
	UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA GESTIÓN SERVICIOS BIBLIOTECARIOS						
	CARTA DE AUTORIZACIÓN						
CÓDIGO	AP-BIB-FO-06	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	1 de 1

Neiva, diciembre de 2019

Señores
CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN
UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
Ciudad

El (Los) suscrito(s):

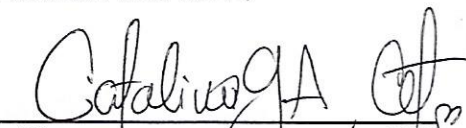
Catalina González Aviles, con C.C. No. 1110496859, Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado: Comportamiento de las transaminasas en pacientes que reciben tratamiento antituberculoso expuestos y no expuestos a silimarina en dos IPS del sur de Colombia en el periodo comprendido entre marzo y diciembre del 2019, presentado y aprobado en el año 2019 como requisito para optar al título de Especialista en Medicina Interna;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales "open access" y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: 
Catalina González A.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: 

Vigilada Mineducación



TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Comportamiento de las transaminasas en pacientes que reciben tratamiento antituberculoso expuestos y no expuestos a silimarina en dos IPS del sur de Colombia en el período comprendido entre marzo y diciembre del 2019

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
González Avilés	Catalina

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Lastra González	Giovani
Melgar B.	Christian Ernesto

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Especialista en Medicina Interna

FACULTAD: Salud

PROGRAMA O POSGRADO: Especialización en Medicina Interna

CIUDAD: Neiva **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2019 **NÚMERO DE PÁGINAS:** 92

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas___ Fotografías___ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general___
Grabados___ Láminas___ Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___ Retratos___
Sin ilustraciones___ Tablas o Cuadros_X_

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento: N/A

MATERIAL ANEXO: N/A

PREMIO O DISTINCIÓN (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*): N/A

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español	inglés
1. Tuberculosis	Tuberculosis
2. Tuberculosis pulmonar	Pulmonary tuberculosis
3. TBC	TBC
4. Antituberculoso	Antituberculous
5. Transaminasas	Transaminases
6. Injuria hepática por medicamento	Liver injury by medication
7 DILI	DILI
8. Silimarina	Silymarin
9. Hepatrotector	Hepatrotective

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

La Tuberculosis es una de las 10 causas más importantes de muerte en el mundo, en el 2016, la Organización Mundial de la Salud, estimó incidencia de 1.7 millones de muertes. Los estándares de tratamiento combinado anti TB (anti tuberculoso) consiste en Isoniazida, Rifampicina, pirazinamida y etambutol. La Hepatotoxicidad es uno de los efectos adversos más comunes de manejo con antituberculoso puede variar desde elevaciones asintomáticas de enzimas hepáticas hasta falla hepática fulminante. La injuria hepática inducida por anti-Tuberculosos (DILI En siglas en inglés) ha incrementado la morbilidad y mortalidad. La incidencia se ha reportado de 1% a 60%. Existen estudios con evidencia sólida que muestran un prometedor efecto protector hepático de la Silimarina en los pacientes que

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



reciben tratamiento antituberculoso, por lo cual se propuso este proyecto para establecer herramientas que disminuyan las comorbilidades y costos en este grupo poblacional.

Objetivo: Medir los niveles de transaminasas en pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar que están recibiendo terapia antituberculosa estándar asociadas con el consumo o no consumo de silimarina.

Métodología: estudio observacional, analítico, de cohortes prospectivo en donde se tomaron 50 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de tuberculosis pulmonar que estén recibiendo tratamiento antituberculoso de primera fase quienes decidieron la toma o no de silimarina durante 2 semanas en conjunto con su tratamiento antiTBC Estándar. Se midieron los niveles de transaminasas pre y post exposición del medicamento, así como los pacientes no expuestos se midieron las transaminasas en este mismo tiempo, se midieron adicionalmente variables sociodemográficas, sintomatología IMC y otros medicamentos. Se realizó análisis unitario, bivariado, de asociación con el cálculo del Riesgo Relativo modelos de regresión y análisis de correlación.

Resultados: Se documentaron 50 pacientes, 23 pacientes expuestos a silimarina, 27 no expuestos silimarina, mediana de edad de 46 años, con un rango intercuartílico (RIC) de 32 a 60 años la mayoría fueron pacientes del género masculino (60%), se halló una mediana de 22 kg/m² para el índice de masa corporal, Las ocupaciones más frecuentes fueron el trabajo en el hogar y cesante. 8 pacientes (16%) poseen infección por VIH, los síntomas generales más frecuentes fueron tos, astenia y fiebre, Se evidenció una incidencia de DILI del 56% en la cohorte de control versus un 22% en la cohorte exposición La mediana de AST en la cohorte de no expuestos fue de 68 U/L (RIC 32-117) y de 65 U/L (RIC 36-116) para la ALT, comparado con 25 U/L (RIC 20-50) y 25 U/L (19-49) respectivamente en la cohorte de silimarina.

Conclusiones: El DILI es un fenómeno que se presenta con una alta incidencia general 40%, representando un fenómeno de aumento de los costos y falta de adherencia en los tratamientos antituberculosos, La silimarina es un medicamento que disminuye los niveles de la AST Y ALT de los 30 a los 45 días después del inicio de tratamiento, Los pacientes que reciben terapia antiretroviral, metrotexate representan un grupo de muy alto riesgo para DILI.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

Tuberculosis is one of the 10 most important causes of death in the world. In 2016, the World Health Organization estimated an incidence of 1.7 million deaths. The combined anti-TB (anti-tuberculosis) treatment standards consist of Isoniazide, Rifampicin, Pyrazinamide and Ethambutol. Hepatotoxicity is one of the most common adverse effects of antituberculous management can range from asymptomatic elevations of liver enzymes to fulminant liver failure. Antituberculosis-induced liver injury (DILI) has increased morbidity and mortality. The incidence has been reported from 1% to 60%. There are studies with solid evidence that show a promising hepatic protective effect of silymarin in patients receiving tuberculosis treatment, which is why this project was proposed to establish tools that reduce comorbilidades and costs in this population group.

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



Objective: To measure transaminase levels in patients diagnosed with pulmonary tuberculosis who are receiving standard antituberculous therapy associated with the consumption or non-consumption of silymarin.

Methodology: an observational, analytical, prospective cohort study in which 50 patients older than 18 years with a diagnosis of pulmonary tuberculosis who are receiving first-stage tuberculosis treatment who took or not taking silymarin for 2 weeks in conjunction with their anti-TB treatment were taken Standard. The levels of pre and post exposure transaminase levels of the medication were measured, as well as unexposed patients, transaminase levels were measured at this same time, sociodemographic variables, BMI symptoms and other medications were additionally measured. Unitary, bivariate analysis of association with the calculation of Relative Risk regression models and correlation analysis was performed.

Results: 50 patients were documented, 23 patients exposed to silymarin, 27 not exposed silymarin, median age of 46 years, with an interquartile range (IQR) of 32 to 60 years, the majority were patients of the male gender (60%). found a median of 22 kg / m² for the body mass index. The most frequent occupations were work at home and unemployed. 8 patients (16%) have HIV infection, the most frequent general symptoms were cough, asthenia and fever. A 56% incidence of DILI was found in the control cohort versus 22% in the exposure cohort The median AST in the unexposed cohort was 68 U / L (RIC 32-117) and 65 U / L (RIC 36-116) for ALT, compared with 25 U / L (RIC 20-50) and 25 U / L (19-49) respectively in the silymarin cohort.

Conclusions: DILI is a phenomenon that occurs with a high general incidence of 40%, representing a phenomenon of increased costs and lack of adherence in antituberculosis treatments. Silymarin is a medication that lowers the levels of AST and ALT of 30 to 45 days after the start of treatment, patients receiving antiretroviral therapy, metrotexate represent a very high risk group for DILI.

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado:

Firma:

Wis Felipe Contreras Losada

Nombre Jurado:

Firma:

Giovanni Caviedes Paré

Nombre Jurado:

Firma:

Adriana Favora Suárez

Adriana Favora S.

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.

COMPORTAMIENTO DE LAS TRANSAMINASAS EN PACIENTES QUE
RECIBEN TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO EXPUESTOS Y NO
EXPUESTOS A SILIMARINA EN DOS IPS DEL SUR DE COLOMBIA EN EL
PERIÓDO COMPRENDIDO ENTRE MARZO Y DICIEMBRE DEL 2019

CATALINA GONZALEZ AVILES

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
NEIVA – HUILA
2019

COMPORTAMIENTO DE LAS TRANSAMINASAS EN PACIENTES QUE
RECIBEN TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO EXPUESTOS Y NO
EXPUESTOS A SILIMARINA EN DOS IPS DEL SUR DE COLOMBIA EN EL
PERIÓDO COMPRENDIDO ENTRE MARZO Y DICIEMBRE DEL 2019

CATALINA GONZALEZ AVILES

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Especialista en
Medicina Interna

Asesores:

GIOVANI LASTA GONZALEZ,
Médico Internista Neumólogo

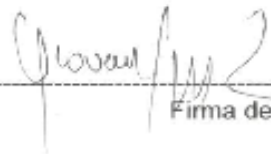
CHRISTIAN ERNESTO MELGAR B.
Médico Internista Gastroenterólogo

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
NEIVA – HUILA
2019

Nota de aceptación:



Firma del presidente del jurado



Firma del jurado



Firma del jurado

Neiva, diciembre del 2019.

DEDICATORIA

*A la Santísima Trinidad y María Auxiliadora por su fortaleza.
A mi Familia por su apoyo constante.
A mi Ángel por estar siempre ahí.
A todos por creer en un sueño.*

Catalina

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos a:

A los pacientes del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, pacientes de la ESE Carmen Emilia Ospina, que de manera voluntaria decidieron hacer parte de nuestro estudio.

Al personal asistencial del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, del servicio de neumología y gastroenterología, quienes participaron en la captación oportuna de pacientes.

Al personal de la ESE Carmen Emilia Ospina, el Doctor Casadiego coordinador Docente servicio por su amable colaboración, a la enfermera Jefe Lina y la auxiliar Ana encargadas del programa de Tuberculosis, por el amor, el trabajo y la paciencia permanente.

Al Enfermero Jefe Oscar Alberto Diaz, profesional de apoyo del programa de Tuberculosis, de la secretaría de Salud Departamental del Huila, por su disposición constante y ayuda invaluable.

A Verónica auxiliar de enfermería encargada de la toma y procesamiento de muestras, así como orientadora de pacientes en el presente estudio, mi cariño y agradecimiento.

A los Doctores Giovani Lastra González y Christian Ernesto Melgar, asesores del presente trabajo por compartir su conocimiento, apoyo, paciencia y enseñanzas en este camino.

A Alexandra Elbakyan por soñar en romper las barreras al conocimiento y hacerlo realidad.

A todos los que participaron en este trabajo, Eternamente agradecida.

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCION	18
1. JUSTIFICACIÓN	19
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
3. OBJETIVOS	21
3.1 OBJETIVO GENERAL	21
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	21
4. ANTECEDENTES	22
5. MARCO TEORICO	24
5.1 EPIDEMIOLOGÍA	24
5.2 INJURIA HEPÁTICA POR MEDICAMENTOS (DILI)	26
5.2.1 Fenotipos	27
5.2.2 Epidemiología	28
5.2.3 Estudios prospectivos	29
5.2.4 Registro DILI	31
5.2.5 Registro de Latin DILI	32

	pág.	
5.3	COMPARACIÓN DE LA DEMOGRAFÍA Y LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS CASOS DE DILI CON UN SOLO EPISODIO INCLUIDO EN LATINDILIN Y EL REGISTRO ESPAÑOL DE DILI	33
5.4	LOS 10 PRINCIPALES AGENTES INDIVIDUALES QUE CAUSAN DILI EN LA RED LATINDILI COMPARACIONES ENTRE EL REGISTRO DILI ESPAÑOL, LA RED DILI Y LA COHORTE INDIA DILI PUBLICADA	34
5.4.1	Sustratos hepatotóxicos y metabolismo	36
5.4.2	Mecanismos moleculares de DILI idiosincráticos e intrínsecos	38
5.4.3	Principales efectos adversos descritos de tratamiento antituberculoso	39
5.5	SILIMARINA	41
5.5.1	Fisiopatología	41
5.5.2	Farmacología de la medicación	42
6.	DISEÑO METODOLOGICO	44
6.1	TIPO DE ESTUDIO	44
6.2	POBLACIÓN	44
6.3	PERÍODO DE ESTUDIO	44
6.4	MUESTRA	44
6.5	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	46
6.6	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	46

		pág.
6.7	RECOLECCIÓN DE DATOS	47
6.8	RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	47
6.9	RUTA DE EVENTO ADVERSO	49
6.10	TABULACIÓN DE LOS DATOS ANÁLISIS ESTADÍSTICO	51
7.	OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	53
8.	ASPECTOS ETICOS	56
8.1	PRINCIPIOS BIOÉTICOS	56
8.1.1	Costo-beneficio	59
8.1.2	Alcance	59
8.1.3	Impacto	59
8.1.4	Seguridad de la información	60
8.2	DECLARACIÓN CONFLICTO DE INTERÉS	60
9.	RESULTADOS	61
9.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO	61
9.2	ANÁLISIS BIVARIADO	71
9.3	ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN	77
9.4	ANÁLISIS MULTIVARIADO	78

		pág.
9.5	ANÁLISIS DE CORRELACIÓN	80
10.	DISCUSIÓN	81
11.	CONCLUSIONES	83
	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	84
	ANEXOS	88

LISTA DE TABLAS

		pág.
Tabla 1	Análisis de variables sociodemográficas	61
Tabla 2	Análisis de variables antecedentes	65
Tabla 3	Análisis de variables clínicas	66
Tabla 4	Análisis de variables desenlace	68
Tabla 5	Análisis de asociación crudo para DILI	78
Tabla 6	Análisis de asociación ajustado para DILI	78

LISTA DE GRAFICAS

		pág.
Grafica 1	Registro de latin DILI	33
Grafica 2	Comportamiento general de la variable edad	62
Grafica 3	Distribución general de la variable género	63
Grafica 4	Comportamiento general del índice de masa corporal	63
Grafica 5	Distribución general del régimen de afiliación	64
Grafica 6	Distribución general del estrato socioeconómico	64
Grafica 7	Frecuencia de presentación de la sintomatología pre-tratamiento	67
Grafica 8	Frecuencia de presentación de la sintomatología post-tratamiento	67
Grafica 9	Distribución general de transaminasa AST pre y post tratamiento	69
Grafica 10	Distribución general de transaminasa ALT pre y post tratamiento	69
Grafica 11	Comportamiento de la variación de las transaminasas post tratamiento	70
Grafica 12	Distribución general de la injuria hepática inducida por medicamentos	70
Grafica 13	Comportamiento de la edad por cohorte intervención	71
Grafica 14	Distribución de la variable género por cohorte intervención	72
Grafica 15	Comportamiento del índice de masa corporal por cohorte intervención	72

	pág.
Grafica 16 Frecuencia de la sintomatología pre-tratamiento por cohorte intervención	73
Grafica 17 Frecuencia de la sintomatología post-tratamiento por cohorte intervención	74
Grafica 18 Valores de las transaminasas pre y post tratamiento por cohorte intervención	75
Grafica 19 Variación neta de las transaminasas post-tratamiento por cohorte intervención	76
Grafica 20 Variación porcentual de las transaminasas post-tratamiento por cohorte intervención	76
Grafica 21 Distribución de la injuria hepática inducida por medicamentos por cohorte intervención	77
Grafica 22 Análisis de correlación entre los valores basales de transaminasas y controles post tratamiento	79

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A Consentimiento informado	89

RESUMEN

La Tuberculosis es una de las 10 causas más importantes de muerte en el mundo, en el 2016, la Organización Mundial de la Salud, estimó incidencia de 1.7 millones de muertes. Los estándares de tratamiento combinado anti TB (anti tuberculoso) consiste en Isoniazida, Rifampicina, pirazinamida y etambutol. La Hepatotoxicidad es uno de los efectos adversos más comunes de manejo con antituberculoso puede variar desde elevaciones asintomáticas de enzimas hepáticas hasta falla hepática fulminante. La injuria hepática inducida por anti- Tuberculosos (DILI En siglas en inglés) ha incrementado la morbilidad y mortalidad. La incidencia se ha reportado de 1% a 60%. Existen estudios con evidencia sólida que muestran un prometedor efecto protector hepático de la Silimarina en los pacientes que reciben tratamiento antituberculoso, por lo cual se propuso este proyecto para establecer herramientas que disminuyan las comorbilidades y costos en este grupo poblacional.

Objetivo: Medir los niveles de transaminasas en pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar que están recibiendo terapia antituberculosa estándar asociadas con el consumo o no consumo de silimarina.

Métodología: estudio observacional, analítico, de cohortes prospectivo en donde se tomaron 50 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de tuberculosis pulmonar que estén recibiendo tratamiento antituberculoso de primera fase quienes decidieron la toma o no de silimarina durante 2 semanas en conjunto con su tratamiento antiTBC Estándar. Se midieron los niveles de transaminasas pre y post exposición del medicamento, así como los pacientes no expuestos se midieron las transaminasas en este mismo tiempo, se midieron adicionalmente variables sociodemográficas, sintomatología IMC y otros medicamentos. Se realizó análisis unitario, bivariado, de asociación con el cálculo del Riesgo Relativo modelos de regresión y análisis de correlación.

Resultados: Se documentaron 50 pacientes, 23 pacientes expuestos a silimarina, 27 no expuestos silimarina, mediana de edad de 46 años, con un rango intercuartílico (RIC) de 32 a 60 años la mayoría fueron pacientes del género masculino (60%), se halló una mediana de 22 kg/m² para el índice de masa corporal, Las ocupaciones más frecuentes fueron el trabajo en el hogar y cesante. 8 pacientes (16%) poseen infección por VIH, los síntomas generales más frecuentes fueron tos, astenia y fiebre, Se evidenció una incidencia de DILI del 56% en la cohorte de control versus un 22% en la cohorte exposición La mediana de AST en la cohorte de no expuestos fue de 68 U/L (RIC 32-117) y de 65 U/L (RIC 36-116) para la ALT, comparado con 25 U/L (RIC 20-50) y 25 U/L (19-49) respectivamente en la cohorte de silimarina.

Conclusiones: El DILI es un fenómeno que se presenta con una alta incidencia general 40%, representando un fenómeno de aumento de los costos y falta de adherencia en los tratamientos antituberculosos, La silimarina es un medicamento que disminuye los niveles de la AST Y ALT de los 30 a los 45 días después del inicio de tratamiento, Los pacientes que reciben terapia antiretroviral, metrotexate representan un grupo de muy alto riesgo para DILI.

Palabras claves. Tuberculosis, Tuberculosis pulmonar, TBC, antituberculoso, transaminasas, injuria hepática por medicamento, DILI, Silimarina, Hepatroprotector.

SUMMARY

Tuberculosis is one of the 10 most important causes of death in the world. In 2016, the World Health Organization estimated an incidence of 1.7 million deaths. The combined anti-TB (anti-tuberculosis) treatment standards consist of Isoniazide, Rifampicin, Pyrazinamide and Ethambutol. Hepatotoxicity is one of the most common adverse effects of antituberculous management can range from asymptomatic elevations of liver enzymes to fulminant liver failure. Antituberculosis-induced liver injury (DILI) has increased morbidity and mortality. The incidence has been reported from 1% to 60%. There are studies with solid evidence that show a promising hepatic protective effect of silymarin in patients receiving tuberculosis treatment, which is why this project was proposed to establish tools that reduce comorbidiades and costs in this population group.

Objective: To measure transaminase levels in patients diagnosed with pulmonary tuberculosis who are receiving standard antituberculous therapy associated with the consumption or non-consumption of silymarin.

Methodology: an observational, analytical, prospective cohort study in which 50 patients older than 18 years with a diagnosis of pulmonary tuberculosis who are receiving first-stage tuberculosis treatment who took or not taking silymarin for 2 weeks in conjunction with their anti-TB treatment were taken Standard. The levels of pre and post exposure transaminase levels of the medication were measured, as well as unexposed patients, transaminase levels were measured at this same time, sociodemographic variables, BMI symptoms and other medications were additionally measured. Unitary, bivariate analysis of association with the calculation of Relative Risk regression models and correlation analysis was performed.

Results: 50 patients were documented, 23 patients exposed to silymarin, 27 not exposed silymarin, median age of 46 years, with an interquartile range (IQR) of 32 to 60 years, the majority were patients of the male gender (60%). found a median of 22 kg / m² for the body mass index. The most frequent occupations were work at home and unemployed. 8 patients (16%) have HIV infection, the most frequent general symptoms were cough, asthenia and fever. A 56% incidence of DILI was found in the control cohort versus 22% in the exposure cohort The median AST in the unexposed cohort was 68 U / L (RIC 32-117) and 65 U / L (RIC 36-116) for ALT, compared with 25 U / L (RIC 20-50) and 25 U / L (19-49) respectively in the silymarin cohort.

Conclusions: DILI is a phenomenon that occurs with a high general incidence of 40%, representing a phenomenon of increased costs and lack of adherence in antituberculosis treatments. Silymarin is a medication that lowers the levels of AST and ALT of 30 to 45 days after the start of treatment, patients receiving antiretroviral therapy, metrotexate represent a very high risk group for DILI.

Key words: Tuberculosis, Pulmonary tuberculosis, TB, antituberculous, transaminases, liver injury by medication, DILI, Silymarin, Hepatoprotective.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una de las 10 principales causas de mortalidad en el mundo y se estima que causó 1,6 millones de muertes en el 2017, de las cuales más de 300 mil ocurrieron en personas afectadas por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)¹ En Colombia se reportaron 14.480 casos de tuberculosis en el año 2017 y 14.061 en el 2018, lo cual representó una incidencia de 26,7 y 24,9 por 100.000 habitantes.¹ respectivamente, correspondiendo en un 60% de los casos a personas en edades entre los 20 y 54 años¹ la tasa de mortalidad por tuberculosis se mantiene en 2,2 por 100.000 habitantes².

Colombia trazó el Plan Estratégico Hacia el Fin de la Tuberculosis, 2016-2025 con ello contribuir a la metas de los Objetivos de Desarrollo Sostenible para poner fin a la epidemia global de tuberculosis en el 2030 acoplado a las recomendaciones internacionales de la Organización Mundial de la Salud en pro al control de la tuberculosis en el país, por lo cual todos los esfuerzos de investigación realizados con el objetivo de implementar estrategias más eficientes para el tratamiento y disminuir los efectos adversos son necesarios para lograr la el control de esta enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes¹².

1. JUSTIFICACIÓN

La tuberculosis (TB) es uno de los principales amenazas a la salud en los últimos años en conjunto con el aumento del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la resistencia asociada a de *Mycobacterium tuberculosis* ha requerido regimenes de tratamiento estrictos y supervisados.² Los medicamentos comúnmente utilizados en el esquema de tratamiento antituberculoso en Colombia son la isoniazida (INH), la rifampicina (RIF), pirazinamida (PZA) y El etambutol dentro de los cuales están inmersos entre los más de 1100 medicamentos que han demostrado estar asociados con Injuria hepática por medicamento (DILI).

Los efectos adversos de estos medicamentos varían de leves a severos y son relacionado con factores como la dosis, la edad, el estado nutricional, la coinfección por VIH, alcoholismo y insuficiencia hepática. La lesión hepática inducida por fármacos (DILI) es una de las principales preocupaciones de este tratamiento, la mayoría de los fármacos antimicrobianos están asociados con hepatotoxicidad la cual ha sido bien estudiado en modelos animales y también en sujetos humanos.³

Factores de Riesgo como ser mujer, mayor a 60 años, VIH, enfermedad hepática preexistente, polimorfismo genético en N-acetiltransferasa 2 (NAT2) que establece una suceptibilidad a hepatotoxicidad por medicamentos³.

La necesidad de disminuir la injuria hepática por medicamentos ha abierto la puerta a nuevas investigaciones para encontrar un medicamento que disminuya éstos efectos adversos y así mejorar la adherencia disminuyendo las comorbilidades conjuntas a el tratamiento antituberculoso.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis continúa siendo un serio problema de salud pública mundial, una de las principales causas de morbi-mortalidad y de sufrimiento en especial en los países en vía de desarrollo. Es por eso que siempre debe estar dentro de las políticas de salud pública en cuanto a prevención, diagnóstico temprano y tratamiento oportuno para lograr un control de la enfermedad, que a la fecha y pese a todos los esfuerzos mundiales no se ha logrado conseguir.

Colombia y nuestro departamento no deben ser ajenos a esta problemática, pues la tuberculosis aún es una patología endémica, de obligatoria notificación con tasas de incidencia y prevalencia no despreciables por lo cual requiere todos los esfuerzos para tratar de lograr el control de la enfermedad con los menores efectos adversos.

Desde la investigación podemos contribuir para encontrar un punto de equilibrio junto con manejos complementarios que mejoren los resultados y disminuyan los riesgos de los tratamientos con los que contamos actualmente.

Por esta razón se considero necesario plantear la siguiente pregunta de investigación.

¿Logra la silimarina impedir la elevación en los niveles de transaminasas en los pacientes que reciben tratamiento antituberculoso durante el año 2019 en el Departamento del Huila?

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Medir los niveles de transaminasas en pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar que están recibiendo terapia antituberculosa estándar asociadas con el consumo o no consumo de silimarina.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Identificar las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar que están recibiendo tratamiento antituberculoso.

Establecer la incidencia de DILI en la población estudiada.

Determinar la posible relación de injuria hepática con el consumo de otros medicamentos o factores asociados como el tratamiento antiretroviral.

Identificar los efectos adversos más importantes relacionado con el consumo de silimarina en los pacientes que están recibiendo terapia antituberculosa.

Identificar la sintomatología más frecuente en pacientes que reciben tratamiento antituberculoso estándar.

4. ANTECEDENTES

La Tuberculosis es una de las enfermedades de salud pública más predominante y epidémica que ha requerido incluirse dentro de las políticas de gobierno mundial, el tratamiento cambiando de intervención de tratamiento antituberculoso con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol ha sido la terapia estándar en el país de primera línea en donde se han reportado tasas de éxito de 83% a nivel mundial⁵.

Como ha sido ampliamente documentado se estima que alrededor de 1100 medicamentos o agentes herbales tienen la capacidad de producir injuria hepática por medicamento (*DILI en siglas en inglés*), la cual se puede presentar en varias formas ya sea como enfermedad aguda y crónica hepática, aunque en la mayoría de los casos es auto limitada el 10% de los casos son fatales o requiere trasplante hepático posterior a los primeros 6 meses de DILI⁵.

En 1968, la Organización mundial de la salud, inició el Programa Internacional de Monitoria de medicamentos (*PDIM en sus siglas en inglés*) en donde participaron inicialmente 10 países de Europa y Norte América posteriormente extendiéndose a más de 80 países alrededor del mundo. Factores de riesgo ambientales intrínsecos como ritmo circadiano, microbiota intestinal, extrínsecos: consumo de alcohol, variaciones geográficas, tabaquismo y polución aumentan el riesgo de esta entidad⁶.

Los medicamentos antituberculosos están dentro de este grupo de medicamentos, 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 que un 4,9% de alteraciones en el perfil hepático, 2,4% de toxicidad hepática y 0,8% de falla hepática fulminante⁶.

En Portugal, se realizó un estudio retrospectivo durante 10 años (2004 y 2013) sobre incidencia y factores de riesgo de hepatotoxicidad relacionada con medicamentos antituberculosis de primera línea, estudio de 764 pacientes el 55% hombres, edad media de 50.8 años con elevación de transaminasas en 52.5% de los cuales el 29.5% presentó síntomas atribuidos a este evento. El medicamento que más se relaciono con hepatotoxicidad fue H (isoniacida) solo o combinada con otro antituberculoso⁷.

Un estudio retrospectivo realizado en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín dentro de los años 2005 - 2007, en donde se revisaron 224 historias clínicas se encontró una incidencia de hepatotoxicidad de 21%, donde el principal factor de riesgo para el desarrollo de la hepatotoxicidad fue la infección por VIH⁷.

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de tuberculosis en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo durante el periodo 2014 al 2018 en donde se incluyeron 84 Pacientes en los cuales se documentó la elevación de las transaminasas así: en el 32,14% de los paciente hicieron elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) y el 28,57% la aspartato aminotranferasa (AST), adicionalmente se documentó una relación directa en los pacientes diagnosticados con VIH, de los cuales 75% presento alteraciones del perfil hepatico posterior a la administración del tratamiento.

En el Hospital Centro Médico Naval de Mexico se realizó estudio en el año 2015 donde la prevalencia de hipertransaminasemia inducida por fármacos antiTB encontrada fue del 30% de la población estudiada⁴.

Todo lo anterior ha generado la búsqueda de medicaemntos o intervenciones que disminuyan estos efectos adversos por lo cual se han utilizado agentes descritos como hepatoprotectores como la Silimarina, Lawsona, antioxidantes como la vitamina C, N acetilcisteina, S adenosina Metionina y el ácido ursodeoxicolico los cuales han sido reportados. En estudios como posibles candidatos para el manejo de DILI sin embargo aún no se han implementado en las guías de manejo local ni nacional asociado a la persistente necesidad de seguir utilizando el tratamiento antituberculos para el control de la enfermedad^{10 11 15 22}.

A la fecha no se cuentan con estudios en el país que logren demostrar impedir la elevación de las transaminasas o la injuria hepática relacionada con el tratamiento antituberculoso por lo cual surge la necesidad de establecer nuestro estudio.

5. MARCO TEORICO

La tuberculosis (TB) es una gran amenaza para la salud mundial y es una de las 10 principales causas de muerte. En 2016, la salud mundial La Organización (OMS) estimó que había 10.4 millones casos de TB incidentes y 1.7 millones de muertes^{1,2,9,10,12}.

El régimen estandar de tratamiento combinado de medicamentos antituberculosos consiste en isoniazida (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida (PZA) y etambutol (EMB).

La tuberculosis es una enfermedad infecto-contagiosa causada por el *Mycobacterium tuberculosis complex* y caracterizada por inflamación granulomatosa necrotizante predominantemente pulmón (85%) de los casos, aunque casi cualquier sitio fuera del mismo puede ser comprometido. Se describe desde hace más de 70.000 años acompañando la migración de los humanos desde el África⁸; con mortalidad reportada tan alta como el 70% para las personas que tiene una baciloscopia positiva⁷. Esta enfermedad ha matado a 1 billón de personas en los últimos dos siglos^{7,8} y está dentro de las 10 principales causas de muerte en el mundo, estando dentro de los principales objetivos del milenio y de la siguiente década para su control a nivel mundial.^{2,3,7,9,12}.

5.1 EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la incidencia ha declinado lentamente en los últimos 15 años a una tasa de 1.5% por año la carga de la enfermedad es sustancial. En el año 2013, fueron reportados 9 millones de casos nuevos de tuberculosis (126 casos por 100.000) de los cuales el 60% de los casos se concentraron en países de alta carga de la enfermedad. Sin embargo, se estima que la tasa de detección de casos solo corresponde al 64% del total y de manera preocupante 3.3 millones de casos fueron no diagnosticados o no reportados. En contraste la mortalidad ha declinado sustancialmente en los últimos 20 años de 30 casos por 100.000 a 16 casos por 100.000 personas para el 2013.^{1,4,5,7,9} Para este mismo año, cerca de 1.1 millones de personas se estimó tenían coinfección VIH (virus de inmunodeficiencia humana)-Tuberculosis, de los cuales el 80% de los casos ocurrieron en África; las muertes de tuberculosis asociadas a VIH sumaron el 25% del total del número de muertes asociadas a tuberculosis. En el 2013, 480.000 nuevos casos de tuberculosis multi-drogo resistente se estimó ocurrieron a nivel mundial con aproximadamente 210.000 muertes relacionadas.

De acuerdo a datos de la organización mundial de la salud en su informe mundial sobre la tuberculosis del año 2016, para el año 2015 se reportó una incidencia de TB de 10.4 millones de los cuales 11% representaban pacientes con VIH. El 60% de los casos se dio en India, Indonesia, China, Nigeria, Pakistán y Sudáfrica. El número estimado de nuevos casos multirresistentes fue de 480000 y el número de muertes fue de 1.4 millones. Con este panorama, la tuberculosis continúa siendo una de las diez principales causas mundiales de muerte en 2015⁵

Según datos de la Secretaria de Salud del Huila para el 2018 se reportaron un total de 316 casos y para el 2019 hasta noviembre se han reportado 303 casos en el departamento del Huila.

Los factores de riesgo claves asociados con tuberculosis incluyen: la pobreza y sobre-población, desnutrición, abuso de alcohol, la infección por VIH, la silicosis, la enfermedad renal con necesidad de diálisis, cambios fibro-apicales en la radiografía, la diabetes, el tabaquismo y la terapia inmunosupresora.^{5,7,8, 22, 33} Sin embargo, el riesgo atribuible el cual varía de acuerdo a la carga global del factor de riesgo asociado se ha estimado de la siguiente manera: VIH (11%), tabaquismo (15.8%), diabetes (7.5%), alcoholismo (9.8%), desnutrición (26.9%), polución del aire (22.2)³⁶. Estos datos tienen implicaciones obvias en salud pública y ponen a la luz la necesidad de integración de los servicios de comunitarios y no comunitarios.^{24,25} Estudios de modelos pese a sus grandes limitaciones, sugieren que la eliminación de la tuberculosis es solo probable que se logre para el año 2050 si las intervenciones diagnósticas y terapéuticas (detección temprana de casos y altas tasa de curación) son combinadas con estrategias preventivas (vacunas y tratamiento de tuberculosis latente los 2 billones de personas reservorios en pacientes de países alta y baja carga^{18,22,24,38}.

Hepatotoxicidad, una de las reacciones adversas comunes de medicamentos antituberculosos, varía de elevación asintomática del hígado enzimas para insuficiencia hepática fulminante. La lesión hepática inducida por drogas Anti-TB (DILI anti-TB) conduce a una mayor morbilidad y mortalidad. Por lo tanto, puede resultar en la retirada del tratamiento, interrupción y sustitución de drogas, ajuste del régimen de dosificación, incumplimiento y resistencia a los medicamentos. El general se ha informado que la incidencia de DILI anti-TB es de 5% a 33%, dependiendo de la definición de DILI y la población investigada^{9,10,11}.

5.2 INJURIA HEPÁTICA POR MEDICAMENTOS (DILI)

El hígado no es solo el importante metabolismo, el suministro de energía, y órgano de regulación inmune del cuerpo humano sino también el principal órgano del metabolismo de las drogas. Ciertos productos químicos o agentes medicinales pueden dañar este órgano y por lo tanto causan hepatotoxicidad^{6,11,14, 15,19}.

La Injuria Hepática por fármacos/ medicamentos (DILI) o también llamada hepatitis por fármacos es la inflamación (inesperada) de las células hepáticas causado por medicamentos, ya sea el medicamento en sí o su metabolismo durante el curso del tratamiento.

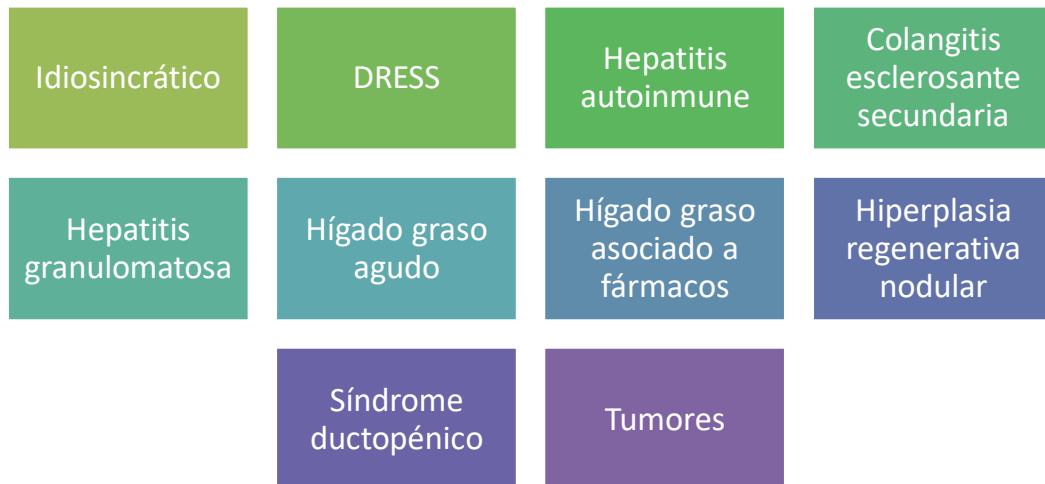
Existe la toxicidad hepática endógena e idiosincrásica que en su mayoría no está relacionado con la dosis del medicamento y puede presentarse en un número de personas sensibles.

Debido al aumento de dosis y el reciente desarrollo de nuevas drogas, ha existido una tendencia creciente de DILI. En China, DILI representa 1–5% de enfermedad hepática, del cual el 10% de la hepatitis aguda, sin embargo, debido a la complejidad de las manifestaciones clínicas de la hepatitis por medicamento y la falta de especificidad de exámenes paraclínicos, sigue siendo un desafío clínico significativo para el diagnóstico oportuno de DILI^{11,14, 15, 19}.

Según la clasificación geográfica se han documentado importantes diferencias entre naciones, es así como naciones africanas han reportado mayor ocurrencia de DILI en población joven (18 – 44 años) comparado con el resto del mundo Se puede clasificar así^{11,12,16,18,18}:

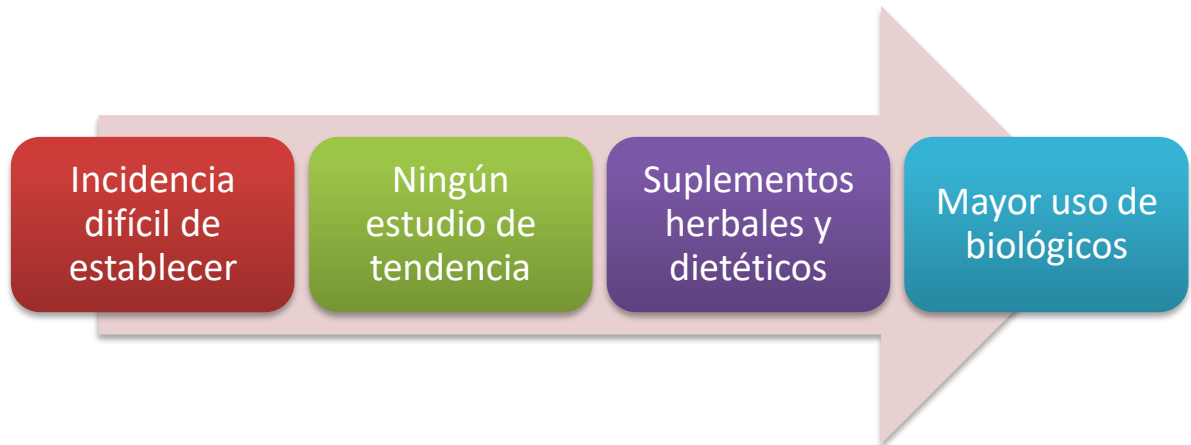


5.2.1 Fenotipos



Fuente: Andrade, Raul. Drug-induced liver injury. Nature reviews Dis Primers. 2019 Aug 22;5(1):58. doi: 10.1038/s41572-019-0105-0.

5.2.2 Epidemiología



Determinar la verdadera incidencia de DILI es difícil. A pesar de el aumento de la conciencia de la hepatotoxicidad y la disponibilidad de alternativas menos tóxicas, las frecuencias absolutas de las reacciones no parecen disminuir, de acuerdo con el creciente número de agentes farmacológicos disponibles. Una gran proporción de DILI ocurre de manera impredecible, en donde a pesar de que se ha usado la dosis recomendada la reacción aparece, esto se define como un evento idiosincrásico que, como consecuencia, la prevalencia e incidencia de la mayoría de los efectos adversos de las drogas, como DILI, todavía siguen siendo parcialmente conocidas.

Los ensayos clínicos producen información confiable sobre el desarrollo de nuevas moléculas, así como alteración de la bioquímica hepática y DILI sin embargo, tales ensayos generalmente incluyen un número limitado de pacientes y, por lo tanto, tienen poca potencia para detectar efectos adversos raros, como hepatotoxicidad idiosincrásica. Por consiguiente, la mayoría de los datos provienen de estudios retrospectivos, de bases de datos de centros de farmacovigilancia y / o empresas farmacéuticas, debido a la naturaleza retrospectiva de estos estudios, está claro que muchos los eventos se pasan por alto o se ignoran y lo que se detecta puede ser sólo "la punta del Iceberg"^{11,13,20,23,30}.

Los estudios sobre la etiología de DILI demostraron generalmente los medicamentos convencionales son las causas más comunes de DILI, en Estados Unidos, Europa y Japón mientras que los productos herbales y los suplementos dietéticos son los principales agentes causantes de DILI en Asia.

Datos farmacoepidemiológicos importantes sobre DILI han sido obtenidos de la base de datos de *General Practice Research database* (GPRD) en Inglaterra. Existen estudios tempranos de casos y controles o cohortes con antibióticos como flucloxacilina, eritromicina, amoxicilina, amoxicilina-clavulanato y trimetoprim sulfametoxazol dentro de los más comúnmente implicados.

Un estudio posterior de la misma fuente encontró la más fuerte asociación con hepatotoxicidad por clorpromazina, amoxicilina- ácido clavulánico, flucloxacilina, macrólidos, sulfasalazina, azatioprina, diclofenaco y anticonvulsivantes, con las tasas de incidencia más altas de clorpromazina, azatioprina y sulfasalazina (aproximadamente 1 por cada 1,000)^{11,12, 25,26,33}.

Un estudio suizo de farmacoepidemiología en pacientes hospitalizados encontró que la prevalencia de DILI al ingreso hospitalario se estimó en 0.7% y la incidencia general de DILI durante la hospitalización fue de 1.4%, encontrando como dato interesante que la lesión hepática no se mencionó en el diagnóstico de alta en el 68% de los casos^{29,32,34,36}.

La incidencia estimada de DILI en estudios retrospectivos ha sido demostrada ser mucho más bajo que en estudios prospectivos. Estudios de GPRD describen tasa de incidencia de DILI de 2.3 a 2.4 casos por 100,000 habitantes y año, siendo mucho más bajo que las tasas de incidencia de DILI en estudios prospectivos, lo cual sugiere un subregistro de DILI.

Un estudio retrospectivo de Suecia en 784 pacientes durante un largo período (1970-2004) analizó el pronóstico en pacientes con DILI e ictericia concomitante. Este estudio junto con los resultados de un registro español prospectivo de DILI fueron los primeros estudios en validar y confirmar la llamada ley de Hy¹¹.

5.2.3 Estudios prospectivos. Pocos estudios prospectivos DILI se han llevado a cabo hasta la fecha, con 3 estudios de Francia, Islandia y EE. UU. El estudio prospectivo de DILI en Francia demostró que la incidencia de DILI fue de 13,9 casos por 100.000 habitantes, llamando la atención que fue al menos 16 veces más frecuente que lo obtenido a través de informes espontáneos durante el mismo período de tiempo. Un estudio prospectivo en Islandia de DILI durante un estudio de 2 años mostró que la tasa de incidencia de DILI fue algo mayor de lo informado de Francia, con 19 casos nuevos por cada 100,000 habitantes anualmente. El estudio islandés pudo evaluar el riesgo cuantitativo de DILI asociado con diferentes medicamentos concluyendo que la amoxicilina-clavulanato fue el medicamento más comúnmente implicado, adicionalmente encontrando que el riesgo de DILI era solo

1 en 2,300 pacientes^{6,7,9, 11,18, 19.}

Un estudio estadounidense en Delaware encontró una menor incidencia de DILI, mostrando 2.7 casos por 100,000 habitantes, sin embargo el valor de corte para ALT en pacientes con sospecha de DILI fue mayor (> 5 veces el límite superior de la normalidad [ULN] en 2 ocasiones separadas) que en los estudios prospectivos anteriores (> 2 ULN y 3 ULN), lo que podría explicar en parte la menor incidencia, adicionalmente se consideró que el resultado pudo obedecer a la vigilancia clínica limitada por lo cual se planteó que la incidencia real de DILI probablemente sería más alta^{9,10,11,19,20,22,24,}

Un estudio prospectivo de DILI realizado en 17 hospitales de referencia en Corea reportó una incidencia de 12 por cada 100.000 personas, llamando la atención que los productos Herbales fueron la causa predominante de esta entidad así como en muchas otras partes de Asia³¹.

Table 3. Most Frequent Causes of Idiosyncratic Prescription Drug–Induced Liver Injury.*

Rank	Agent	Year of FDA Approval	No. (%)†	Major Phenotypes
1	Amoxicillin–clavulanate	1984	91 (10.1)	Cholestatic or mixed hepatitis
2	Isoniazid	1952	48 (5.3)	Acute hepatocellular hepatitis
3	Nitrofurantoin	1953	42 (4.7)	Acute or chronic hepatocellular hepatitis
4	TMP-SMZ	1973	31 (3.4)	Mixed hepatitis
5	Minocycline	1971	28 (3.1)	Acute or chronic hepatocellular hepatitis
6	Cefazolin	1973	20 (2.2)	Cholestatic hepatitis
7	Azithromycin	1991	18 (2.0)	Hepatocellular, mixed, or cholestatic hepatitis
8	Ciprofloxacin	1987	16 (1.8)	Hepatocellular, mixed, or cholestatic hepatitis
9	Levofloxacin	1996	13 (1.4)	Hepatocellular, mixed, or cholestatic hepatitis
10	Diclofenac	1988	12 (1.3)	Acute or chronic hepatocellular hepatitis
11	Phenytoin	1946	12 (1.3)	Hepatocellular or mixed hepatitis
12	Methyldopa	1962	11 (1.2)	Hepatocellular or mixed hepatitis
13	Azathioprine	1968	10 (1.1)	Cholestatic hepatitis

Fuente: Imagen tomada de Hoofnagle, Jay H. Drug-Induced Liver Injury — Types and Phenotypes. N Engl J Med 2019; 381:264-73. DOI: 10.1056/NEJMra1816149.

5.2.4 Registro DILI. Se creó una red cooperativa en España en 1994, con el objetivo de identificar pacientes con DILI dentro del área de captación de los hospitales participantes, 461 casos cumplieron los criterios de evaluación de causalidad de 570 casos presentados. Los antibióticos fue la droga de lesión dominante y el patrón hepatocelular fue el tipo más común de daño hepático, así como que estaba inversamente relacionado con la edad. El fármaco más comúnmente implicado fue amoxicilina-clavulanato^{11,26,27,29}.

Estimaciones de lesión hepática idiosincrática	Factores de riesgo	Tipo de fármaco
<ul style="list-style-type: none"> • 1 caso por 1000 exposiciones (isoniazida) • 1 por 2500 (amoxicilina-clavulanato) • 1 por 10,000 (diclofenaco) • 1 por 20,000 (atorvastatina) • 1 por 50,000 o más (la mayoría de medicamentos) 	<ul style="list-style-type: none"> • No están bien definidos • Probablemente específicos del agente: • Masculino, edad avanzada: amoxi/clav. • Alcoholismo: isoniazida • Ascendencia africana: fenitoína, alopurinol, TMP/sulfa. • Combinaciones: lesión directa 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos • De 25 principales solo 3 introducidos después de 2000 (rosuvastatina, duloxetina, teliromicina) • De los recientes: Antineoplásicos y anticuerpos monoclonales

Fuente: Tomado de Hoofnagle, Jay H. Drug-Induced Liver Injury — Types and Phenotypes. N Engl J Med 2019; 381:264-73. DOI: 10.1056/NEJMra1816149.

La incidencia real de lesión hepática idiosincrática por medicamentos específicos es difícil de definir; las estimaciones incluyen 1 caso por 1000 exposiciones (isoniazida), 1 por 2500 (amoxicilina-clavulanato), 1 por 10,000 (diclofenaco), 1 por 20,000 (atorvastatina) y 1 por 50,000 o más (la mayoría de las drogas).^{6,19,20}. Los factores ambientales y del huésped pueden afectar el riesgo, pero los factores de riesgo no están bien definidos y probablemente son específicos del agente, como el sexo masculino y la edad avanzada para la amoxicilina-clavulanato, alcoholismo para la isoniacida, y ascendencia africana para la fenitoína., alopurinol y trimetoprima-sulfametoxazol. Además, hay poca evidencia de que combinaciones particulares de agentes tengan más probabilidades de provocar una lesión hepática idiosincrática, aunque las combinaciones de hepatotoxinas son factores de riesgo bastante claros para la lesión directa.

Un hallazgo sorprendente es que 9 de las 10 causas principales de daño hepático inducido por fármacos son agentes antimicrobianos, en gran parte

antibióticos. Además, la mayoría de las drogas se han usado ampliamente durante décadas. Entre los 25 agentes más comúnmente implicados, solo 3 se introdujeron después de 2000 (rosuvastatina [2003], duloxetina [2004] y telitromicina [2004])^{16,17,18,21,24,28}. Las razones por las cuales es menos probable que los medicamentos aprobados más recientemente estén implicados en la lesión hepática no están claras, pero pueden reflejar mejoras en el diseño del medicamento, la detección preclínica de efectos tóxicos y un enfoque en agentes con mejores perfiles de seguridad (aquellos que se administran en dosis más bajas, tienen menos probabilidades de afectar el metabolismo hepático, son menos lipofílicos y tienen menos probabilidades de interactuar con otras drogas).^{4,21,29,32,35} Otra posible razón es el mayor escrutinio y criterios para la prueba de seguridad requeridos por la Administración de Drogas y Alimentos.^{20,21,29,30}

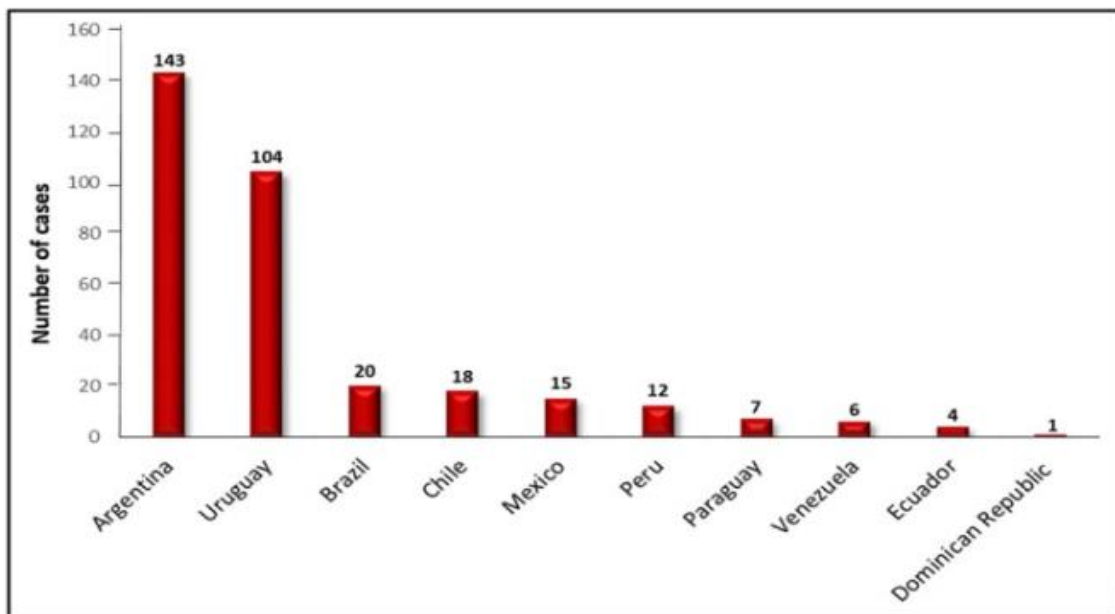
Aunque los agentes recientemente aprobados pueden tener menos efectos hepatotóxicos, muchos siguen siendo motivo de preocupación. Cabe destacar la quinasa y otros inhibidores de enzimas dirigidos, más de 50 de los cuales se han introducido en las últimas dos décadas.^{23,27,30} La mayoría son agentes antineoplásicos que causan elevaciones transitorias en los niveles de enzimas séricas en una proporción considerable de pacientes y, más raramente, causan daño hepático icterico y clínicamente aparente (p. Ej., Imatinib, nilotinib, bortezumib, pazopanib y ribociclib)¹¹ También son notables los anticuerpos monoclonales, más de 70 de los cuales ahora están disponibles. Aunque estos agentes se usan con frecuencia para la quimioterapia contra el cáncer, su uso se ha expandido para abarcar el tratamiento de afecciones no malignas como enfermedades autoinmunes, migrañas e hipercolesterolemia, así como el tratamiento después del trasplante de órganos.^{22,25} La mayoría de los anticuerpos monoclonales no causan daño hepático, con la excepción de aquellos con acciones inmunomoduladoras.

5.2.5 Registro de Latin DILI. La red latinoamericana DILI (LATINDILIN) es un proceso continuo estudio prospectivo y es probable que conduzca a contribuciones importantes al campo de DILI en el futuro, se ha informado los antibióticos / antituberculosos (anti-TBC) son los agentes causantes más destacados de DILI^{23,27,29}.

La creación de registros prospectivos de DILI, que permiten la caracterización de casos con un seguimiento suficiente para determinar los resultados, se convierte en una herramienta muy valiosa para estudiar la epidemiología, la presentación fenotípica y los factores de riesgo relacionados con los principales fármacos o hierbas culpables. y suplementos dietéticos en la práctica clínica. Los datos sobre pacientes con DILI en América Latina han sido históricamente escasos, generalmente provenientes de informes de casos o pequeñas series de pacientes porque no había una estructura específica que pudiera permitir abordar

estos desafíos científicos de manera eficiente y colaborativa. Este proyecto fue apoyado por la Universidad de Málaga y el Registro Español DILI, creado en 1994, que ya había exhibido una amplia experiencia en el campo de la hepatotoxicidad. LATINDILIN se creó en 2011 para identificar prospectivamente casos de DILI y construir una colección de muestras biológicas para estudiar más a fondo los mecanismos subyacentes de DILI, y desde el principio, se unió a los consorcios DILI existentes en un esfuerzo por identificar marcadores genéticos de susceptibilidad.^{7, 8,14,20,24}

Grafica 1. Registro de latin DILI.



Fuente: Tomado de Bessone, Fernando. When the Creation of a Consortium Provides Useful Answers: Experience of The Latin American DILI Network (LATINDILIN). *Clinical liver disease*, vol 13. N°2, Feb 2019. doi: 10.1002/cld.778

5.3 COMPARACIÓN DE LA DEMOGRAFÍA Y LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS CASOS DE DILI CON UN SOLO EPISODIO INCLUIDO EN LATINDILIN Y EL REGISTRO ESPAÑOL DE DILI

Tipo hepatocelular de la lesión se observó en el 60% de los casos, mientras que el daño hepático colestásica se documentó en 25%.^{18,19,20} La comparación de los parámetros demográficos y clínicos con los datos obtenidos de los casos incluidos en el Registro DILI español mostró un predominio significativo del sexo femenino,

una mayor duración de la terapia y un mayor tiempo de aparición de síntomas en el registro latinoamericano.

Estas diferencias pueden explicarse por cambios en los hábitos de prescripción entre los continentes. Como ejemplo, el DILI inducido por nitrofurantoína mostró más prevalencia en América Latina en comparación con la red española, probablemente relacionado con una prescripción de profilaxis a largo plazo (meses a años) de infecciones urinarias recurrentes comúnmente indicadas en países latinoamericanos, a diferencia de España donde la nitrofurantoína se prescribe solo por períodos cortos que no excedan las 2 semanas.^{30,32,33,37.}

Agent	LATINDILI Network (N = 311)	Spanish DILI Registry (N = 878)	Chalasani et al. (2015) ¹⁰ (DILI Network) (N = 899)	Devarbhavi et al. ¹¹ (India) (N = 313)
Amoxicillin-clavulanate	41	202	91	3
Nitrofurantoin	19	2	42	—
Diclofenac	18	16	12	1
RIP + INH + PIZ	12	28	—*	181 [†]
Nimesulide	12	9	— [‡]	2
Ibuprofen	9	27	1	2
Cyproterone	9	3	—	—
Carbamazepine	8	8	4	9
Methyldopa	6	0	11	0
Atorvastatin	5	18	8	5

*Rifampicin (RIP), isoniazid (INH), and pyrazinamide (PIZ) are taken together. Forty-eight cases were adjudicated to INH, two cases were adjudicated to RIP, and two were adjudicated to PIZ in the DILI Network.

[†]Described as antituberculous drugs and consist of RIP + INH + PIZ + ethambutol.

[‡]Nimesulide is not marketed in the United States.

Fuente: Tomado de Bessone, Fernando. When the Creation of a Consortium Provides Useful Answers: Experience of The Latin American DILI Network (LATINDILIN). *Clinical liver disease*, vol 13. N°2, Feb 2019. doi: 10.1002/cld.778

5.4 LOS 10 PRINCIPALES AGENTES INDIVIDUALES QUE CAUSAN DILI EN LA RED LATINDILI COMPARACIONES ENTRE EL REGISTRO DILI ESPAÑOL, LA RED DILI Y LA COHORTE INDIA DILI PUBLICADA

Hubo diferencias notables entre los grupos farmacológicos de medicamentos entre los registros. Los antiinfecciosos (32%), los agentes musculoesqueléticos (14%), los

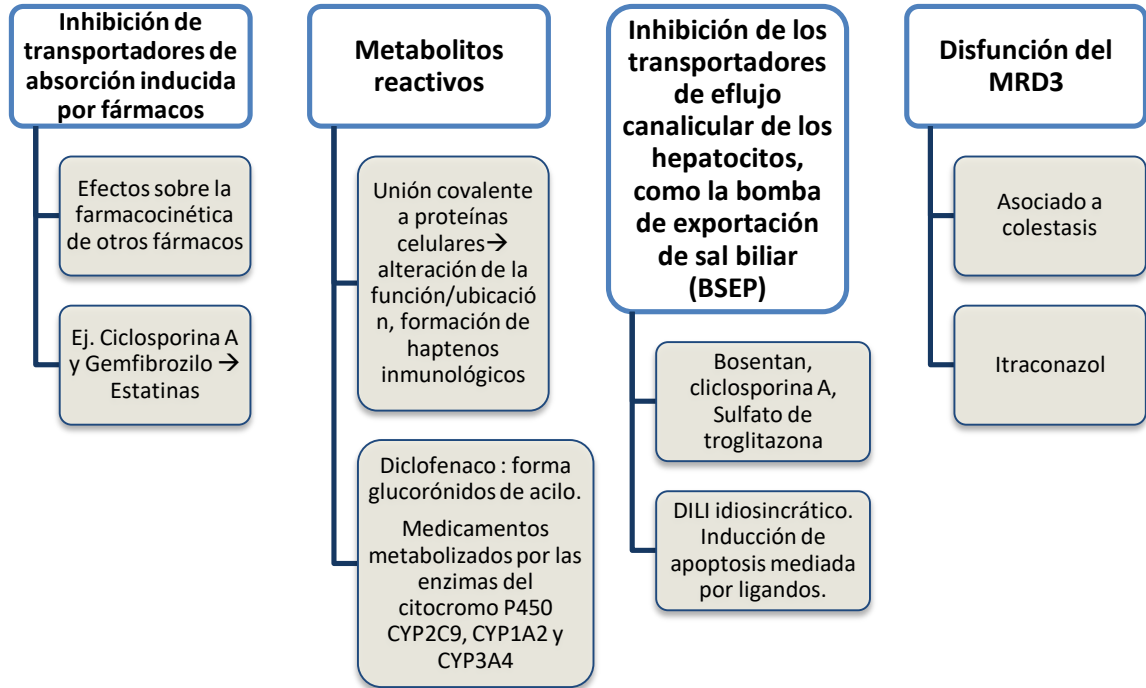
antineoplásicos (8,6%), las hormonas sexuales (8,2%) y los fármacos del sistema nervioso central (8,2%) fueron los grupos terapéuticos más comúnmente involucrados en LATINDILIN, mientras que en El Registro DILI español, antiinfecciosos (38%), fármacos del sistema nervioso central (13%), agentes musculoesqueléticos (11%) y fármacos cardiovasculares (10%) fueron los más representados¹¹.

La amoxicilina clavulanato ocupó el primer lugar en los registros de LATINDILIN, DILI español y DILI Network, mientras que los fármacos antituberculosos fueron los agentes culpables más prevalentes en la red de India. También había diferencias notables entre la lista de los principales medicamentos culpable DILI a través de los diferentes registros que podrían ser explicados por las diferencias en la prevalencia de la enfermedad y los patrones de uso de drogas^{10, 13, 18,24}.

El segundo logro es que mediante el establecimiento de procedimientos estandarizados de recolección de datos prospectivos y el intercambio de muestras, este registro ha permitido delinear el perfil distintivo de hepatotoxicidad en América Latina causada por medicamentos específicos o suplementos herbales y dietéticos utilizados principalmente en este continente, por ejemplo , la primera descripción del daño hepático inmunológico severo inducido por acetato de ciproterona, el análisis del riesgo de DILI inducido por coxibs en la práctica clínica o la compilación de una de las series más grandes de hepatotoxicidad por nitrofurantoína²².

Además, LATINDILIN, junto con el Registro DILI español, ha contribuido a desarrollar una comprensión de la hepatotoxicidad de un fármaco, identificando un fenotipo colestásico asociado con daño renal en pacientes que toman esteroides anabólicos de forma ilícita¹¹.

Un total de 110 de 311 (36%) de los casos incluidos en el registro LATINDILIN cumplido los nuevos requisitos de la ley Hy, propusieron una definición mejorada de la ley de Hy (ley de nHy) y un algoritmo compuesto para la predicción temprana de la insuficiencia hepática aguda inducida por fármacos¹¹.



Fuente: Tomado de Andrade, Raul. Drug-induced liver injury. Nature reviews Dis Primers. 2019 Aug 22;5(1):58. doi: 10.1038/s41572-019-0105-0.

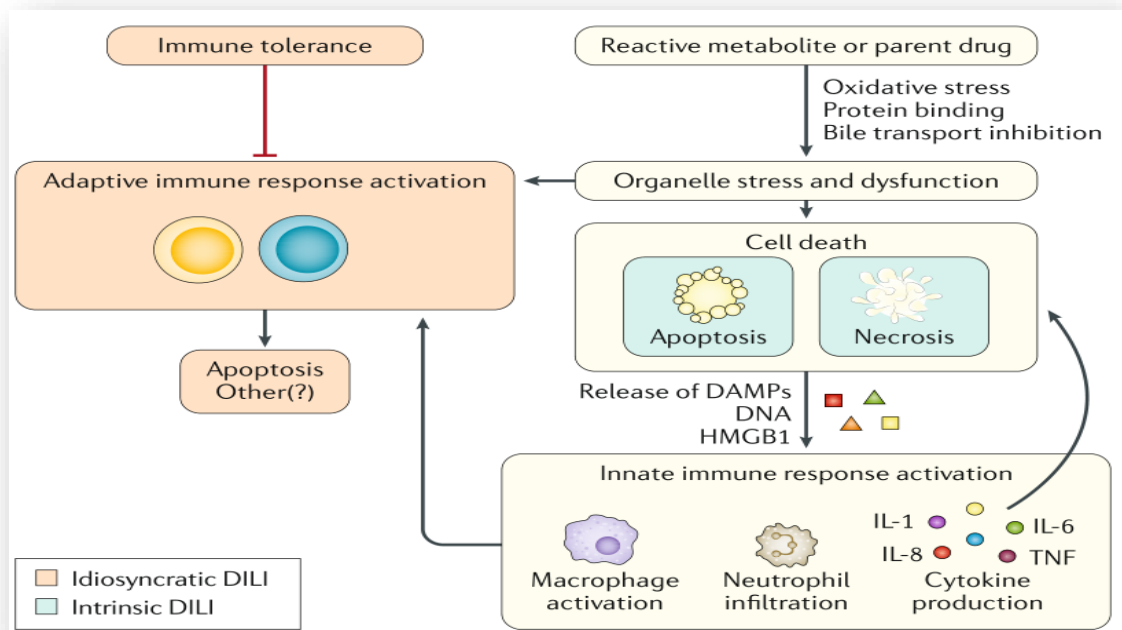
5.4.1 Sustratos hepatotóxicos y metabolismo. Los hepatocitos humanos expresan los transportadores OATP1B1 (codificado por SLCO1B1), OATP1B3 (codificado por SLCO1B3) y OATP2B1 (codificado por SLCO2B1). La principal consecuencia de la inhibición inducida por fármacos de un transportador de absorción es el efecto sobre la farmacocinética de otros fármacos que son absorbidos por el mismo transportador, cuyos niveles plasmáticos pueden aumentar debido al retraso en el aclaramiento hepático. Varios inhibidores de la tirosina quinasa (TKI, que son pequeñas moléculas utilizadas para tratar diversas formas de cáncer) confieren un riesgo de hepatotoxicidad¹¹.

Un posible mecanismo de DILI es la formación de metabolitos reactivos durante las reacciones de fase I y II. De hecho, la unión covalente de los metabolitos reactivos a las proteínas celulares puede conducir a la alteración de la función o ubicación de la proteína diana, o a la formación de haptenos inmunogénicos, que pueden desencadenar una respuesta inmune (Figura. 1). Por ejemplo, el diclofenaco de los AINE puede causar hepatotoxicidad grave y se ha demostrado que forma quinonas iminas reactivas y glucurónidos de acilo durante el metabolismo de fase I. Otro posible mecanismo de DILI es la inhibición de la bomba de exportación de sales

biliares (BSEP, codificada por ABCB11), que conduce a un aumento de las concentraciones intracelulares de sales biliares que pueden dañar las mitocondrias, lo que lleva a la citotoxicidad y a la lesión hepática.^{10,11,12,16,18,20}

Alguna evidencia sugiere que las drogas que inhiben BSEP son potencialmente más propensas a causar DILI idiosincrásico que las drogas que no inhiben BSEP. Este hallazgo ha llevado a la hipótesis de que la retención de ácidos biliares en los hepatocitos puede inducir estrés celular. Además, los ácidos biliares pueden inducir apoptosis de hepatocitos a través del aumento de la membrana plasmática dirigida a los receptores de muerte, lo que puede causar apoptosis a través de la activación independiente del ligando o mecanismos dependientes del ligando (mediados por el factor de necrosis tumoral (TNF), FasL y TRAIL). Como los metabolitos de fármacos aniónicos conjugados son sustratos de la proteína 2 asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MRP2), las variantes genéticas de este transportador se han asociado con DILI.

La disfunción del producto génico de resistencia a múltiples fármacos 3 (MDR3, codificado por ABCB4), que transloca la fosfatidilcolina desde la valva interna a la externa de la bicapa lipídica, está asociada con varias formas de colestasis. Los fosfolípidos son un componente lipídico esencial de la bilis que solubiliza el colesterol en fosfolípidos - vesículas de colesterol. Además, se cree que los fosfolípidos protegen los colangiocitos de los ácidos biliares manteniéndolos en micelas, y se cree que los ácidos biliares "desnudos" dañan los colangiocitos y causan lesiones colestáticas o mixtas.^{24,25,27}



Fuente: Imágen tomada de Andrade, Raul. Drug-induced liver injury. Nature reviews Dis Primers. 2019 Aug 22;5(1):58. doi: 10.1038/s41572-019-0105-0.

5.4.2 Mecanismos moleculares de DILI idiosincráticos e intrínsecos. La lesión hepática inducida por fármacos (DILI) es causada con mayor frecuencia por fármacos lipofílicos, que se convierten en metabolitos reactivos que tienen el potencial de unirse covalentemente a las proteínas, lo que lleva al estrés de los orgánulos celulares. El metabolito reactivo podría atacar las proteínas mitocondriales o del retículo endoplásmico (ER) e inducir estrés mitocondrial o ER, lo que promueve respuestas adaptativas específicas de orgánulos para aumentar las proteínas de chaperona que protegen contra el plegamiento incorrecto en los orgánulos o la respuesta antioxidante a través de programas reguladores de genes activados por factores de transcripción activados por redox (como Nrf2).^{10,11,12} Cuando las respuestas adaptativas son inadecuadas, la muerte de los hepatocitos ocurre mediada por el colapso de la función mitocondrial (poro de transición de la membrana mitocondrial) y la necrosis, o por la activación de vías reguladas de muerte celular. Las vías reguladas de muerte celular implican la permeabilización de la membrana mitocondrial externa debido a la activación de proteínas formadoras de poros como Bax, Bak y Bid, lo que lleva a la liberación de citocromo c, activación de caspasa y apoptosis^{14, 17}.

Otros mecanismos programados de necrosis celular podrían, en teoría, contribuir a DILI, como la necroptosis o la piroptosis, que permeabilizan la membrana celular o

la ferroptosis, pero no se han demostrado. El estrés de los orgánulos puede liberar patrones moleculares asociados al daño (DAMP), como la proteína de la caja 1 del grupo de alta movilidad (HMGB1) o el ADN, que activan los receptores tipo Toll y conducen a la liberación de citocinas o quimiocinas proinflamatorias. La respuesta inflamatoria que amplifica la muerte celular en DILI intrínseco, dependiendo de la agudeza y la gravedad de la lesión, puede promover la resolución. Por el contrario, la respuesta inmune innata podría proporcionar señales de peligro para amplificar la inmunidad adaptativa en DILI idiosincrásico.^{13, 18,19} La clave es que los polimorfismos en HLA (que codifican las principales proteínas del complejo de histocompatibilidad (MHC)), que favorecen la presentación de péptidos aducidos por fármacos, pueden estar restringidos por HLA, por lo que las personas que portan la variante HLA son principalmente susceptibles a desarrollar una respuesta inmune adaptativa, típicamente conduce a una respuesta de células T dirigida a los hepatocitos y generalmente involucra a las células T CD8 citotóxicas que se dirigen al fármaco peptídico expuesto en las moléculas de MHC de clase I en los hepatocitos.

Sin embargo, este proceso a veces puede conducir a citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Se propone que la mayoría de los pacientes que tienen una predisposición genética al HLA no experimenten lesiones significativas porque la mayoría desarrolla tolerancia inmune. Por lo tanto, se especula que la progresión a DILI manifiesto se debe a una alteración de la tolerancia inmune^{20,21,22}.

El mecanismo de anti-TB DILI sigue sin estar claro. INH causa DILI a través de diversos mecanismos, es decir, por las vías de metabolitos tóxicos, aumento del estrés oxidativo, generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y peroxidación lipídica RIF, un inductor de enzimas metabólicas de fármacos, desencadenantes hiperbilirrubinemia no conjugada. Estudios previos informaron que ciertas drogas a base de hierbas, fitoquímicos y alimentos los suplementos pueden prevenir y reducir la hepatotoxicidad de fármacos antituberculosos^{17,18,25}.

5.4.3 Principales efectos adversos descritos de tratamiento antituberculoso^{6,11}:

ISONIAZIDA: Hepatitis, neuropatía periférica, psicosis. - Interacción consumo de anticoagulantes orales, carbamazepina, atosuximida, consumo de alcohol, administra en conjunto con rifampicina (aumenta la hepatotoxicidad) si se administra junto a hidróxido de aluminio altera la absorción.

RIFAMPICINA: Hepatitis, colestasis, intolerancia digestiva, fiebre.

PIRAZINAMIDA: Hepatitis, trastorno gastrointestinales, artralgia, fotosensibilidad.

ETAMBUTOL: Neuritis retrobulbar, artralgia, neuropatía periférica.

ESTREPTOMICINA: toxicidad auditiva, vestibular y renal. Bloqueo neuromuscular, citopenias.

Los siguientes son Lineamientos Guía Nacional de Tuberculosis 2019 que deben cumplirse a nivel nacional¹¹:

Siempre se deben realizar controles de la función hepática antes de iniciar el tratamiento, aunque no existan antecedentes de enfermedad hepática. Si se identifica alteración hepática se debe garantizar el seguimiento clínico y ajustes terapéuticos de estas personas, por medicina especializada.

En personas con enfermedad hepática, la modificación en la terapia se debe direccionar por la función hepática, medida de manera indirecta por escala Child Pugh, acorde con la puntuación obtenida. No debe utilizarse la pirazinamida en caso de enfermedad hepática.

La mayoría de los fármacos antituberculosos pueden ser empleados durante el embarazo. Debe realizarse un estricto control de la función hepática mediante la medición de las transaminasas por el riesgo de hepatitis en la gestación y el postparto.

Si hay antecedentes de hepatitis y la persona está asintomática, puede seleccionarse un esquema siguiendo la recomendación del United States Public Health Service (USPHS), con RHE por dos meses, seguido de RH por siete meses para un total de nueve meses¹.

La hepatotoxicidad es la más importante y grave complicación del tratamiento anti tuberculoso. Puede resultar de la toxicidad directa al hepatocito por un compuesto, o un metabolito, o de una respuesta mediada inmunológicamente. Hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos (ATDH) causa morbilidad y mortalidad sustanciales y disminuye la eficacia del tratamiento Hay muchos factores que

contribuyen al desarrollo de ATDH, que son edad avanzada, sexo femenino, acetiladores lentos, desnutrición, infección por VIH y enfermedad hepática preexistente. La monitorización terapéutica de medicamentos (TDM) permite que el clínico tome decisiones informadas en casos para evitar el tratamiento fallas o prevenir la ocurrencia de eventos adversos.^{38,39}

5.5 SILIMARINA ^{5,13,14,40}

La silimarina, una droga herbaria tradicional extraída de las semillas del cardo de leche (marinums del *Silybum*), se ha utilizado como remedio del suplemento para el hepatoprotección. Los componentes principales de silimarina comprenden silibina, silydia-Nin, silychrisin e isosilybin. Todos estos son derivados de flavonoles

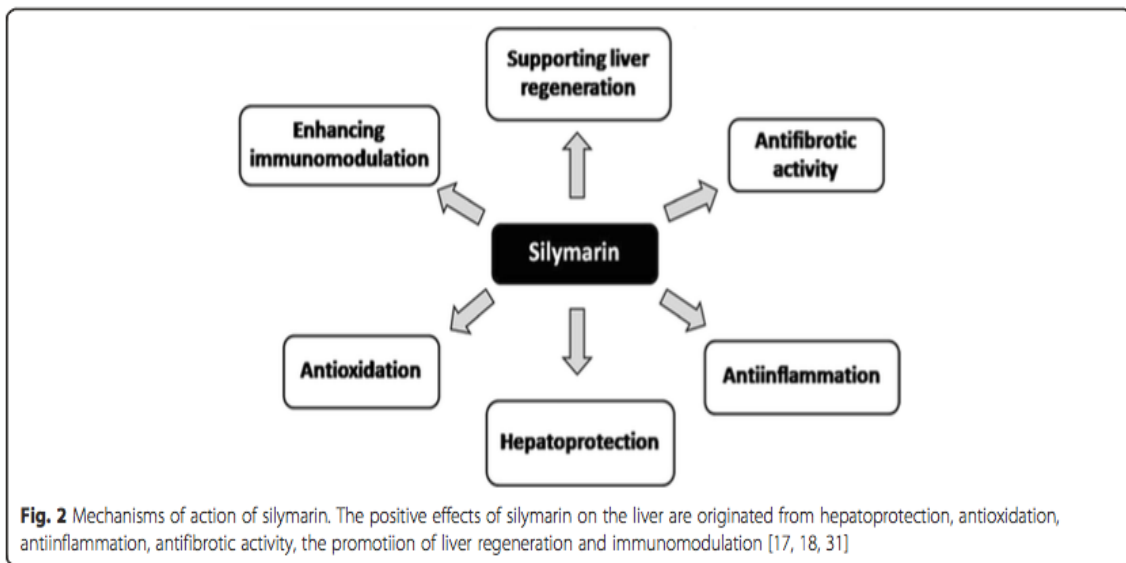
5.5.1 Fisiopatología. Existen estudios han reportado que la Silimarina un extracto de *Silybum marianum* L. Ha presentado un efecto hepatoprotector frente a el efecto de radicales libres, elevando el contenido de glutathion, inhibiendo la peroxidación lipídica y restaurando la función de enzimas generando estabilización de la membrana y previniendo la injuria hepática por toxicidad metabólica. La silimarina facilita la hepatoprotección mediante el barrido de radicales libres, reduciendo así el estrés oxidativo, restaurando la función de los enzimas antioxidantes y generando estabilización de la membrana celular. Existen estudios randomizado doble ciego controlado demostrando que la silimarina tiene un efecto hepatoprotector significativo, mejorando los síntomas de hepatitis aguda, ictericia con alta seguridad en los estudios.

Se han realizado estudios con algunos medicamentos o productos como N acetilcisteina, ajo, cúrcuma que pueden prevenir el desarrollo de esta entidad. Existen estudios Con fuerte evidencia (incluido metanálisis) han reportado que la Silimarina un extracto de *Silybum marianum* L. Ha presentado un efecto hepatoprotector frente a el efecto de radicales libres, elevando el contenido de glutathion, inhibiendo la peroxidación lipídica y restaurando la función de enzimas generando estabilización de la membrana y previniendo la injuria hepática por toxicidad metabólica.

La silimarina, una droga herbaria tradicional extraída de las semillas del cardo de leche (marinums del *Silybum*), se ha utilizado como remedio del suplemento para el hepatoprotección. Los componentes principales de silimarina comprenden silibina, silydia-Nin, silychrisin e isosilibina. Todos estos son derivados de flavonoles. La silimarina facilita la hepatoprotección mediante el barrido de radicales libres, reduciendo así el estrés oxidativo, restaurando la función de los enzimas

antioxidantes y generando estabilización de la membrana celular. Existen estudios randomizado doble ciego controlado demostrando que la silimarina tiene un efecto hepatoprotector significativo, mejorando los síntomas de hepatitis aguda, ictericia con alta seguridad en los estudios. Los efectos adversos de la Silimarina Han sido menores como náuseas y mareos, no se ha reportado ningún efecto adverso grave o Mayor en los estudios.

5.5.2 Farmacología de la medicación. La silimarina es el nombre genérico de un grupo de compuestos naturales (silibina, silidianina y silicristina) extraídos del fruto de la planta medicinal *Carduus marianus*, reconocida por su actividad antihepatotóxica. La silimarina impide la peroxidación de los lípidos de la membrana celular y de las organelas de los hepatocitos, lo que protege la integridad y la función hepática de las sustancias tóxicas endógenas y exógenas; aumenta la síntesis de RNA mensajero y, en consecuencia, acelera la síntesis de proteínas. Esta sustancia es hepatoprotectora y antitóxica, actúa principalmente como eliminador de radicales libres y antioxidante.



Fuente: Imágen de Mecanismo de Acción de Silimarina; Tomado de Luangchosiri et al. BMC Complementary and Alternative Medicine (2015) 15:334

La incidencia de Anti TB DILDI se ha reportado de 5% a 33% dependiendo de la definición en la población investigada.

La fisiopatología del mecanismo de la lesión es el resultado de las vías metabólicas tóxicas, estrés oxidativo o generación de especies de oxígeno (ROS), a peroxidación lipídica induciendo a hiperbilirrubinemia no conjugada.

Existen estudios que han reportado que la Silimarina un extracto de *Silybum marianum* L. Ha presentado un efecto hepatoprotector frente a el efecto de radicales libres, elevando el contenido de glutatión, inhibiendo la peroxidación lipídica y restaurando la función de enzimas generando estabilización de la membrana y previniendo la injuria hepática por toxicidad metabólica.

La evidencia ha mostrado un efecto hepatoprotector significativo en animales e invitado sin embargo en estudios clínicos aún se encuentra en debate.^{11, 14, 37,40,41,42}

6. DISEÑO METODOLOGICO

6.1 TIPO DE ESTUDIO

El presente trabajo de investigación puede ubicarse dentro de la taxonomía del método científico como un estudio primario, observacional, analítico, de cohortes; que, en cuanto a su temporalidad, se llevó a cabo de manera prospectiva.

6.2 POBLACIÓN

Pacientes mayores de 18 años que estén recibiendo tratamiento antituberculoso de primera fase con diagnóstico de tuberculosis pulmonar atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, ESE Carmen Emilia Ospina y que se encuentran en la base de datos de la Secretaría de Salud Departamental del Huila.

6.3 PERÍODO DE ESTUDIO

Fecha: marzo 1 de 2019 a diciembre 1 de 2019

6.4 MUESTRA

La *muestra*, son los pacientes con manejo antituberculoso que ingresaron al del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, ESE Carmen Emilia Ospina y que y que se encuentran en la base de datos reportados como casos nuevos de tuberculosis pulmonar de la Secretaría de Salud Departamental del Huila.

La muestra se conformó de 50 pacientes divididos en 2 grupos así: 23 pacientes quienes tomaron la medicación silimarina por 2 semanas, conformando la cohorte exposición; y 27 pacientes quienes no tomaron la silimarina los cuales conformaron la cohorte control. Se reclutaron dos pacientes mas para la cohorte control que fueron excluidos del estudio uno por abandono del tratamiento y el otro por no respuesta durante el seguimiento, Cabe resaltar que todos recibieron el mismo régimen de tratamiento antituberculoso y a todos se les hizo el mismo seguimiento clínico y paraclínico.

La técnica de muestreo utilizada es de muestreo no probabilístico por conveniencia, incluyendo los pacientes que asistan a la consulta externa de medicina interna. se realizará un seguimiento de las historias clínicas, entrevista inicial revisando la lista de chequeo de criterios de inclusión/ exclusión, posteriormente se explicará el estudio, las implicaciones, el medicamento los riesgos y los beneficios, La comunicación con los investigadores y la necesidad de continuar seguimiento durante el período del estudio posteriormente el paciente decide si toma o no la medicación así como la toma y/o vigilancia de los niveles de transaminasas se firmará el consentimiento informado por ambas partes, el tercer pasó para el grupo expuesto será la entrega de los medicamentos al paciente quien de manera voluntaria decide tomar, el medicamento consiste en 2 cajas de silimarina (Genfar 150mg tabletas) explicando la posología deben ser tomadas vía oral cada 8 horas por el paciente durante 2 semanas indicando al paciente amplia y claramente que no deben suspender su medicación antituberculosa y deben tomarse con horario estricto: 6am, 2pm, 10 pm (o como se pueda ajustar al horario del paciente en cuanto se ajuste a posología cada 8 horas), se realizará la administración del medicamento a los pacientes que se garantice una adherencia al tratamiento antituberculoso, la toma con horario de esta medicación por lo cual se contacta los datos personales del paciente y el acudiente para realizar llamadas telefónicas en fechas pactadas y vigilar la adherencia de la medicación antituberculosa y silimarina así como la sintomatología.

Al grupo no expuesto se pactan fechas para Las llamadas de vigilancia la adherencia a la medicación antituberculosa, así como la sintomatología y la toma de exámenes de control. Las fechas promedio para la toma de los niveles se transaminasas fueron: Dia 7 al 15 despues de inicio de terapia antituberculosa la toma de transaminasas iniciales, del Dia 30 al 45 se toman lsa transaminasas de control.

El seguimiento clínico se realizará así: una consulta inicial (toma de datos, revisión de historia clínica, examen físico inicial), posteriormente cuando se cuente con los paraclínicos iniciales- previos al tratamiento y se cumplan los criterios se explicara clara y ampliamente el medicamento y se entregarán los medicamentos (previamente descritos), se darán los datos y números telefónicos de los investigadores así como se realizara seguimiento telefónico entrevista en la semana 1 y semana 2 de tratamiento para vigilar signos, sintomatología y signos de alarma. Al terminar el tratamiento se citará a el paciente en consulta externa para de control clínico y solicitud de paraclínicos de control. Se dan signos de alarma a los pacientes y ante cualquiera de los signos mencionados en el consentimiento informado se suspenderá el tratamiento y se realizará la ruta de eventos adversos explicada más adelante.

Por solicitud del comité de ética de las instituciones se adquirió una póliza de seguro Maphre para riesgos de investigación clínica (de bajo riesgo).

6.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se realizará seguimiento de los Pacientes con diagnósticos de tuberculosis pulmonar con cultivo Positivo, coloración ácido-alcohol positiva del esputo y/o con diagnóstico imagenológico de tuberculosis pulmonar quienes estén recibiendo tratamiento antituberculoso de primera fase.

Pacientes mayores a 18 años

Pacientes que se encuentren previstos para recibir un régimen estándar del tratamiento de la anti-tuberculosis con isoniazida (5 mg/kg/día), rifampicina (10 mg/kg/día), pirazinamida (25 mg/kg/día) y etambutol (15 mg/kg/día) en la primera fase de tratamiento

Pacientes que firmaron consentimiento informado y estuvieron dispuestos a participar con el estudio

6.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con enfermedades hepáticas activas (hepatitis viral crónica, hepatitis autoinmune, hepatitis alcohólica, Enfermedad de Wilson, hemocromatosis o cirrosis), síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Pacientes con diagnóstico de neumopatía crónica- EPOC

Pacientes con toma simultánea de medicina herbaria

Pacientes con consumo significativo de alcohol (más de 20 g/día) en los últimos 10 años

Mujeres embarazadas o en lactancia

Menores de edad

Pacientes que no firmen el consentimiento informado y no estén interesados en ingresar al estudio.

Los pacientes con Elevación de análisis aminotransferasa en suero (ALT) (más de 3 veces del límite normal superior) antes de el ingreso a el estudio

6.7 RECOLECCIÓN DE DATOS

El instrumento de recolección de datos consiste en un formato a base de información sociodemográfica, clínica, y de laboratorio de los pacientes que se incluyan.

Los pacientes se reclutarán de diferentes maneras: los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y que ingresen al hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, ESE Carmen Emilia Ospina, así como se realizó una Búsqueda activa de las bases de datos del reporte de pacientes nuevos con diagnóstico de tuberculosis pulmonar en la Secretaria de Salud Departamental del Huila. Se incluyen los pacientes control (no expuestos) como aquellos que cumpla con los criterios de inclusión que no aceptan el consumo de silimarina, pero sí la realización de seguimiento clínico y paraclínico.

6.8 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Serán seleccionados aquellos pacientes que tuvieron como diagnóstico de tuberculosis pulmonar con cultivo- coloración ácido-alcohol positiva del esputo y/o con diagnóstico imagenológico de tuberculosis que estén tomando medicación antituberculosa.

Inicialmente se procederá a recolectar los datos de las historias clínicas para corroborar los datos iniciales. La información se recogerá en el respectivo instrumento de recolección de datos y se agrupará de la siguiente manera:

Identificación personal: Nombre, cédula de ciudadanía, número de historia clínica, género, edad, fecha de ingreso, teléfono, EPS.

Datos generales del diagnóstico de tuberculosis).

Características antecedentes, patológicos, comorbilidades y consumo de alcohol y/o productos herbales.

Tratamiento específico: Si el paciente recibió tratamiento antituberculoso y las dosis recibidas si se ajustan a dosis recomendadas según las guías nacionales isoniazida (5 mg/kg/día), rifampicina (10 mg/kg/día), pirazinamida (25 mg/kg/día) y etambutol (15 mg/kg/día)

Evaluación de paraclínicos de control: Se evaluará perfil hepático de los pacientes posteriormente se planterá llamado para realizar la entrevista inicial y el deseo de continuar con estudio

- Se conformaron las cohortes exposición y control

Nota: Los datos de identificación personal solo se usarán para establecer el contacto telefónico después del tratamiento instaurado y evaluar el deseo de seguimiento y continuar con el estudio en el momento de presentar los resultados del presente proyecto de investigación, y en la realización de los artículos de investigación que se realizarán posteriormente, estos datos serán omitidos, respetando la identidad de los participantes.

Seguridad del paciente. Para la toma de las muestras de sangre se realizará siguiendo las normas y guías internaciones respecto a la asepsia y antisepsia, con los implementos adecuados en cada paciente, Algunos pacientes tenían los reportes de paraclínicos por su control de programa de Tuberculosis institucional por lo cual no requerían en todos los casos la toma de las muestras.

Recolección de muestras. Para los pacientes que no cuenten con valores de transaminasas solicitados por su programa de seguimiento de tuberculosis, así como la toma de la segunda muestra, Una vez los pacientes firmen el consentimiento informado se tomarán 1 muestras por cada uno: 10 ml de sangre periférica. Dichas muestras fueron procesadas por laboratorios particulares de La ciudad, costo asumido por los investigadores.

Tabulación de la Información. Los datos de tabularon en una base de datos utilizando programa Excel para Windows 2016 para la agrupación y codificación de variables.

6.9 RUTA DE EVENTO ADVERSO

Dentro de los eventos adversos registrados por FDA e INVIMA Son mareos y náuseas los cuales si se presentan asociado a la medicación se establecerá a suspender el medicamento inmediatamente, hidratación oral con sales de rehidratación administradas por los autores y seguimiento clínico durante el cumplimiento de la fase que se encuentre el paciente.

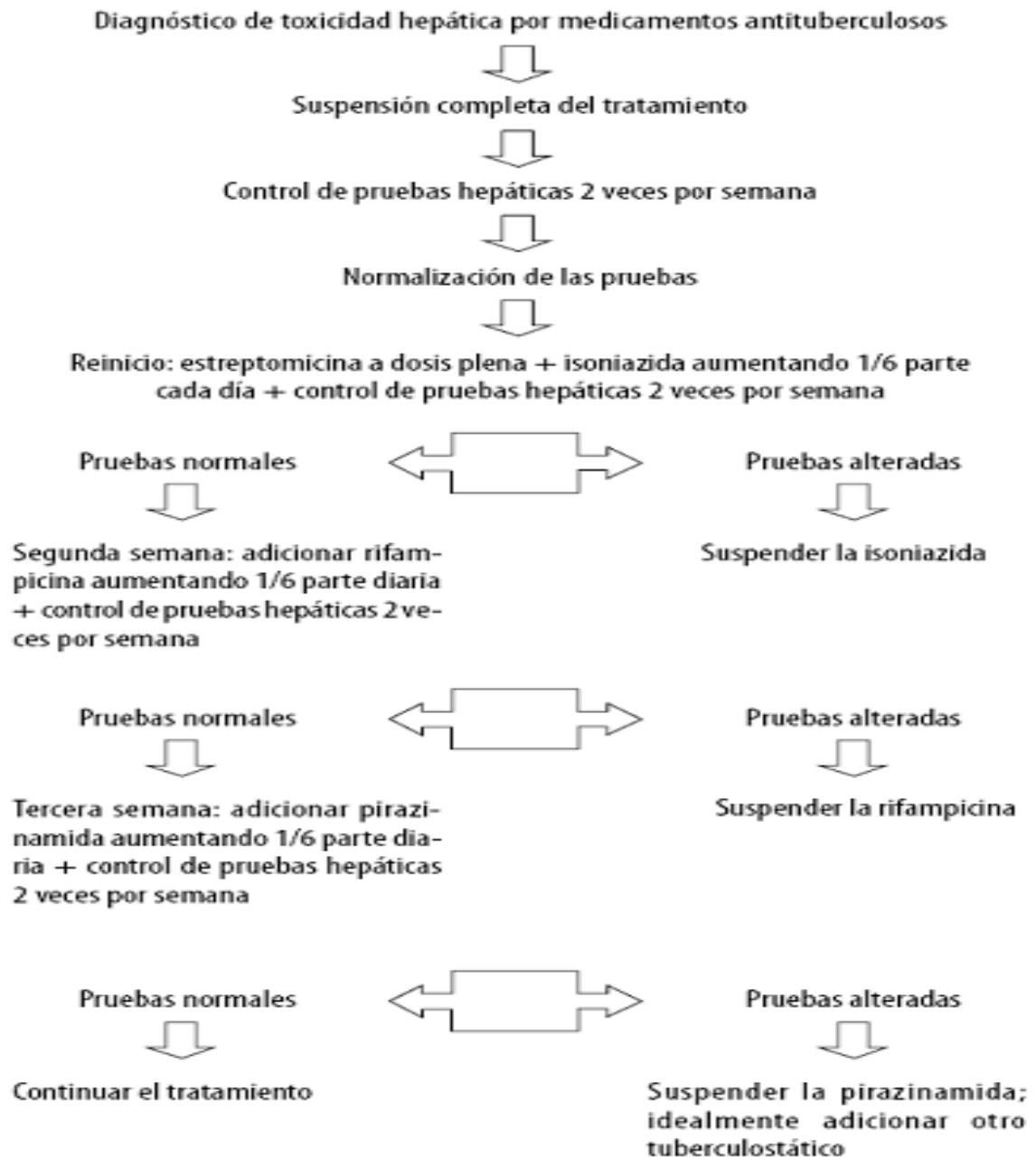
Si el paciente del presente estudio presenta injuria hepática evidente asociada a tratamiento antituberculoso se clasificará el grado de Injuria según la clasificación OMS: salud (OMS) como sigue:

Grado 0: para el nivel de ALT < 1,25 veces normal,
Grado 1: para el nivel de ALT 1,25 a 2,5 veces normal,
Grado 2: para el nivel de ALT 2,6 a 5,0 veces normal
Grado 3: para el nivel de ALT 5,1 a 10,0 veces normal,
Grado 4: para el nivel de ALT > 10 veces normal,
o ALT > 250 IU/L si se acompaña de síntomas (por ejemplo, Nausea, vómitos, dolor abdominal, ictericia).

Posteriormente será informado inmediatamente a la IPS coordinadora de tratamiento antituberculoso para el protocolo de injuria que se estable según las guías colombianas de tratamiento o el protocolo de la entidad descrito en el marco teórico. Se sugerirá la ruta de tratamiento así: 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.

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.

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 estreptomicina a dosis plenas e 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 antituberculoso, el siguiente protocolo se establece según las directrices de grupo de toxicología de la Universidad De Antioquia: ²⁵



6.10 TABULACIÓN DE LOS DATOS ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Inicialmente se llevó a cabo el análisis univariado de la totalidad de las variables, estableciendo la ocurrencia de los eventos y la magnitud de los mismos a través de la distribución de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Se calcularon también las medidas de tendencia central, variabilidad y posición de las variables cuantitativas, que para el caso fueron la mediana y el rango intercuartílico

por tratarse de variables de distribución no normal; la normalidad fue evaluada por el test de shapiro wilks. Una interpretación conjunta de los resultados antes descritos consolidó el análisis descriptivo.

Seguidamente se llevó a cabo el análisis bivariado según cohortes exposición y control, con el objetivo de evidenciar la relación entre las variables disponibles de acuerdo con los objetivos definidos para este estudio. Se realizaron diferencias de proporciones para las variables cualitativas mediante los test de chi cuadrado o exacto de Fisher, según el caso. Para las variables cuantitativas, se determinó inicialmente su patrón de distribución mediante métodos gráficos y el test de shapiro wilks, y al tratarse de variables de distribución no normal en su totalidad, se calcularon las medianas con sus respectivos rangos intercuartílicos y se realizaron pruebas de contraste de hipótesis con Mann-Whitney-Wilcoxon test para diferencias de rangos.

Se ejecuto seguidamente un análisis de asociación mediante el calculo del Riesgo Relativo crudo para evidenciar las posibles variables asociadas como potenciales factores de riesgo o protectores. Luego se desarrollo un análisis multivariado mediante regresión de Poisson para el calculo del Riesgo Relativo ajustado y con el principal objetivo de controlar la confusión e interacción, obteniendo así las variables verdaderamente asociadas al desenlace evaluado, como factores de riesgo o protectores independientes. Se realizaron las diferentes validaciones estadísticas para evaluar la validez y desempeño de los modelos de regresión respectivos.

Se elaboró también un análisis de correlación para evaluar la misma entre variables cuantitativas pre y post exposición. Todas las pruebas estadísticas ejecutadas tuvieron un valor de significancia estadística (p) inferior a 0,05. Finalmente, todos los resultados fueron presentados mediante el uso de tablas y graficas según el caso respectivo.

7. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR O CATEGORIA	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICION	INDICE
Edad	Edad en años cumplidos del paciente	Años	Cuantitativa	Discreta	Media, mediana, moda, desviación estándar y varianza.
Sexo	Condición biológica	Femenino Masculino	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Razón, proporción.
Antecedentes patológicos	Presencia de una o más enfermedades.	Diabetes mellitus Hipertensión arterial Enfermedad Hepática activa Farmacologicos (cuáles)	Cualitativa	Nominal Polinómica	Porcentaje
Antecedente de alergia a medicamentos	Presencia de una o más alergias a medicamentos	Alergia a medicamentos	Cualitativa	Nominal Polinómica	Porcentaje
Peso	Peso del paciente medido en kilogramos	Numero de kilos	Cuantitativa	Continua Razón	Porcentaje, media, mediana, moda, desviación estándar y varianza.

Talla	Estatura del paciente medido en centímetros	Medición en centímetros	Cuantitativa	Continua Razón	Porcentaje, media, mediana, moda, desviación estándar y varianza
Valor de índice de masa corporal	Valor del índice de masa corporal	Valor del índice de masa corporal	Cuantitativa	Continua	
Índice de masa corporal	Clasificación de índice de masa corporal según talla y peso.	Normal Sobrepeso Obesidad Obesidad mórbida	Cualitativa	Ordinal	
Nivel de Transaminasas iniciales	Nivel sérico de AST /ALT previo a la exposición o no de silimarina	Mg/dl	Cuantitativa	Continua	
Nivel de Transaminasas control	Nivel sérico de AST / ALT posterior a terminar el tratamiento con silimarina	Mg/dl	Cuantitativa	Continua	
Tipo de régimen antituberculosis o utilizado	Tipo sustancia usada para mejorar la visibilidad de estructuras o fluidos en el cuerpo	Régimen estándar del tratamiento de la anti-tuberculosis con isoniazida (5 mg/kg/día), rifampicina	Cualitativa	Nominal Dicotómica	

		(10 mg/kg/día), pirazinamida (25 mg/kg/día) y etambutol (15 mg/kg/día)			
--	--	---	--	--	--

8. ASPECTOS ETICOS

Según Resolución No. 8430 de 1993 titulo II: Prevaleciendo el respeto a la dignidad del ser humano, ajustándose a principios científicos, prevalece la seguridad de los beneficiarios, bajo previo consentimiento informado, como incluye estudio de casos y controles la selección se realizará de manera aleatoria (azar pares e impares por auditor externo) para obtener asignación imparcial de los participantes en cada grupo, se protegerá la privacidad del individuo. Según las resoluciones previamente mencionadas este estudio se encuentra en la categoría de investigaciones con riesgo mayor que el mínimo, realizando la salvedad que según la literatura mundial , FDA este producto no se encuentra relacionado con ninguna efecto adverso grave, los efectos adversos reportados se relacionaron con náuseas y mareo leve, no existe toxicidad reportada en los estudios ni en embriogénesis en animales, La silimarina está contraindicada en pacientes alérgicos al principio activo sin otra excepción. Planteamos de igual manera que Si dentro del grupo de pacientes refieren alguna sintomatología asociada se suspenderá inmediatamente la medicación.

Se anexa póliza de seguro de responsabilidad civil modificada para ensayos clínicos adquirida para esta investigación adquirida con Mapre Seguros la cual fue sugerida por el comité de ética institucional.

Este estudio se desarrollará conforme a los siguientes criterios:

8.1 PRINCIPIOS BIOÉTICOS

La Beneficiencia implica que contribuyamos al bienestar de la persona, realizar acciones y dar pasos positivos para ayudar a otros, y no solo evitarles un mal; de esta manera el principio de beneficencia se refiere a la obligación moral de actuar en beneficio de otros. La obligación de conceder beneficios, prevenir y suprimir daños, y sopesar los posibles beneficios frente a los costes y posibles perjuicios de una acción son centrales para la ética biomédica. Dado que la moral de modo característico no ofrece la oportunidad de producir beneficios sin incurrir en costes o riesgos la utilidad es una extensión del principio de beneficencia positiva (requerimiento del aporte de beneficios), ya que exige que los beneficios y los inconvenientes estén equilibrados. Este principio de utilidad llamado a veces como principio de proporcionalidad es en ocasiones criticado y posee limitaciones debido a que permite que los intereses de la sociedad dominen a los intereses individuales. Teniendo en cuenta lo anterior, podemos decir que el presente proyecto cuenta con las reglas de la Beneficiencia positiva ya que se va a proteger y defender los

derechos de los pacientes al no ser publicados sus nombres; y todos sus datos personales permanecerán en total confidencialidad por parte de los investigadores.

El principio de no maleficencia obliga a no infligir daño y a no someter a los demás a tales riesgos; en los casos de exposición a un riesgo conocido se establece un criterio de debido cuidado como especificación del principio de no maleficencia solo si en estos casos los objetivos justifican los riesgos, siendo extremadamente importantes los objetivos para poderse exponer a estos potenciales riesgos.

Cuando no cumplimos con el criterio de debido cuidado entramos ya en la negligencia, que incluye tanto someter a los demás a riesgos irracionales como exponerlos a riesgos sin intención, pero por falta de cuidado. Este término también incluye obligaciones que no se cumplen como la de no proteger a los demás de los riesgos que puedan producir algún daño. El ejercicio incompetente de las profesiones sanitarias es una forma de negligencia en que no se han seguido los criterios que la ética considera correctos.

Entre los profesionales que están incluidos en el presente proyecto podemos decir que:

- Todos han recibido una formación académica adecuada.
- Poseen habilidades que hagan competente al profesional ante las circunstancias que se le presenten.
- Se tiene como principio de trabajo el ser diligente.

Por lo tanto, en este proyecto los pacientes no se encuentran en riesgo ya que no van a ser objeto de investigación si no sus historias clínicas, y cada uno de los miembros de este proyecto están en toda la capacidad para tomar la información de manera responsable y analizarla dándole un enfoque científico adecuado que permite obtener un nuevo conocimiento en el abordaje diagnóstico de los pacientes para poder orientar la terapéutica más adecuada que permita salvar vidas.

Algunas teorías han descrito características que toda persona a autónoma debe tener como capacidad de autogobierno que incluye la comprensión, el razonamiento, la reflexión y la elección independiente. Sin embargo, algunos autores de la teoría ética. Afirma que la autonomía consiste en ser capaz de controlar los deseos básicos, distinguiéndose de aquellos de nivel superior. Pero

esta teoría plantea serios problemas; el hecho de aceptar o rechazar un deseo puede deberse a que el deseo que prevalece es mayor y no más racional o autónomo.

Esta investigación se desarrollará dentro del marco de la Resolución No. 237 de 2008.

Algunas teorías de autonomía consideran que toda persona autónoma, debe ser auténtica, dueña de sí misma, consciente, independiente, y dispuesta. Otras teorías sin embargo exigen una evaluación y aceptación de los motivos por los que el individuo actúa. Para que una acción sea autónoma no es necesario que el conocimiento y la independencia sean totales, sino que bastará con un grado de ambas. Se busca establecer cuidadosamente el límite en función de los objetivos específicos, como decisiones importantes. Dentro de este proyecto se evidencia un claro PRINCIPIO DE RESPETO A LA AUTONOMÍA bajo lo cual se respeta los puntos de vista y derechos del resto de personas, siempre que sus ideas no supongan un grave perjuicio para otros.

Atendiendo el principio de Justicia en este proyecto se excluyen las políticas que discriminan a las mujeres y a los grupos raciales de los servicios de salud por causa del sexo y de la raza; los datos se tomarán según el diagnóstico descrito sin ningún otro criterio que pretenda sectorizar los resultados a algún grupo poblacional en especial, como el sexo, raza, estrato socio-económico, religión, educación. El fin de este estudio es brindar una herramienta de hepatoprotección a los pacientes que estén expuestos a medicación que es conocida la injuria que se desarrolla hepática en nuestra región con el fin de realizar una evaluación y análisis del manejo y opciones terapéuticas mas utilizadas que permitan dar un enfoque integral a estos pacientes.

El presente proyecto cuenta con dos médicos profesionales, uno de ellos especialista en medicina interna –gastroenterología y el otro especialista neumología - medicina interna y cuenta con una residente de medicina interna de la Universidad Surcolombiana que cursan tercer año; cuenta con la aprobación del área de medicina interna de la Universidad Surcolombiana, del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, así como de la ESE Carmen Emilia Ospina.

Para el desarrollo de la investigación se tendrán en cuenta los principios bioéticos de respeto a la dignidad humana, libertad de expresión y sentimientos, confidencialidad y reciprocidad. A los participantes se les dará a conocer los

objetivos y los procedimientos a realizar. Los individuos que en plena libertad y por voluntad propia deseen participar en el proyecto deberán firmar un consentimiento informado donde se especifiquen los principios éticos ya descritos. Se explicará que se realizará una o dos tomas(s) de muestra de sangre por medio de venopunción, con riesgos mínimos para su salud. Adicionalmente, se le comunicara que se le preguntara acerca de información sociodemográfica que está en libertad de aportar.

Conforme a la Ley No.911 de 2004, se salvaguardará la dignidad, la integridad y los derechos de los sujetos del estudio, como principio ético fundamental. Los datos aportados por los participantes tendrán total confidencialidad y por ninguna razón serán divulgados como información individual. Ninguna entrevista o toma de muestra se llevará a cabo sin el respectivo consentimiento informado.

La presente investigación se lleva a cabo con la autorización: del representante legal de la Universidad Surcolombiana del Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva y del Representante legal de ESE Carmen Emilia Ospina con la aprobación del proyecto por parte del los Comité de Ética respectivos.

8.1.1 Costo-beneficio. Beneficiar a la comunidad en general, a la comunidad científica y universitaria al proporcionar información importante sobre el comportamiento de perfil hepático en los pacientes con tratamiento antituberculoso, la posibilidad de brindar hepatoprotección económica y segura a los pacientes disminuyendo la morbilidad y mortalidad de los pacientes y mejorando su calidad de vida.

8.1.2 Alcance. Con el presente trabajo de investigación se buscará publicar un artículo científico en una revista indexada con los resultados, conclusiones obtenidas y recomendaciones para toda la comunidad científica regional y nacional que permita tener un avance en el manejo de estos pacientes. Se presentará a los congresos nacionales e internacionales de medicina interna, gastroenterología y/O neumología exaltando el nombre del HUHMP, ESE Carmen Emilia Ospina y la Universidad Surcolombiana.

8.1.3 Impacto. Identificar cuáles son los pacientes con riesgo a desarrollar injuria hepática por medicamentos, brindar una herramienta de hepatoprotección económica y segura a los paceutes que nos permitirá orientar a disminuir las reacciones a mediación mejorando la adherencia al traamiento, disminuyendo el reisiko de resistencia antibiòtica , igualmente el Hospital Universitario se verá beneficiado en la reducción de costos ya que se establecerá un abordaje más eficaz

de tipo preventivo desde la consulta externa de los pacientes reduciendo los reingresos, hospitalizaciones prolongadas y mejorando los marcadores de calidad en salud.

8.1.4 Seguridad de la información. Los datos personales que se obtendrán de las historias clínicas del presente proyecto, tales como: nombre y documento de identidad serán codificados en la base de datos con un serial consecutivo de acuerdo al orden cronológico de entrada de los mismos al estudio; las historias clínicas y datos obtenidos durante la llamada telefónica y entrevista se guardaran en una carpeta electrónica protegida con clave a la que solo tendrá acceso el investigador principal.

Con esta investigación se quiere generar un impacto positivo a la comunidad en general, a la comunidad científica y universitaria, al proporcionar información relevante acerca de un grupo poblacional importante en la región que requiere especial vigilancia y enfoque de prevención a desarrollar complicaciones más ún relacionadas con el tratamiento de la misma entidad que padecen. Se espera que los resultados, conclusiones y recomendaciones sean de utilidad como referencia para ampliar el conocimiento de dicha patología debido a los escasos recursos literarios encontrado especialmente a nivel regional. A largo plazo contribuir al mejoramiento en la calidad y práctica de los servicios de salud. La presente investigación tiene una relevancia notoria para investigadores, pacientes, Hospital Universitario, ESE Carmen Emilia Ospina y la Universidad Surcolombiana.

Esta relación de ser positiva sustentaría la continuidad de pruebas clínicas con miras a investigar dosis apropiadas que potencien el efecto potencial de sustancias que mejoren la efectividad del tratamiento actual de una patología tan importante para la salud pública de tuberculosis.

8.2 DECLARACIÓN CONFLICTO DE INTERÉS

El investigador principal y los co-investigadores declaran que No presentan conflicto de intereses para desarrollar este proyecto el cual no está financiado por ninguna entidad comercial

9. RESULTADOS

Durante los meses del estudio se incluyeron un total de 50 pacientes, 23 de ellos recibieron manejo con silimarina durante 2 semanas y 27 no lo hicieron; todos recibieron manejo antituberculoso estándar.

9.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Con relación a las variables sociodemográficas (tabla 1), se documentó una mediana de edad de 46 años, con un rango intercuartílico (RIC) de 32 a 60 años (Grafica 2), la mayoría fueron pacientes del género masculino (60%) (Grafica 3), se halló una mediana de 22 kg/m² para el índice de masa corporal, encontrando que una cuarta parte fueron pacientes con IMC menores de 20 y otro tanto mayores de 24 (Grafica 4). Cerca de la tercera parte de los sujetos provienen de áreas fuera de Neiva, la gran proporción son del régimen subsidiado (70%) (Grafica 5) y de estratos socioeconómicos 1 y 2 (76%) (Grafica 6); Las ocupaciones más frecuentes fueron el trabajo en el hogar y cesante.

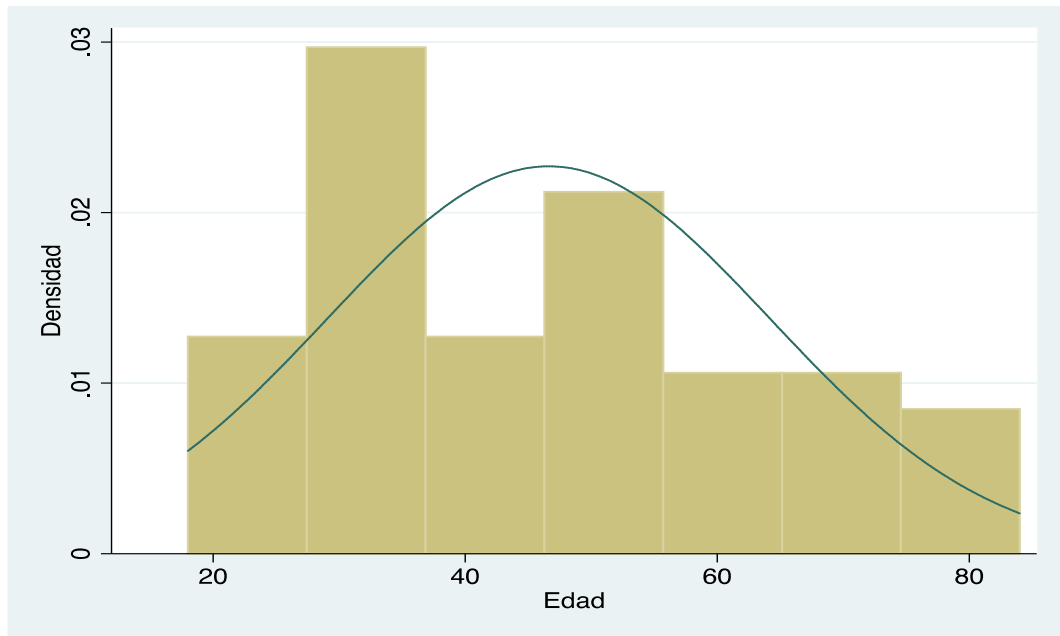
Tabla 1. Análisis de variables sociodemográficas.

VARIABLES		GENERAL n= 50	SILIMARINA		p
			NO n= 27 (54)	SI n= 23 (46)	
Edad [‡]		46 (32-60)	46 (29-55)	45 (32-67)	0.320
Genero [†]	Femenino	20 (40.00))	11 (40.74)	9 (39.13)	0.908
	Masculino	30 (60.00)	16 (59.26)	14 (60.87)	
IMC [‡]		22 (20-24)	22 (21-26)	20 (19-23)	0.050*
Procedencia [†]	Neiva	32 (64.00)	18 (66.67)	14 (60.87)	0.199
	Otros	18 (36.00)	9 (33.33)	9 (39.13)	
Régimen [†]	Subsidiado	35 (70.00)	20 (74.07)	15 (65.22)	0.608
	Contributivo	11 (22.00)	5 (18.52)	6 (26.09)	
	Especial	3 (6.00)	1 (3.70)	2 (8.70)	
	INPEC	1 (2.00)	1 (3.70)	0 (0.00)	
Estrato [†]	1	11 (22.00)	8 (29.63)	3 (13.04)	0.425

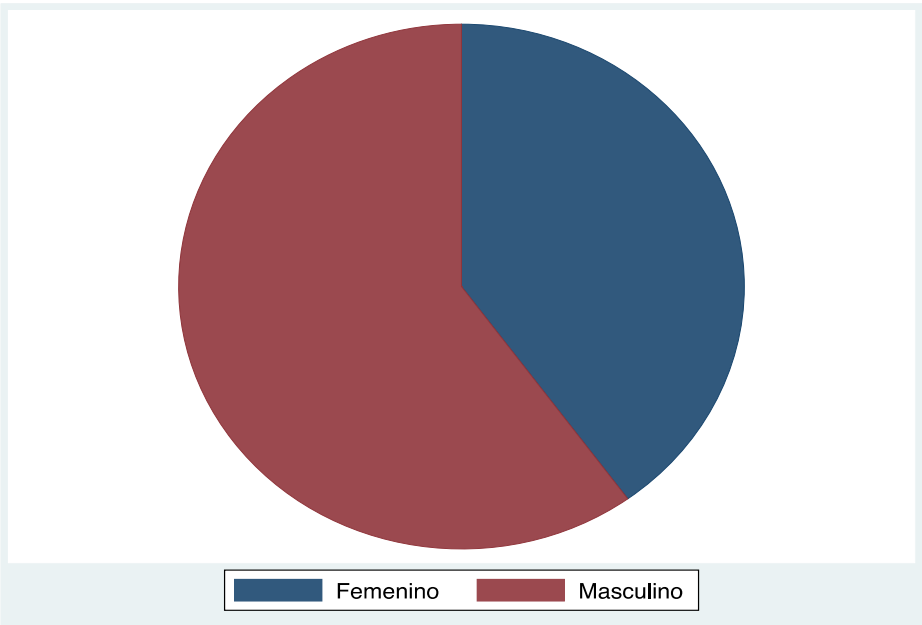
	2	27 (54.00)	12 (44.44)	15 (65.22)	
	3	10 (20.00)	6 (22.22)	4 (17.39)	
	4	2 (4.00)	1 (3.70)	1 (4.35)	
Ocupación†	Ama de casa	14 (28.0)	10 (37.04)	4 (17.39)	0.013*
	Cesante	13 (26.00)	3 (11.11)	10 (43.48)	
	Otros	23 (46.00)	14 (51.85)	9 (39.13)	

† Variable cualitativa: frecuencia absoluta (n), frecuencia relativa (%); ‡ Variable cuantitativa: mediana (m), rango intercuartílico (RIC); * Significancia estadística ($p < 0.05$). IMC: índice de masa corporal.

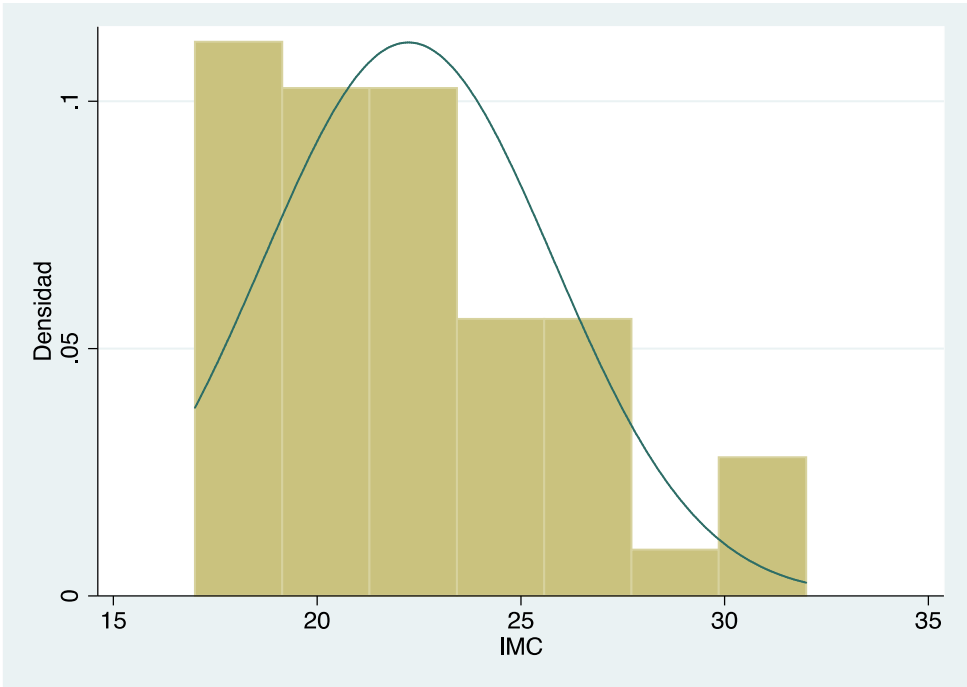
Grafica 2. Comportamiento general de la variable edad.



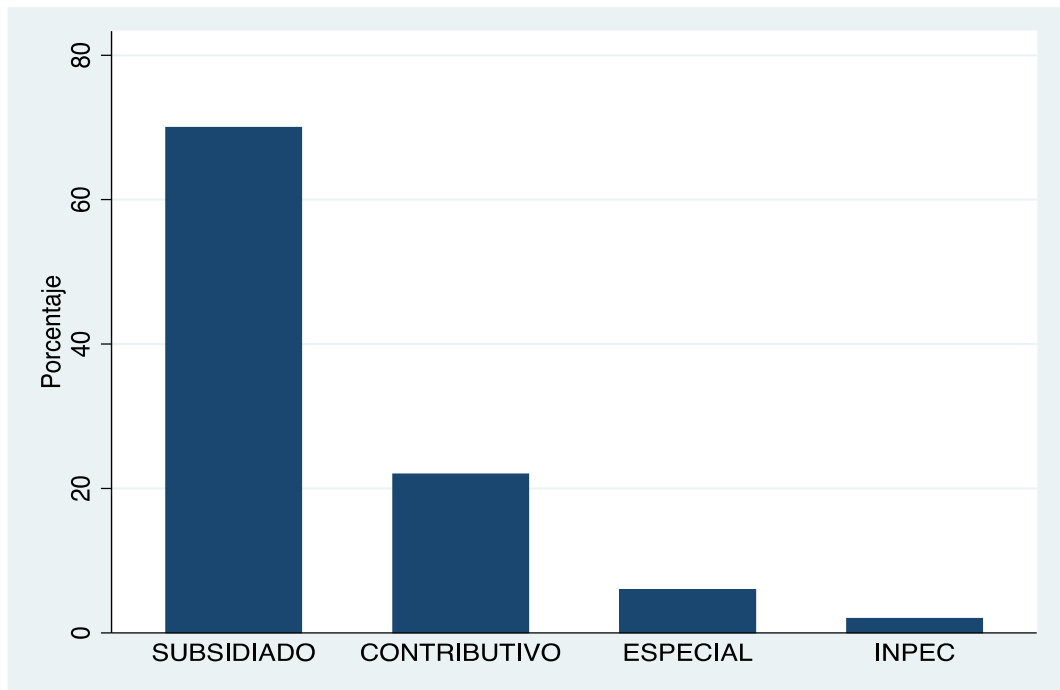
Grafica 3. Distribución general de la variable género.



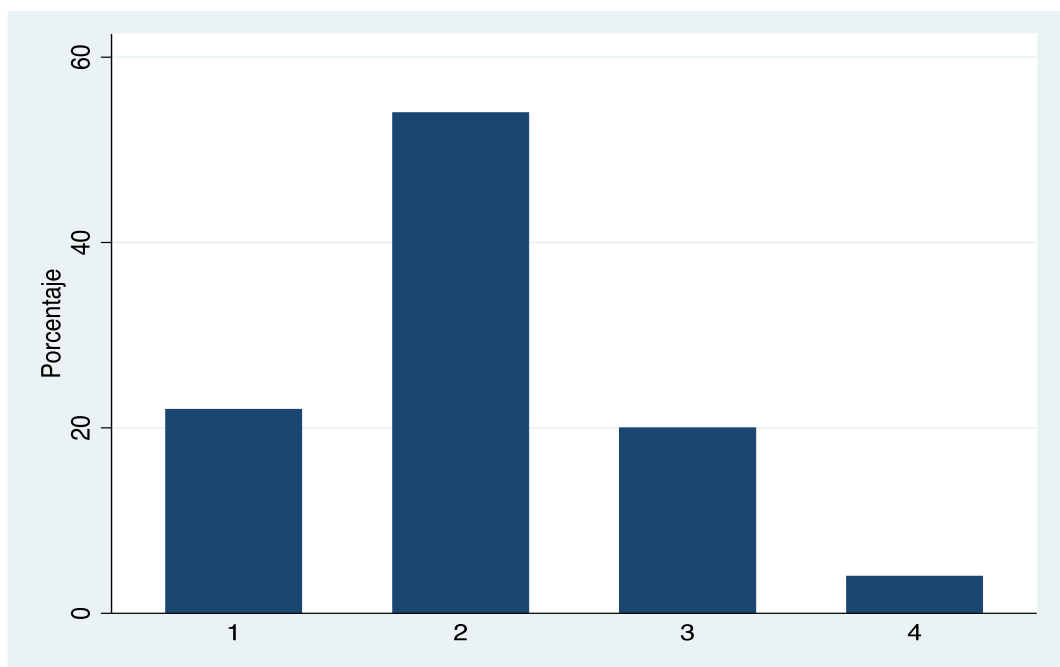
Grafica 4. Comportamiento general del índice de masa corporal.



Grafica 5. Distribución general del régimen de afiliación.



Grafica 6. Distribución general del estrato socioeconómico.



Para las variables antecedentes (tabla 2), se ratifica que ningún paciente posee enfermedad hepática previa o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que ninguno ha recibido previamente tratamiento antituberculoso y tampoco tienen un consumo de sustancias hepatotóxicas como medicamentos herbales o más de 20 g de alcohol. 8 pacientes (16%) poseen infección por VIH, los cuales reciben todos terapia anti-retroviral (TARV); destacando que el 38% de los sujetos consume algún otro tipo de medicamento diferente al manejo antituberculoso, siendo más frecuentes los antihipertensivos, los antiagregantes-coagulantes y algunos analgésicos.

Tabla 2. Análisis de variables antecedentes.

VARIABLES	GENERAL n= 50	SILIMARINA		p
		NO n= 27 (54)	SI n= 23 (46)	
Enfermedad hepática [†]	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	NA
EPOC [†]	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	NA
Tratamiento Previo [†]	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	NA
Herbales [†]	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	NA
Alcohol [†] Menos de 20 g	50 (100)	51 (100)	52 (100)	NA
VIH [†]	8 (16.00)	4 (14.81)	4 (17.39)	0.804
Otros medicamentos [†]	19 (38.00)	9 (33.33)	10 (43.48)	0.461
TARV [†]	8 (16.00)	4 (14.81)	4 (17.39)	0.804
Antihipertensivos [†]	7 (14.00)	4 (14.81)	3 (13.04)	0.857
Hipoglucemiantes [†]	1 (2.00)	0 (0.00)	1 (4.35)	0.460
Anti-agregación/coagulación [†]	3 (6.00)	1 (3.70)	2 (8.70)	0.588
AINEs [†]	1 (2.00)	0 (0.00)	1 (4.35)	0.460
Metotrexate [†]	1 (2.00)	0 (0.00)	1 (4.35)	0.460
Otros analgésicos [†]	1 (2.00)	0 (0.00)	1 (4.35)	0.460
Otros [†]	3 (6.00)	1 (3.70)	2 (8.70)	0.588

† Variable cualitativa: frecuencia absoluta (n), frecuencia relativa (%); ‡ Variable cuantitativa: mediana (m), rango intercuartílico (RIC); * Significancia estadística (p<0.05). EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, VIH: virus de inmunodeficiencia humana adquirida, TARV: terapia anti-retroviral, AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.

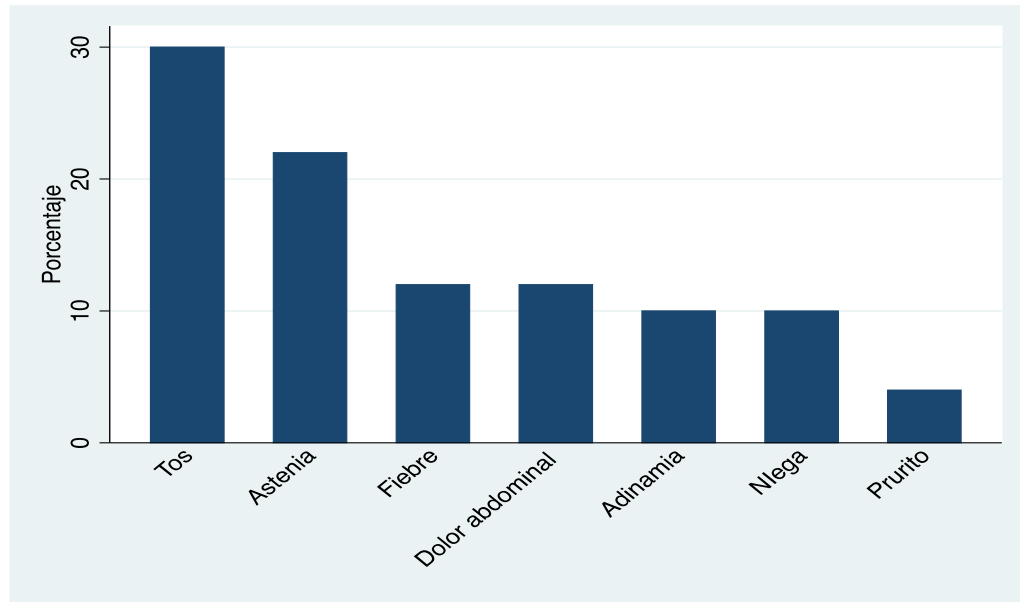
Referente a las variables clínicas (tabla 3), se destaca que el 100% de los pacientes fueron tratados para la forma pulmonar de la patología y todos recibieron tratamiento y dosis estándar; Casi la totalidad de los pacientes (90%) fueron sintomáticos, los síntomas mas frecuentes fueron tos, astenia y fiebre (Grafica 7); La mediana de las transaminasas fue de 26 U/L para ambas, con un RIC de 20 a 34 U/L para la AST y de 22 a 36 U/L para la ALT, encontrando que al menos un cuarto de los sujetos ya presentan de base valores superiores al 30 U/L en cada caso (Grafica 9 y 10).

Tabla 3. Análisis de variables clínicas

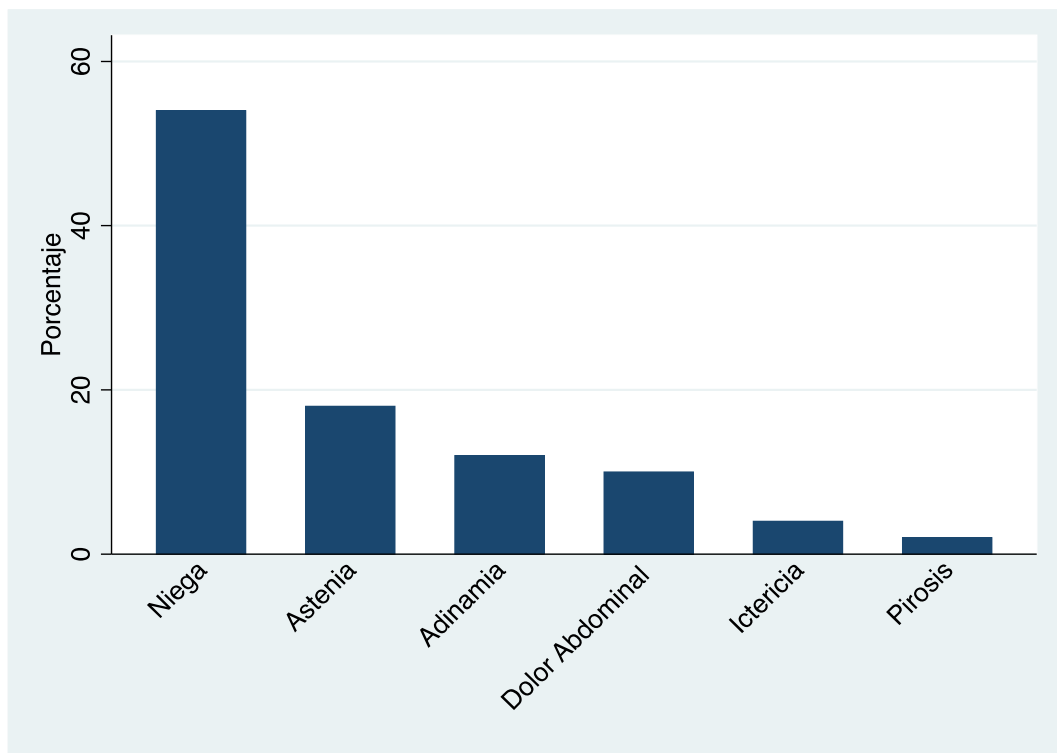
VARIABLES		GENERAL n= 50	SILIMARINA		p
			NO n= 27 (54)	SI n= 23 (46)	
Tipo TB [†]	Pulmonar	50 (100)	27 (100)	23 (100)	NA
Dosis [†]	Estándar	50 (100)	27 (100)	23 (100)	NA
Síntomas pre [†]		45 (90.00)	23 (85.19)	22 (95.65)	0.357
Cuales Síntomas [†]	Tos	15 (30.00)	4 (14.81)	11 (47.83)	0.004*
	Astenia	11 (22.00)	8 (29.63)	3 (13.04)	
	Fiebre	6 (12.00)	2 (7.41)	4 (17.39)	
	Dolor abdominal	6 (12.00)	6 (22.22)	0 (0.00)	
	Adinamia	5 (10.00)	1 (3.70)	4 (17.39)	
AST pre (U/L) [‡]		26 (20-34)	28 (21-34)	25 (17-35)	0.647
ALT pre (U/L) [‡]		26 (22-36)	32 (22-38)	25 (19-31)	0.141
Silimarina [†]		23 (46.00)	0 (0.00)	23 (100)	0.000*

† Variable cualitativa: frecuencia absoluta (n), frecuencia relativa (%); ‡ Variable cuantitativa: mediana (m), rango intercuartílico (RIC); * Significancia estadística (p<0.05). TB: tuberculosis, AST: aspartato transaminasa, ALT: alanino transaminasa.

Grafica 7. Frecuencia de presentación de la sintomatología pre-tratamiento.



Grafica 8. Frecuencia de presentación de la sintomatología post-tratamiento.



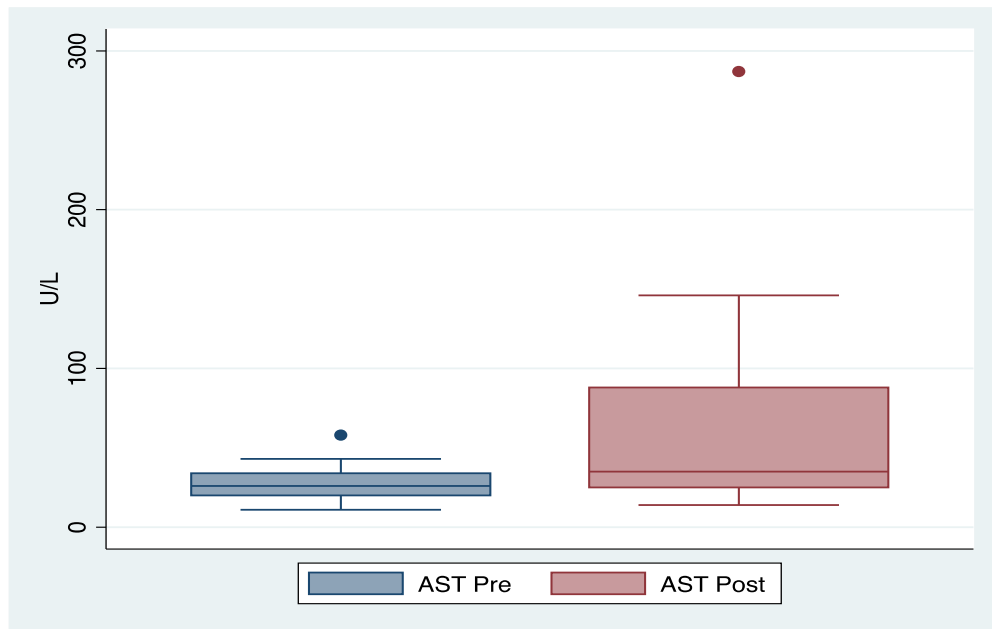
En el análisis de los desenlaces (tabla 4), se documenta un descenso post-intervención de la sintomatología a menos de la mitad (46%), destacando en frecuencia las astenias y la adinamia y en menor proporción el dolor abdominal (Grafica 8). La AST presenta una mediana de 35 y la ALT de 36, documentando en ambos casos valores superiores 90 U/L (tres veces el valor normal) en alrededor de una cuarta parte de los sujetos (Graficas 9 y 10). La variación neta en U/L presento una mediana de 8.5 para la AST y 10 para la ALT, representando un aumento del 30.5% y 48% respectivamente; sin embargo, en al menos un cuarto de los pacientes este ascenso fue de 60 y 66 U/L representando variaciones porcentuales alrededor del 200% y más (Grafica 11); documentándose así que 20 pacientes cumplen con los dos criterios de lesión hepática establecidos para el presente estudio, arrojando una incidencia del 40% de DILI en el grupo de análisis (Grafica 12).

Tabla 4. Análisis de variables desenlace.

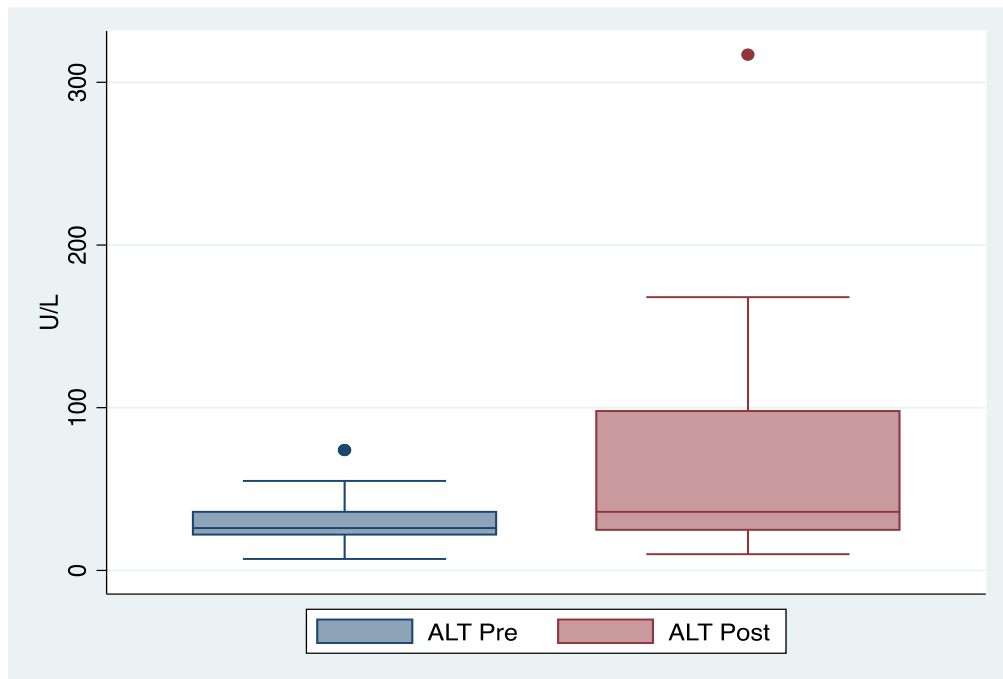
VARIABLES	GENERAL n= 50	SILIMARINA		p
		NO n= 27 (54)	SI n= 23 (46)	
Síntomas post [†]	23 (46.00)	14 (51.85)	9 (39.13)	0.368
Astenia	9 (18.00)	7 (25.93)	2 (8.70)	
Adinamia	6 (12.00)	1 (3.70)	5 (21.74)	
Cuales Síntomas [†]				
Dolor abdominal	5 (10.00)	4 (14.81)	1 (4.35)	0.062
Ictericia	2 (4.00)	2 (7.41)	0 (0.00)	
Pirosis	1 (2.00)	0 (0.00)	1 (4.35)	
AST post (U/L) ‡	35 (25-88)	68 (32-117)	25 (20-50)	0.002*
ALT post (U/L) ‡	36 (25-98)	65 (36-116)	25 (19-49)	0.001*
Delta AST (U/L) ‡	8.5 (0-60)	41 (6-80)	0 (-2-11)	0.001*
Delta AST (%) ‡	30.5 (0-200)	128 (17-240)	0 (-7-28)	0.001*
Delta ALT (U/L) ‡	10 (0-66)	48 (5-78)	0 (0-16)	0.005*
Delta ALT (%) ‡	48 (0-183)	101 (18-250)	0 (0-70)	0.007*
LIMITE SUPERIOR X 2	20 (40.00)	15 (55.56)	5 (21.74)	0,015*
MEDICION BASAL X 2	20 (40.00)	15 (55.56)	5 (21.74)	0,015*
DILI	20 (40.00)	15 (55.56)	5 (21.74)	0,015*

† Variable cualitativa: frecuencia absoluta (n), frecuencia relativa (%); ‡ Variable cuantitativa: mediana (m), rango intercuartílico (RIC); * Significancia estadística (p<0.05). AST: aspartato transaminasa, ALT: alanino transaminasa, DILI: injuria hepática inducida por medicamentos (del ingles: drug-induced liver injury).

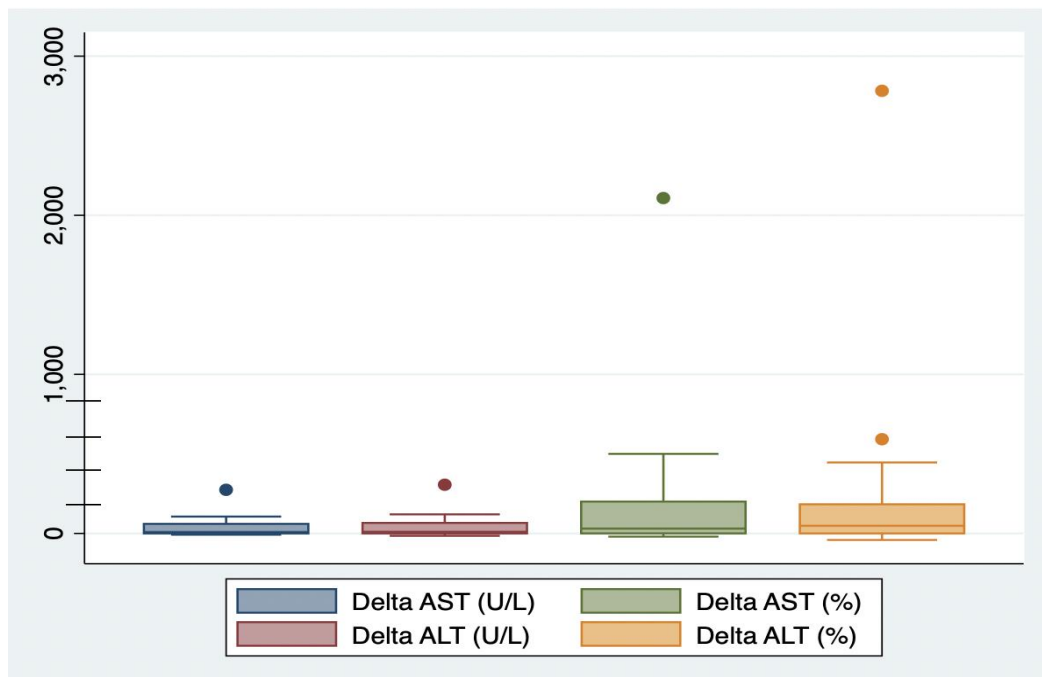
Grafica 9. Distribución general de transaminasa AST pre y post tratamiento.



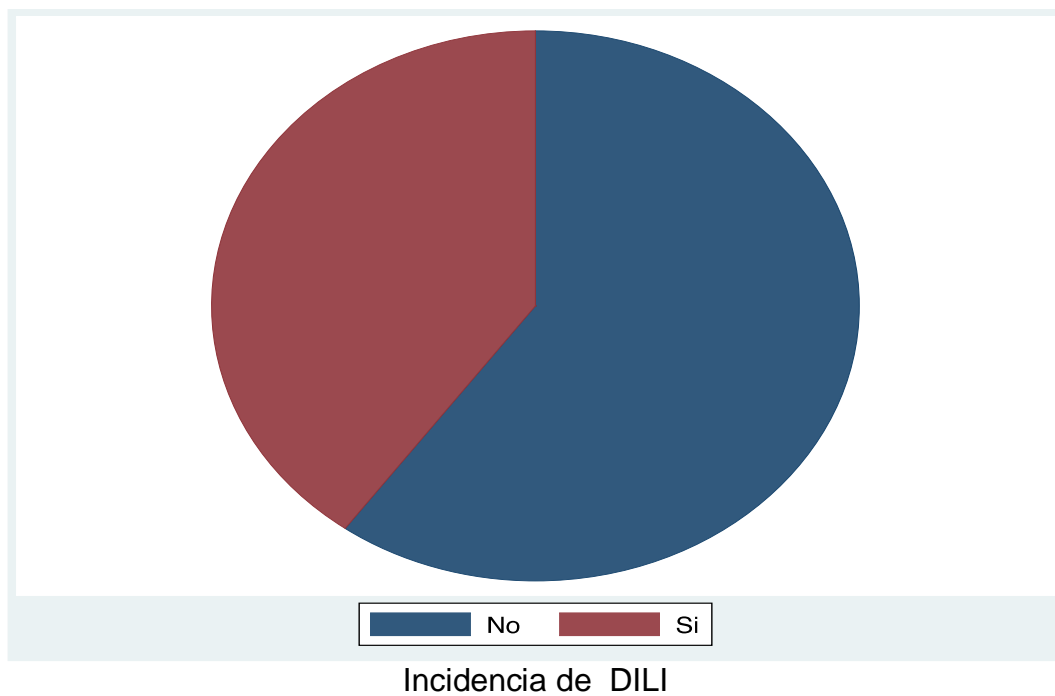
Grafica 10. Distribución general de transaminasa ALT pre y post tratamiento.



Grafica 11. Comportamiento de la variación de las transaminasas post tratamiento.



Grafica 12. Distribución general de la injuria hepática inducida por medicamentos.



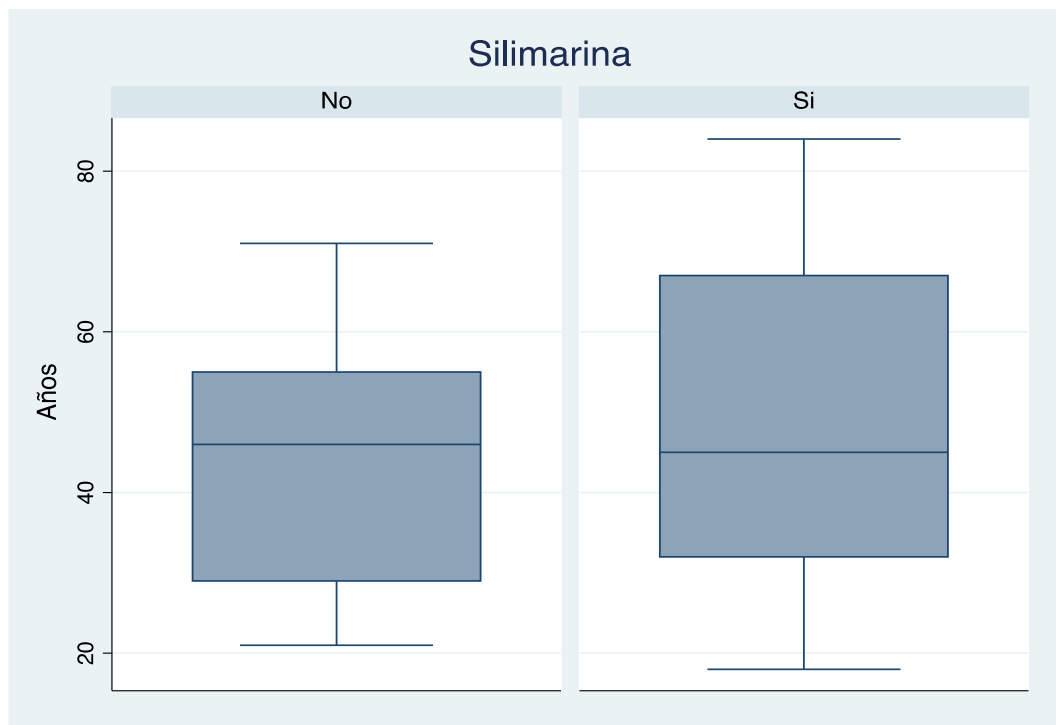
9.2 ANÁLISIS BIVARIADO

Se realizó un análisis bivariado determinado por las cohortes de exposición y control; en busca de potenciales variables de asociación, interacción y/o confusión.

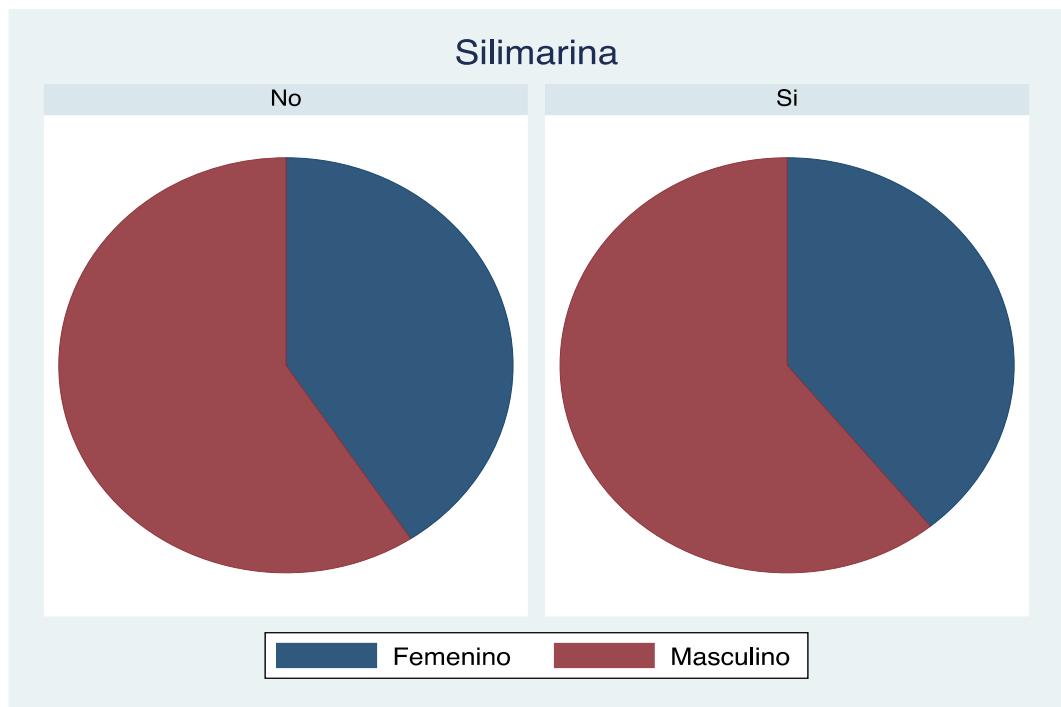
Con relación a las variables sociodemográficas (tabla 1), se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar en los grupos el índice de masa corporal, siendo significativamente menor en el grupo de exposición a la silimarina, mediana de 20 con un RIC de 19 a 23), versus 22 con RIC de 21 a 26 en el grupo control (Grafica 15); por otro lado, la proporción de cesantes fue también significativamente mayor en el grupo de exposición y la de amas de casa en el grupo control. Otras variables como la edad (Grafica 13) y género (Grafica 14).

En cuanto a los antecedentes (tabla 2), no se documentó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre las dos cohortes.

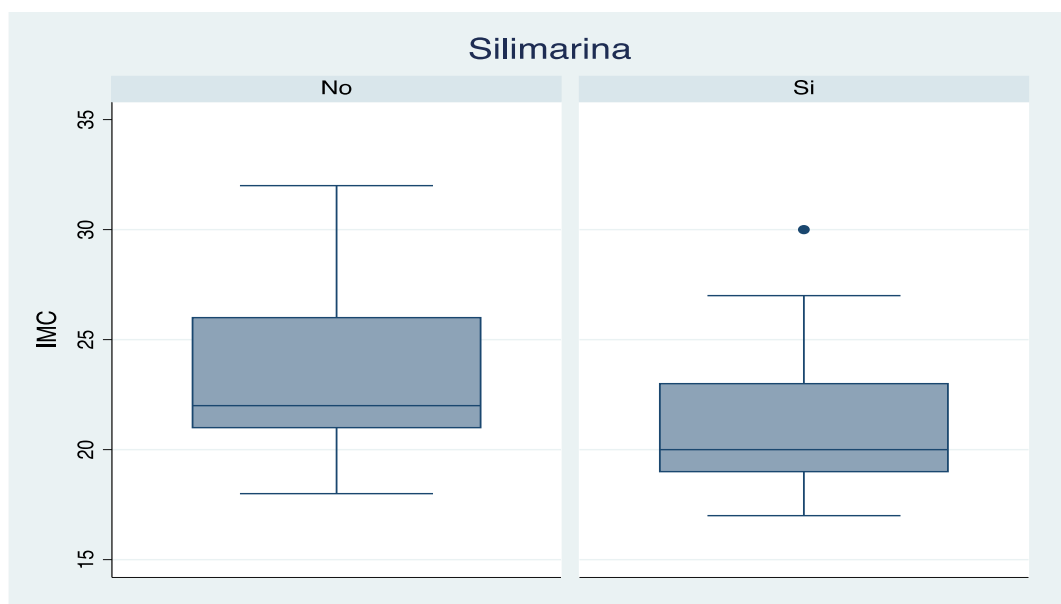
Grafica 13. Comportamiento de la edad por cohorte intervención.



Grafica 14. Distribución de la variable género por cohorte intervención.

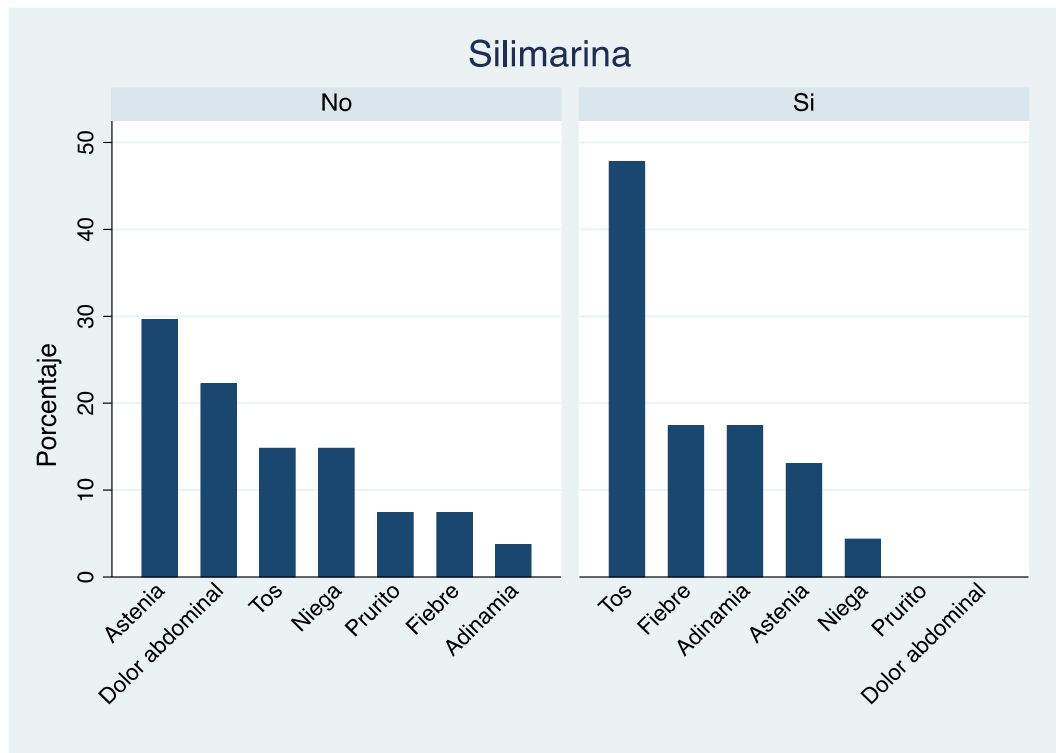


Grafica 15. Comportamiento del índice de masa corporal por cohorte intervención.

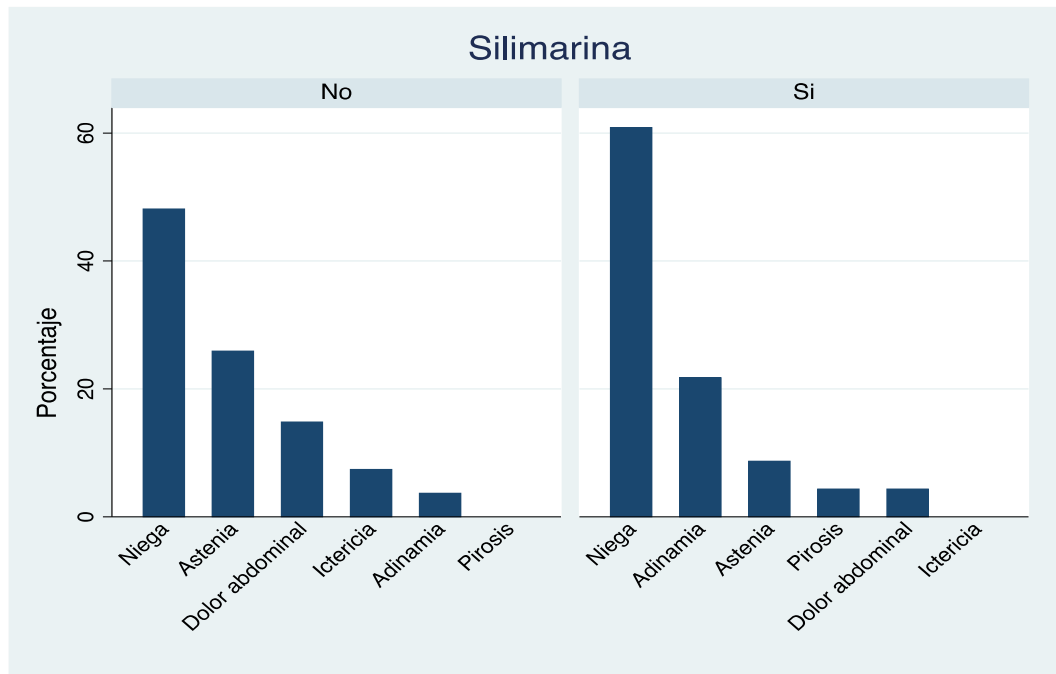


Por otro lado, en las variables clínicas (tabla 3), se halló una mayor proporción de tos, fiebre y adinamia en la cohorte exposición y una mayor proporción de astenia y dolor abdominal en la cohorte control, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (Grafica 16). No hubo diferencias destacables en los niveles basales de transaminasas.

Grafica 16. Frecuencia de la sintomatología pre-tratamiento por cohorte intervención.



Grafica 17. Frecuencia de la sintomatología post-tratamiento por cohorte intervención.



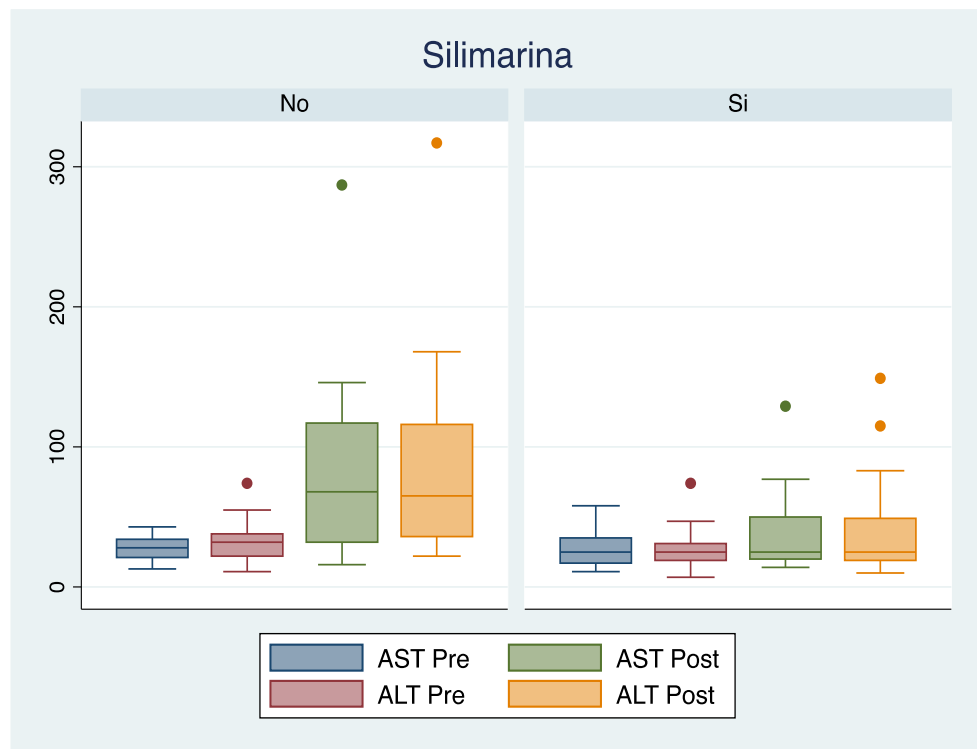
El resto de las variables no presentaron discrepancias significativas entre las dos cohortes y por ende podríamos decir que a lo que a ellas respecta son completamente comparables.

Referente a los desenlaces (tabla 4), no se documentó una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de síntomas ni en el tipo de los mismos, sin embargo, si fueron considerablemente menores en la cohorte expuesta a la silimarina (Grafica 17). Los niveles séricos de transaminasas de control, la variación neta y porcentual de los mismos y la proporción de DILI si fueron significativamente menores en la cohorte de exposición a la silimarina. Se evidenció una incidencia de DILI del 56% en la cohorte de control versus un 22% en la cohorte exposición (Grafica 21); La mediana de AST en la cohorte de no expuestos fue de 68 U/L (RIC 32-117) y de 65 U/L (RIC 36-116) para la ALT, comparado con 25 U/L (RIC 20-50) y 25 U/L (19-49) respectivamente en la cohorte de silimarina (Grafica 18). Representando en la AST una variación alrededor de 41 U/L equivalente a un 128% y en la ALT una oscilación en torno a 48 U/L representados en un 101%; sustentando una elevación de mas del 250% en una cuarta parte de los sujetos (Graficas 19 y 20) Mientras que en la cohorte exposición las variaciones en ambos

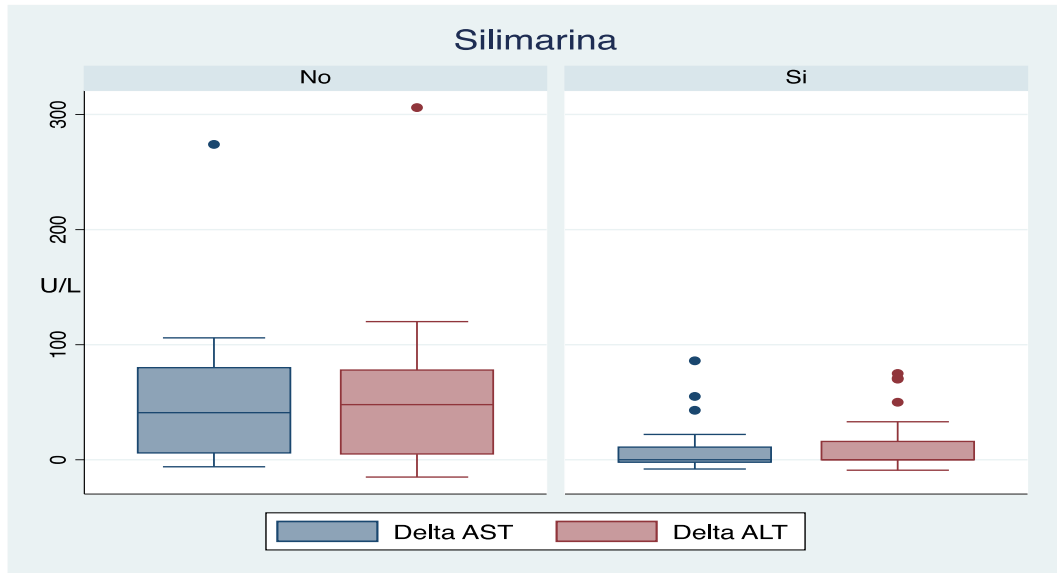
casos fueron alrededor de 0 U/L, llegando a presentar incluso disminuciones de los valores de base en al menos una cuarta parte de los expuestos.

Importante destacar que la totalidad de los pacientes catalogados con injuria hepática inducida por medicamentos (DILI) cumplieron al mismo tiempo con los 2 criterios definidos para tal patología.

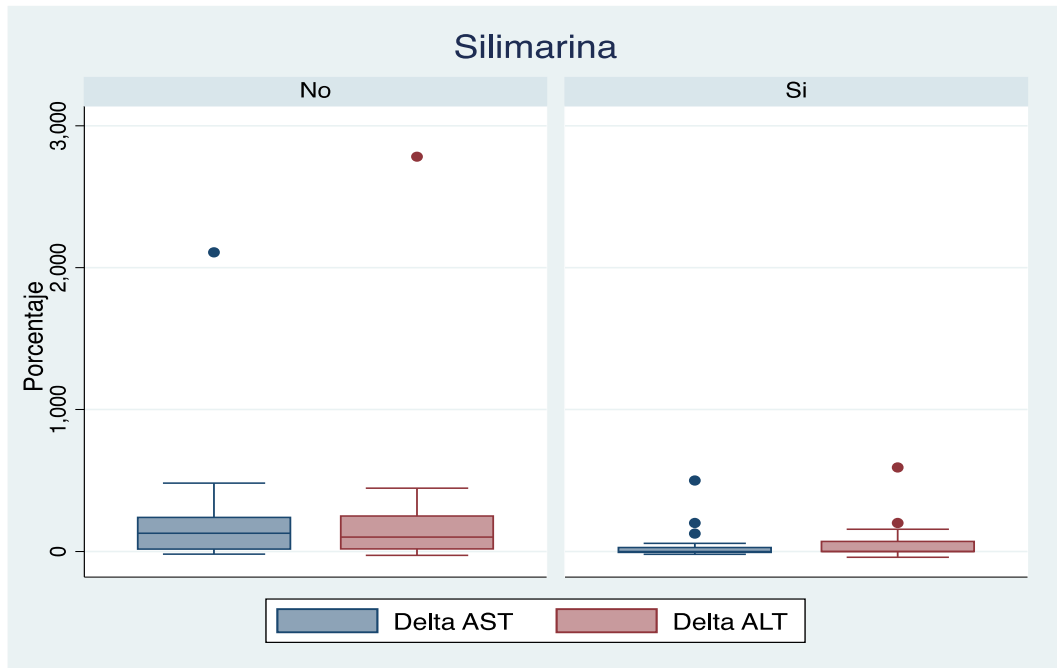
Grafica 18. Valores de las transaminasas pre y post tratamiento por cohorte intervención.



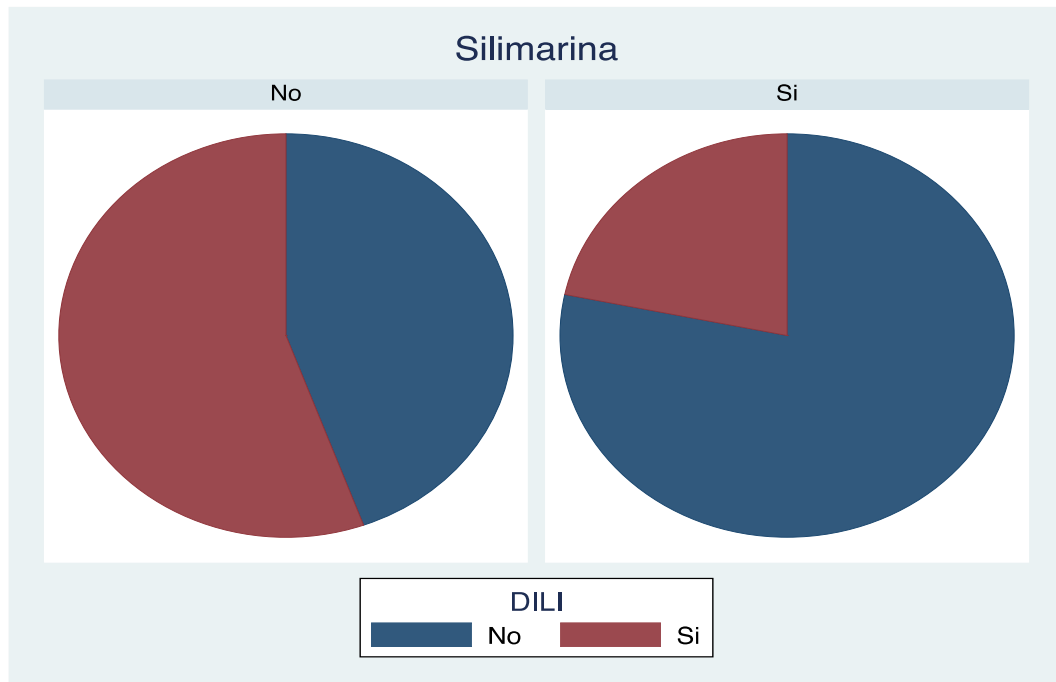
Grafica 19. Variación neta de las transaminasas post-tratamiento por cohorte intervención.



Grafica 20. Variación porcentual de las transaminasas post-tratamiento por cohorte intervención.



Grafica 21. Distribución de la injuria hepática inducida por medicamentos por cohorte intervención.



9.3 ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN

Se realizó entonces el cálculo crudo (no ajustado) de los riesgos relativos (tabla 5) para las potenciales variables de asociación, destacando al consumo concomitante de Silimarina como un claro factor protector para el desarrollo de DILI. Por otro lado, la coinfección por VIH, el consumo de otros medicamentos, específicamente la TARV, los AINEs y el metotrexate, se asociaron como potenciales factores de riesgo; así mismo, los niveles basales de ALT. Finalmente, el IMC que en principio presento diferencia destacada, en el presente análisis no mostro relevancia ni asociación alguna, tampoco lo hizo los niveles basales de AST.

Tabla 5. Análisis de asociación crudo para DILI.

VARIABLE	RR	IC	<i>p</i>
Silimarina	0,39	(0,17 - 0,92)	0,031*
IMC	0,99	(0,89 - 1,10)	0,838
HIV	2,25	(1,25 - 4,07)	0,007*
Otros medicamentos	2,45	(1,22 - 4,91)	0,012*
TARV	2,25	(1,25 - 4,07)	0,007*
AINEs	2,58	(1,81 - 3,68)	0,000*
Metotrexate	2,58	(1,81 - 3,68)	0,000*
AST pre	1,30	(0,91 - 1,86)	0,149
ALT pre	1,32	(1,14 - 1,52)	0,000*

* Significancia estadística ($p < 0.05$). RR: riesgo relativo, IC: intervalo de confianza, IMC: índice de masa corporal, VIH: virus de inmunodeficiencia humana adquirida, TARV: terapia anti-retroviral, AINEs: antiinflamatorios no esteroideos, AST: aspartato transaminasa, ALT: alanino transaminasa, DILI: injuria hepática inducida por medicamentos (del inglés: drug-induced liver injury).

Tabla 6. Análisis de asociación ajustado para DILI

VARIABLE	RR	IC	<i>p</i>
Silimarina	0,31	(0,14 - 0,67)	0,003*
TARV	2,52	(1,47 - 4,32)	0,001*
Metotrexate	7,02	(2,98 - 16,52)	0,000*
ALT pre	1,18	(1,01 - 1,38)	0,036*

* Significancia estadística ($p < 0.05$). RR: riesgo relativo, IC: intervalo de confianza, TARV: terapia anti-retroviral, ALT: alanino transaminasa, DILI: injuria hepática inducida por medicamentos (del inglés: drug-induced liver injury).

9.4 ANÁLISIS MULTIVARIADO

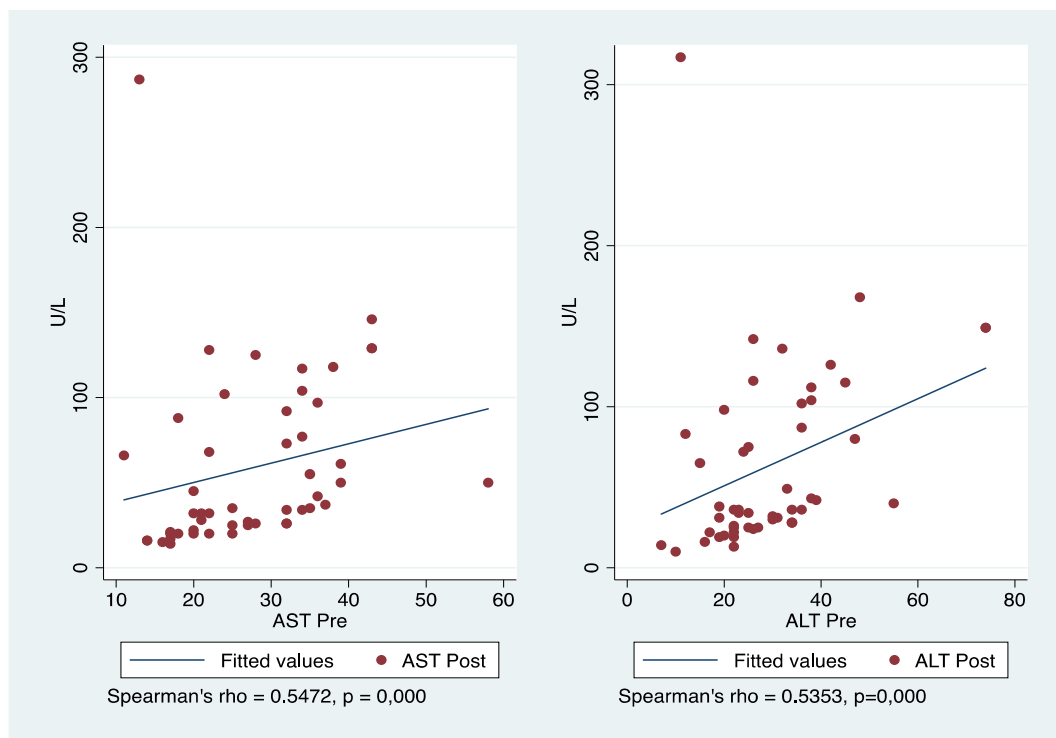
Se ejecuto entonces un análisis multivariado con todas las variables clínicamente relevantes y estadísticamente diferentes, mediante un modelamiento estadístico a

través de regresión de Poisson, para controlar la confusión y la interacción potenciales de las mismas y así determinar las verdaderas variables asociadas a la ocurrencia de DILI.

Se halló entonces un total de 1 factor protector y 3 factores de riesgo independientes para el desarrollo de DILI secundario al tratamiento antituberculoso estándar; el consumo concomitante de Silimarina prevalece como un claro factor protector independiente para el desarrollo de DILI, representado en un riesgo relativo de 0,31, equivalente a la disminución del riesgo en un 223%. Por otro lado, tenemos los factores de riesgo independientes: el consumo simultáneo de la TARV aumenta el riesgo de desarrollar DILI en un 152% y de metotrexate lo aumenta en un 602%; además por cada 10 U/L de ALT basal aumenta el riesgo de DILI en un 18%.

Las demás variables que inicialmente habían mostrado una asociación significativa, con la ejecución del análisis multivariado se documentó que esto se debía a confusión o interacción, por lo que esta asociación era falsa y por ende fueron suprimidas en el modelo de regresión.

Grafica 22. Análisis de correlación entre los valores basales de transaminasas y controles post tratamiento.



9.5 ANÁLISIS DE CORRELACIÓN

Finalmente se efectuó un análisis de correlación (Grafica 22) entre los valores basales de transaminasas como potenciales predictores de la severidad de DILI, encontrando una correlación estadísticamente significativa, pero clínicamente menor representada en un 54% de correlación para la AST y un 55% para la ALT.

10. DISCUSIÓN

El DILI representa un efecto adverso importante y esencial que puede ocurrir dentro de los primeros dos meses de tratamiento antituberculoso cuando se utiliza una combinación de medicamentos¹⁶

Las medidas utilizadas para prevenir este efecto adverso representan una conducta fundamental al mejorar la tolerancia, los costos y la seguridad en general del tratamiento anti tuberculoso.

El presente estudio busca determinar la utilidad de una medida farmacológica en la prevención de la aparición de DILI en una población colombiana.

La eficacia de la silimarina como medida de prevención de daño hepático con tratamiento antituberculoso, fue evaluada mediante la cuantificación de la ALT Y AST, comparando pacientes con exposición o no al medicamento en el contexto de pacientes que recibieron terapia antituberculosa estándar.

Los hallazgos sociodemográficos evidencian que no hubo diferencias significativas por lo que hace comparables los grupos.

El RR del grupo de pacientes con silimarina evidencio un riesgo relativo de 0,31 IC (0,14 - 0,67) 0,003*, equivalente a la disminución del riesgo en un 223% definiéndose como un factor protector. Por otro lado, tenemos los factores de riesgo independientes: el consumo simultaneo de la TARV (Terapia antiretroviral) aumenta el riesgo de desarrollar DILI en un 152% RR 2,52 IC (1,47 4,32) 0,001* y la exposición previa a metotrexate lo aumenta en un 602% RR 7,02 IC (2,98 - 16,52) 0,000*; además por cada 10 U/L de ALT basal aumenta el riesgo de DILI en un 18% RR 1,18 IC (1,01 - 1,38) 0,036*.

En cuanto a la aparición de DILI durante el tratamiento anti tuberculoso, un reciente estudio de cohorte coreano centrándose en el momento del inicio de DILI anti-TB que incluía 1031 pacientes con TB, la mayoría (67,6%) eventos hepatotóxicos apareció dentro de los primeros 30 días de tratamiento antituberculoso⁴¹, en nuestro estudio se documentaron la elevación de las transaminasas en el grupo que desarrollo DILI entre la semana 4 y 6 (30 a 45 días) con una incidencia general del 40% , en nuestra región los días exactos de elevación pueden ser mejor evaluados en un próximo estudio con toma semanal de transaminasas.

En el presente trabajo se documentó la disminución de la aparición de DILI en los pacientes del grupo expuesto a la silimarina, en la medición de la ALT y AST de control lo que evidenció una incidencia de DILI del 56% en la cohorte de control versus un 22% en la cohorte exposición; La mediana de AST en la cohorte de no expuestos fue de 68 U/L (RIC 32-117) y de 65 U/L (RIC 36-116) para la ALT, comparado con 25 U/L (RIC 20-50) y 25 U/L (19-49) respectivamente en la cohorte de silimarina, este hallazgo del estudio es consistente con meta análisis recientemente publicado donde se documenta un efecto hepato protector de la silimarina durante las primeras cuatro semanas de terapia⁴⁰.

Estudios de investigación previos informaron que los medicamentos antiTB producen estrés oxidativo, peroxidación lipídica y agotamiento de las reservas de glutatión⁴². Estudios recientes apoyó que la hepatotoxicidad inducida por INH también ha sido atribuida a un metabolito reactivo y un sistema inmunitario reacción. Estos mecanismos complejos responsables de DILI anti-TB puede ser parcialmente neutralizado por el mecanismo de hepatoprotección de silimarina, sin embargo, la protección de la silimarina a largo plazo no ha sido demostrada⁴⁰.

Dentro de los síntomas relacionados con los pacientes se halló una mayor proporción de tos, fiebre y adinamia en la cohorte exposición y una mayor proporción de astenia y dolor abdominal en la cohorte control, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

No se documentaron efectos adversos importantes, ni mortalidad relacionados con el grupo exposición lo que es concordante con distintas publicaciones que evidencian la seguridad del medicamento.^{13,16,17,33,40,41}

Un hallazgo llamativo respecto al desenlace es la presencia de un IMC levemente superior en el grupo no expuesto a silimarina, dentro de las recomendaciones para futuros estudios es importante destacar la necesidad de realizar estudios específicos en grupos de riesgo especiales para el desarrollo de enfermedad hepática como son la obesidad, evaluación de ganancia de peso en los grupos control, y aumentar el número de pacientes ingresados al estudio

También se han identificado otras evaluaciones serológicas para determinar el compromiso hepático con medicamentos, como son fosfatasa alcalina, bilirrubinas, superóxido dismutasa, que permitirán investigar tipos de DILI como de perfil colestásico serán herramientas complementarias para seguir en próximos estudios.

11.CONCLUSIONES

El DILI es un fenómeno que se presenta con una alta incidencia general 40%, representando un fenómeno de aumento de los costos y falta de adherencia en los tratamientos antituberculosos

La silimarina representa un medicamento que disminuye los niveles de la AST Y ALT de los 30 a los 45 días después del inicio de tratamiento

Los pacientes que reciben terapia antiretroviral, metrotexate representan un grupo de muy alto riesgo para DILI.

Se debe identificar el papel de la silimarina como agente que disminuye los niveles de ALT Y AST en grupos de alto riesgo para DILI como obesos, hepatitis crónicas, cirrosis hepática, alcohólicos

Se deben realiza nuevos estudios utilizando otros marcadores serológicos para definir grupos de daño con fenómenos colestasicos, y con marcadores de sensibilidad diferente en DILI así como IMC postratamiento para evaluar otros factores que pueden influenciar la entidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2005. Geneva, World Health Organization(WHO/HTM/TB/2005.349). <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> Incidencia calculada con casos reportados al Programa Nacional de Tuberculosis, según lo definido en su Plan de Monitoreo y Evaluación.
2. Programa Nacional de Tuberculosis. Fuente: DANE (*Departamento Administrativo Nacional de Estadística*). Datos preliminares de 2018.
3. Devarbhavi, H., 2012. An update on drug-induced liver injury. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2, 247–259.
4. Yeny Valmeri Alberca Canelo Prevalencia De Hipertransaminasemia Con Tratamiento Antituberculoso En El Centro Médico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara” 2015 Lima Peru 2016
5. Darvin SS. Hepatoprotective effect of lawsone on rifampicin-isoniazid induce hepatotoxicity in in vitro and in vivo models. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 61 (2018) 87–94)
6. Lourdes Paola Mendoza Silva Factores Asociados Al Desarrollo De Hepatotoxicidad En Pacientes Con Tratamiento Antituberculoso En El Hospital Nacional Arzobispo Loayza Del 2012 Al 2016 Lourdes Paola Mendoza Silva. Lim Peru 2018. Universidad Ricardo Palma Tesis De Grado.
7. Berrouet Mejía MC, Escobar Toledo IE, Gómez Calzada UE, Agudelo Berruecos Y, Valencia Acosta NY, Ospina S. Hepatotoxicidad por antituberculosos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, 2005-2007. *Iatreia.* 2008;21(4):s35–s35.
8. Comas, I., Coscolla, M., Luo, T., Borrell, S., Holt, K. E., Kato-Maeda, M., . . . Gagneux, S. (2013). Out-of-Africa migration and Neolithic coexpansion of *Mycobacterium tuberculosis* with modern humans. *Nat Genet*, 45(10), 1176-1182. doi:10.1038/ng.274
9. Tiemersma, E. W., van der Werf, M. J., Borgdorff, M. W., Williams, B. G., & Nagelkerke, N. J. (2011). Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. *PLoS One*, 6(4), e17601. doi:10.1371/journal.pone.001760
10. Elmorsy, E., Attalla, S., Fikry, E., Kocon, A., Turner, R., Christie, D., Warren, A., Nwidi, L., Carter, W.G., 2017. Adverse effects of anti-tuberculosis drugs on

HepG2 cell bioenergetics. *Hum. Exp. Toxicol.* 36, 616–625.

11. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury Clinical practice guidelines panel: Chair: Raul J. Andrade; Panel members Guruprasad P. Aithal, Einar S. Bjornsson, Neil Kaplowitz, Gerd A. Kullak-Ublick, Dominique Larrey; EASL Governing Board representative: Tom H. Karlsen. Switzerland.
12. Lineamientos Técnicos Y Operativos Del Programa Nacional De Tuberculosis Subdirección De Enfermedades Transmisibles Dirección De Promoción Y Prevención, Ministerio de Salud y Protección Social Colombia. 2019
13. Hasan, K.M., Yesmin, S., Akhter, S.F., Paul, S., Sarker, S., Islam, M.A., Wahed, M.I.I., Khan, M.R.I., 2016. Hepatoprotective potentiality of various fractions of ethanolic extracts of *Lawsonia inermis* (henna) leaves against chemical-induced hepatitis in rats. 1, 17–22.
14. A double-blinded randomized controlled trial of silymarin for the prevention of antituberculosis drug-induced liver injury Luangchosiri et al. *BMC Complementary and Alternative Medicine* (2015) 15:334 DOI 10.1186/s12906-015-0861-7
15. Prevention of hepatotoxicity due to anti tuberculosis treatment: meghna R Adhuavarya. *curcuma longa* (CL) and *Tinospora cordifolia* (TC) 2008 *WJ Gastroenterology*.
16. Luangchosiri et al. A doubleblinded randomized controlled trial of silymarin for the prevention of antituberculosis drug-induced liver injury,” *BMC Complementary and Alternative Medicine*, vol. 15, no. 1, Article ID 334, 2015.
17. Gómez Calzada, U., Agudelo Berruecos, Y., Berrouet Mejía, M., & Escobar Toledo, I. (2019). Hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs.
18. Prasad, D., Kumar, D., & Madhu, D. (2017). A Study of Changes in Liver Enzymes (ALT & AST) with Antitubercular Treatment in Newly Diagnosed Sputum Smear Positive Patients At Rims, Ranchi. *IOSR Journal Of Dental And Medical Sciences*, 16(03), 09-11. doi: 10.9790/0853-160308091
19. Jeong, I., Park, J., Cho, Y., Yoon, H., Song, J., Lee, C., & Lee, J. (2015). Drug-induced Hepatotoxicity of Anti-tuberculosis Drugs and Their Serum Levels. *Journal Of Korean Medical Science*, 30(2), 167. doi: 10.3346/jkms.2015.30.2.1
20. Padmapriyadarsini, C., Bhavani, P., Tang, A., Kumar, H., Ponnuraja, C., & Narendran, G. et al. (2013). Early changes in hepatic function among HIV–tuberculosis patients treated with nevirapine or efavirenz along with rifampin-based anti-tuberculosis therapy. *International Journal Of Infectious Diseases*, 17(12),

21. Gholami K, Kamali E, Hajiabdolbagh Mi, Shalviri G. Evaluación de las reacciones adversas de los antituberculosos en pacientes hospitalizados. *Pharmacy Practice* 2006; 4(3): 134-138.
22. Rodriguez, A., Trujillo, H., Uribe, A., & De Vidal, E. Rifampicina-Isoniazida Int Ermitente En El Tratamiento De La Tuberculosis Pulmonar Infantil.
23. Ramappa, V., & Aithal, G. (2013). Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *Journal Of Clinical And Experimental Hepatology*, 3(1), 37-49. doi: 10.1016/j.jceh.2012.12.001
24. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 145-155.
25. Sgro C, Clinard F, Quazir K. Incidence of drug-induced hepatic injuries. A French population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451-455.
26. Zimmerman J, Ishak K. General aspects of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin N Am* 1995; 24: 739-757.
27. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970; 3: 282-298.
28. 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.
29. Navarro VJ. Drug related hepatotoxicity. *New Engl J Med* 2006; 354: 731-739.
30. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández C, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al, On behalf of the Spanish group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Toxic and drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to a Registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129: 512-521.
31. 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.
32. Thiim M. Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 381-399.
33. Reto L. Hepatotoxicidad por fármacos antituberculosos. *Rev Gastroenterol Perú* 2005; 25: 362-365.

34. Toxicidad hepática por medicamentos antituberculosos, Ubier Eduardo Gómez Calzada, *Iatreia vol.21 no.1 Medellín Jan./Mar. 2008*
35. Dheda, K., Barry, C. E., 3rd, & Maartens, G. (2016). Tuberculosis. *Lancet*, 387(10024), 1211-1226. doi:10.1016/s0140-6736(15)00151-8
36. Lonnroth, K., Castro, K. G., Chakaya, J. M., Chauhan, L. S., Floyd, K., Glaziou, P., & Raviglione, M. C. (2010). Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development. *Lancet*, 375(9728), 1814-1829. doi:10.1016/s0140-6736(10)60483-7
37. Dye, C., Glaziou, P., Floyd, K., & Raviglione, M. (2013). Prospects for tuberculosis elimination. *Annu Rev Public Health*, 34, 271-286. doi:10.1146/annurev-publhealth-031912-114431
38. First line anti-tuberculosis induced hepatotoxicity: incidence and risk factors Omaima El Bouazzi, Sanaa Hammi, Pan African Medical Journal. 2016; 25:167
39. United State Public Health Service. Hepatic toxicity of pyrazinamide used with isoniazid in tuberculous patients. USPH. Tuberculosis therapy trial. *Am Rev Respir Dis* 1959; 80: 371-387. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/arrd.1959.80.3.371>
40. Lina Tao , Xiaoyu Qu, Yue Zhang, Yanqing Song , and Si-xi Zhang, Prophylactic Therapy of Silymarin (Milk Thistle) on Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trialsm *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Volume 2019, Article ID 3192351, 11 pages <https://doi.org/10.1155/2019/3192351>
41. C. M. Lee, S. S. Lee, J. M. Lee et al., "Early monitoring for detection of antituberculous drug-induced hepatotoxicity," *Korean Journal of Internal Medicine*, vol. 31, no. 1, pp. 65–72, 2016.
42. RamappaandG.P.Aithal, "Hepatotoxicity related to antituberculosis drugs: mechanisms and management," *Clinical and Experimental Hepatology*, vol. 3, . 37–49, 2013.

ANEXOS

Anexo A. Consentimiento informado.

	FORMATO	FECHA DE EMISIÓN: ABRIL 2019
	CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA	
		PÁGINA: 89 de 92

Título del proyecto de investigación:	COMPORTAMIENTO DE LAS TRANSAMINASAS EN PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO EXPUESTOS Y NO EXPUESTOS A SILIMARINA EN DOS IPS DEL SUR DE COLOMBIA EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE MARZO Y DICIEMBRE DEL 2019
Nombre del investigador principal:	CATALINA GONZALEZ AVILES
Sede donde se realiza el estudio:	ESE CARMEN EMILIA OSPINA
Nombre del paciente:	

A usted se le está invitando a participar en el estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad de preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregara una copia firmada y fechada.

1. Objetivo general: Medir los niveles de transaminasas en pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar que están recibiendo terapia antituberculosa estándar asociadas con el consumo o no consumo de silimarina.

2. Metodología. estudio observacional, analítico, de cohortes prospectivo en donde se tomaron 50 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de tuberculosis pulmonar que estén recibiendo tratamiento antituberculoso de primera fase quienes decidieron la toma o no de silimarina durante 2 semanas en conjunto con su tratamiento antiTBC Estándar. Se midieron los niveles de transaminasas pre y post exposición del medicamento, así como los pacientes no expuestos se midieron las transaminasas en este mismo tiempo, se midieron adicionalmente variables sociodemográficas, Sintomatología IMC y otros medicamentos. Se realizó análisis unitario, bivariado, de asociación con el calculo del Riesgo Relativo modelos de regresión y análisis de correlación.

3. Justificación del estudio. Los estudios han mostrado que los medicamentos antituberculosis (para atacar la tuberculosis) producen toxicidad en el hígado por lo cual se quiere implementar el medicamento silimarina que ha mostrado prevención en el daño hepático producido por medicamentos antituberculosis.

4. Beneficios del estudio Se realizará seguimiento de la función hepática a el paciente y se ofrecerá un medicamento que los estudios han mostrado puede proteger el daño hepático asociado a los medicamentos antituberculosos.

5. Procedimientos del estudio se vigilará la función hepática por toma de muestras de rutina que hace parte de la consulta de seguimiento habitual de su patología de base antes y despues de la administración del medicametro Silimarina.

6. Riesgos asociados al estudio: Riesgo mayor que el mínimo, dentro de lo reportado el medicamento silimarina puede asociarse con Nauseas y maréos.

7. Aclaraciones: Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad. No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio. No recibirá pago por su participación. En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable. La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Si siente mareo, náuseas, malestar general, fiebre, sangrados, dolor de cabeza

incapacitante o cualquier otro síntoma que considere importante informe inmediatamente a los investigadores en la siguiente información.

Si tiene alguna pregunta o si desea alguna aclaración por favor comunicarse con la Doctor(a) CATALINA GONZALEZ AVILES al teléfono 3165771202 y/o con el Doctor CHRISTIAN ERNESTO MELGAR al teléfono 3174270488 Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar el consentimiento informado que forma parte de este documento.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____, identificado con cédula de ciudadanía número _____ expedida en la ciudad de _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido contestadas de manera satisfactoria por el investigador que me entrevistó. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos, por lo tanto, deseo participar voluntariamente en el proyecto de investigación.

Nombres y Apellidos del Participante

Firma del Participante
C.C.

Nombre del Testigo

Firma del Testigo
C.C

Esta parte debe ser completada por el investigador o su responsable. He explicado a la persona _____ el propósito de la investigación, le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implican su

participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella (Resolución 8430 de 1993) una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

CATALINA GONZALEZ AVILES
C.C. 1110496859 De Ibagué
Teléfono: 3165771202
Email: catag_909@hotmail.com
Fecha:

DESESTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____, identificado con cedula de ciudadanía número _____ expedida en la ciudad de _____ he participado voluntariamente en el estudio en mención hasta el día de hoy (dd/mm/aaaa), donde haciendo uso de mi derecho de retirarme voluntariamente en cualquier fase del desarrollo del estudio, sin que esto ocasione ningún tipo de represalia contra mí, decido a partir de este momento no participar más en esta investigación, siendo expuestos mis motivos de desistimiento a continuación:

Como constancia del desistimiento en la participación de este estudio firman a continuación:

Firma de la persona que desiste de su participación en el estudio
C.C.
Fecha:

Firma del testigo (si aplica)
C.C.
Fecha: