31 U/L	
TGP 3X	normal hasta 31 U/L	
FA 2X	normal hasta 104 U/L	
BB 2X	Total normal hasta 1 mg/dl	
	Directa normal hasta 0.30 mg/dl	
	Indirecta normal hasta 0.70 mg/dl	
ICTERICIA	Mucosas	
	Escleras	
NIVELES DE CD4 AL MOMENTO DE HEPATOTOX		
<200		
>200		
CARGA VIRAL		
IMC		
BAJOPESO < 18.5 kg		
PESO NORMAL 18.5 a 24.9 kg		
SOBREPESO > o = a 25 kg		
TOMA DE OTROS FARMACOS HEPATOTOXICOS	Acetaminofen	
	Amoxicilina	
	Amiodarona	
	Clorpromazina	
	Diclofenaco	
	Eritromicina	
	OTROS:	
TIEMPO DE USO DE TTM ANTIRETROVIRAL	< de 1 año	
	1 año	
	> de 1 año	
TIEMPO DE USO DE TTM ANTIFÍMICO	< de 1 año	
	1 año	
	> de 1 año	
ESQUEMA ANTIFIMICOS ACTUAL		
DESCONTINUACIÓN DE TTM ANTIFIMICO?	SI	
	NO	
ALCOHOLISMO O ENF HEPATICA PREVIA	SI	
	NO	
ESTANCIA HOSPITALARIA		