



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

Factores de riesgo asociados a injuria hepática inducida por fármacos antituberculosos del esquema estándar de primera línea, en el periodo entre mayo 2024 y abril 2025, en el Hospital Cayetano Heredia, Lima

Risk factors associated with drug-induced liver injury caused by first-line standard antituberculosis drugs, from May 2024 to April 2025, at the Cayetano Heredia Hospital, Lima

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL  
TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN  
GASTROENTEROLOGÍA

AUTOR

JOSE LUIS VILLALVA LUNA

ASESOR

ALVARO BELLIDO CAPARO

CO-ASESOR

ENRIQUE SERGIO VALDIVIA NUÑEZ

LIMA – PERÚ

2025

# RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

1 de 344: JOSE LUIS VILLALVA LUNA  
Factores de riesgo asociados a injuria hepática inducida ...

Similitud 22% Marcas de alerta

UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA Facultad de MEDICINA

Factores de riesgo asociados a injuria hepática inducida por fármacos antituberculosos del esquema estándar de primera línea, en el periodo entre mayo 2024 y abril 2025, en el Hospital Cayetano Heredia, Lima

Risk factors associated with drug-induced liver injury caused by first-line standard antituberculosis drugs, from May 2024 to April 2025, at the Cayetano Heredia Hospital, Lima

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN GASTROENTEROLOGÍA

AUTOR  
JOSE LUIS VILLALVA LUNA  
ASESOR  
ALVARO BELLIDO CAPARO  
CO-ASESOR  
ENRIQUE SERGIO VALDIVIA NUÑEZ

LIMA - PERÚ  
2025

Informe estándar  
Informe en inglés no disponible Más información

22% Similitud estándar

Fuentes  
Mostrar las fuentes solapadas

#	Internet	Similitud
1	hdl.handle.net	6%
2	repositorio.upch.edu.pe	1%
3	www.coursehero.com	1%
4	idoc.pub	<1%
5	www.clinicaltrialsregister.eu	<1%

Página 1 de 18 4053 palabras 158%

## **1. RESUMEN:**

**Introducción:** La tuberculosis es un problema de salud pública mundial y la segunda causa infecciosa de muerte tras la COVID-19. En Perú, la tasa de éxito del tratamiento es del 85%. Sin embargo, los fármacos antituberculosos pueden ocasionar efectos adversos, entre ellos la injuria hepática, cuya incidencia se describe entre el 2% y el 28%. Esta incidencia puede incrementarse en presencia de factores de riesgo, condicionando mala adherencia al tratamiento, fracaso terapéutico y resistencia farmacológica.

**Objetivos:** Identificar los factores de riesgo asociados a injuria hepática aguda inducida por fármacos antituberculosos del esquema estándar de primera línea, entre mayo 2024 y abril 2025, en el Hospital Cayetano Heredia, Lima.

**Diseño:** Estudio observacional, analítico de casos y controles, retrospectivo.

**Ámbito de estudio:** Hospital Cayetano Heredia, Lima.

**Sujetos de estudio:** Pacientes con diagnóstico confirmado o probable de tuberculosis, hospitalizados e iniciando tratamiento por primera vez con el esquema estándar de primera línea, entre mayo 2024 y abril 2025.

**Instrumentalización:** Ficha de recolección de datos.

**Determinaciones:** Los datos serán tabulados en Microsoft Excel y analizados con STATA. Las variables categóricas se analizarán con Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher; las continuas, con T de Student, Wilcoxon o Kruskal-Wallis. Para identificar factores de riesgo independientes, se usará regresión logística multivariada.

**Palabras clave:** Daño Hepático Inducido por Drogas, Fármacos Antituberculosos, Factores de Riesgo.

## **2. INTRODUCCIÓN**

La tuberculosis (TB) es la segunda causa infecciosa de muerte en el mundo, solo superada por la COVID-19. En el 2021, se notificaron 6.4 millones de casos nuevos de TB y aproximadamente 1.6 millones de muertes asociadas (1). En las Américas, Perú ocupa el segundo lugar en carga de TB después de Brasil y presenta la mayor tasa de incidencia, con 120 casos nuevos por cada 100 mil habitantes (2).

En respuesta, el Ministerio de Salud (MINSA) ha implementado la Norma Técnica de Salud (NTS 104/DGSP-V.01), que regula el manejo de la TB y establece esquemas estándar basados en la sensibilidad a la isoniazida (H) y la rifampicina (R). Se define TB sensible a un caso de TB pulmonar o extrapulmonar con sensibilidad a H (isoniazida) y R (rifampicina), los pilares del tratamiento de primera línea (3). Dicho esquema incluye, además, pirazinamida (Z) y etambutol (E), ambos reconocidos por su eficacia.

Se estima que entre el 2% y el 28% de los pacientes tratados con estos fármacos pueden desarrollar injuria hepática inducida por medicamentos (Drug-Induced Liver Injury, DILI) (4), siendo la pirazinamida la más hepatotóxica del esquema. DILI constituye un efecto adverso clínicamente relevante, ya que compromete la adherencia al tratamiento y puede conducir al fracaso terapéutico o desarrollo de resistencia (5).

Múltiples estudios internacionales, han identificado diversos factores de riesgo para DILI, tales como edad mayor de 50 años, enfermedades hepáticas preexistentes, coinfección por VIH (virus de inmunodeficiencia humana), diabetes mellitus, desnutrición, uso concomitante de fármacos, hipoalbuminemia y factores genéticos. (5,6,7,8,9)

Asimismo, estudios en otros países latinoamericanos como Colombia (Gomez-Calzada et al., 2008) y Brasil (Araujo-Mariz et al., 2016) han identificado patrones consistentes que resaltan la necesidad de monitoreo temprano de la función hepática. Este último estudio, reporta una alta incidencia de hepatotoxicidad que llega hasta el 30.6% en personas viviendo con VIH/SIDA. (7,8)

En el Perú, la evidencia nacional reciente sigue siendo limitada. Un estudio descriptivo retrospectivo realizado en Lima, Oscanoa et al. evaluaron 188 pacientes con tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) y encontraron una incidencia de injuria hepática inducida por antituberculosos del 3.7% (7/188), siendo la pirazinamida el fármaco más implicado (57.1% de los casos). Además, se documentó que en el 71.4% de los casos requirió suspensión temporal del tratamiento, y el 42.9% presentó daño hepatocelular según criterios del patrón bioquímico. Este estudio también aplicó el método de RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) para confirmar la relación causal entre los antituberculosos y la hepatotoxicidad (9). Debido a la similitud del contexto clínico y poblacional, este trabajo se ha utilizado como referencia para el cálculo del tamaño muestral del presente estudio.

La evaluación diagnóstica de DILI ha sido estandarizada internacionalmente mediante criterios específicos y herramientas como el método de causalidad RUCAM, que clasifica los patrones de daño hepático en hepatocelular, colestásico o mixto (10). La American Thoracic Society (ATS) recomienda la monitorización regular del perfil hepático como prioridad para investigar la hepatotoxicidad, especialmente en pacientes con factores de riesgo o síntomas, con controles iniciales y a las 2-4 semanas del inicio del tratamiento (11,12). Por su parte, la NTS

104/DGSP-V.01 establece un perfil hepático inicial y un control a las 8 semanas (3). Estudios realizados en el Reino Unido destacan que el 53% de los pacientes desarrolla DILI en las primeras 2 semanas, aumentando al 87% después de los 2 meses (5). En cuanto al manejo, tanto la ATS como la British Thoracic Society (BTS) sugieren la suspensión de medicamentos antituberculosos si ALT (alanina aminotransferasa) alcanza 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) con síntomas o 5 veces sin síntomas. En casos graves, el uso de regímenes no hepatotóxicos es prioritario, y la reintroducción de medicamentos puede realizarse secuencialmente o simultáneamente según las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares (6, 13).

El presente estudio busca responder a la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a injuria hepática inducida por fármacos antituberculosos del esquema estándar de primera línea, en el periodo entre mayo 2024 - abril 2025, en el Hospital Cayetano Heredia - Lima?

Este trabajo se alinea con las prioridades nacionales de investigación en tuberculosis (14), particularmente en la identificación de factores de riesgo clínico que permitan optimizar el monitoreo y el manejo temprano de la hepatotoxicidad, mejorando la adherencia y los desenlaces del tratamiento.

### **3. OBJETIVOS**

#### **Objetivo general:**

1. Identificar los factores de riesgo asociados a la injuria hepática inducida por fármacos antituberculosos del esquema estándar de primera línea, en pacientes

atendidos en el Hospital Cayetano Heredia, durante el periodo de mayo 2024 a abril 2025.

**Objetivos específicos:**

1. Estimar la frecuencia de injuria hepática inducida por fármacos antituberculosos del esquema estándar de primera línea, en pacientes atendidos en el Hospital Cayetano Heredia, durante el periodo de mayo 2024 a abril 2025.
2. Determinar el intervalo de tiempo entre el inicio de tratamiento antituberculoso y la aparición de injuria hepática inducida por fármacos antituberculosos del esquema estándar de primera línea, en pacientes atendidos en el Hospital Cayetano Heredia, durante el periodo de mayo 2024 a abril 2025.
3. Caracterizar las variables clínico-epidemiológicas y laboratoriales de los pacientes con injuria hepática aguda inducida por fármacos antituberculosos del esquema estándar de primera línea, en pacientes atendidos en el Hospital Cayetano Heredia, durante el periodo de mayo 2024 a abril 2025.
4. Evaluar los desenlaces clínicos en los pacientes que desarrollan injuria hepática inducida por fármacos antituberculosos del esquema estándar de primera línea, en pacientes atendidos en el Hospital Cayetano Heredia, durante el periodo de mayo 2024 a abril 2025.

**4. MATERIALES Y MÉTODOS**

**a) Diseño del estudio:**

El presente es un estudio observacional, analítico de casos y controles, retrospectivo. La investigación tiene como objetivo analizar los factores de riesgo

asociados al desarrollo de injuria hepática inducida por fármacos antituberculosos del esquema estándar de primera línea, comparando pacientes que desarrollaron este desenlace (casos) con aquellos que no lo desarrollaron (controles).

**b) Población:**

La población de estudio estará conformada por pacientes con diagnóstico de tuberculosis hospitalizados en el Hospital Cayetano Heredia - Lima, quienes inicien por primera vez el esquema estándar de tratamiento de primera línea, durante el periodo comprendido entre mayo 2024 y abril 2025.

**Casos:** Pacientes que desarrollaron injuria hepática aguda inducida por fármacos antituberculosos del esquema estándar de primera línea.

**Controles:** Pacientes que no desarrollaron injuria hepática aguda inducida por fármacos antituberculosos del esquema estándar de primera línea.

En este estudio observacional retrospectivo, la unidad de análisis serán las historias clínicas de los pacientes hospitalizados, los cuales serán revisados para obtener la información necesaria.

**Criterios de Inclusión:**

- ✓ Diagnóstico de tuberculosis confirmado mediante baciloscopia directa, prueba rápida de sensibilidad (GeneXpert), método histológico o diagnóstico probable justificado por otros métodos clínicos, radiológicos o de laboratorio que cumplan los criterios establecidos según la norma técnica.
- ✓ Inicio del esquema estándar de primera línea para tuberculosis en el periodo de estudio.
- ✓ Pacientes mayores de 18 años.

**Criterios de Exclusión:**

- ✓ Pacientes con niveles de ALT (alanina aminotransferasa) y/o AST (aspartato aminotransferasa) por encima de 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) al inicio del estudio.
- ✓ Pacientes con diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar que requieran manejo especializado diferente al esquema estándar de primera línea, tales como tuberculosis meníngea, tuberculosis osteoarticular y tuberculosis diseminada.
- ✓ Pacientes con prueba rápida de sensibilidad resistente a isoniazida (H) y/o rifampicina (R), o que evolucionen a tuberculosis drogorresistente.
- ✓ Pacientes con diagnóstico de tuberculosis que inicien tratamiento para tuberculosis drogorresistente u otros esquemas modificados.
- ✓ Ausencia de datos bioquímicos iniciales al inicio del estudio.
- ✓ Pacientes que presenten muerte o abandono por causas no relacionadas al tratamiento durante los primeros 30 días de seguimiento.
- ✓ Pacientes con diagnóstico de embarazo.

**c) Muestra:**

Para el cálculo del tamaño muestral en este estudio de casos y controles, se utilizó como referencia la incidencia de injuria hepática inducida por antituberculosos reportada por Oscanoa et al. (2022), que fue de 3.7% y con base al volumen de pacientes tratados anualmente siendo alrededor de 200 casos nuevos en el Hospital Cayetano Heredia, se estima identificar aproximadamente 8 casos durante el periodo de estudio.

El cálculo del tamaño muestral se realizó utilizando la herramienta estadística en línea OpenEpi versión 3.0, considerando un nivel de confianza del 95%, una potencia del 80% y una razón de 1:3 entre casos y controles. Con estos parámetros, y asumiendo una proporción estimada de 25% en controles y una odds ratio mínima detectable de 6, se determinó que un total de 32 pacientes (8 casos y 24 controles) permitirá alcanzar una potencia estadística adecuada.

**d) Definición operacional de variables:**

- **Edad:** Medida en una escala de razón, la variable independiente es cuantitativa discreta. La información se obtendrá en años cumplidos desde el nacimiento y se extraerá de la ficha de registro de datos y/o el historial médico del paciente.
- **Género:** Medida en escala nominal, la variable independiente es cualitativa dicotómica. La información se expresará como sexo fenotípico, masculino o femenino, y se extraerá de la historia clínica y/o del historial médico del paciente.
- **Nivel educativo:** Medida en escala ordinal, la variable independiente es cualitativa politómica. Se describirá como el máximo nivel académico logrado en instituciones particulares o estatales. Los datos serán extraídos de la ficha de registro de datos y/o de la historia clínica médica del paciente, y serán expresados como: ninguno, nivel primario, nivel secundario y nivel superior.
- **Estado civil:** Medida en escala nominal, la variable independiente es cualitativa politómica. Se describirá como el estado marital registrado en el DNI del paciente y será expresado como: soltero, conviviente, casado, divorciado y viudo.

- **Ingreso promedio:** Medida en escala ordinal, la variable independiente es cualitativa politómica. Se describirá como el salario mensual percibido en base al salario mínimo (S/. 1,025) regido en el Perú, y será expresado como: menos del salario mínimo, entre 1 a 2 salarios mínimos y más de 2 salarios mínimos.
- **Sitio de enfermedad:** Medida en escala nominal, la variable independiente es cualitativa politómica. Será considerada como la localización del órgano comprometido por tuberculosis y será expresada como: pulmonar, pleural, linfática, gastrointestinal y otros.
- **Enfermedad hepática crónica:** Medida en escala nominal, la variable independiente es cualitativa dicotómica. Será considerada como el diagnóstico de cirrosis hepática y/o hepatopatía crónica, consignado por el Servicio de Gastroenterología en interconsultas previas. Será expresada como ausencia o presencia del factor de riesgo. En caso de presencia, se tipificará en: clasificación de Child-Pugh, presencia o ausencia de descompensación y etiología.
- **Infección por VIH:** Medida en escala nominal, la variable independiente es cualitativa dicotómica. Se describirá como infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana mediante identificación del anticuerpo anti-VIH 1-2 positivo y será expresada como ausencia o presencia del factor de riesgo.
- **Infección por VHB:** Medida en escala nominal, la variable independiente es cualitativa dicotómica. Se describirá como infección por Virus de la Hepatitis B mediante identificación del antígeno de superficie (HBsAg) y/o anticuerpo anticore (anti-HBc). Será expresada como ausencia o presencia del factor de riesgo.

- **Infección por VHC:** Medida en escala nominal, la variable independiente es cualitativa dicotómica. Se describirá como infección por Virus de la Hepatitis C mediante identificación de ARN-VHC y será expresada como ausencia o presencia del factor de riesgo.
- **Diabetes Mellitus:** Medida en escala nominal, la variable independiente es cualitativa dicotómica. Será considerada como el diagnóstico de diabetes mellitus consignado en la historia clínica y será expresada como presencia o ausencia del factor de riesgo.
- **Índice de masa corporal (IMC):** Medida en escala de razón, la variable independiente es cuantitativa discreta. Será considerada como la relación entre el peso (kg) y la talla (m<sup>2</sup>), cuya medición evalúa el estado nutricional de los pacientes. La información será extraída de la ficha de registro de datos y/o de la historia clínica médica del paciente, y se expresará en: delgadez (IMC < 18.5), normopeso (IMC 18.5 a 25), sobrepeso (IMC 25 a 30) y obesidad (IMC > 30).
- **Consumo alcohólico de riesgo:** Medida en escala nominal, la variable independiente es cualitativa dicotómica. Los datos se expresarán como presencia o ausencia del factor de riesgo.
- **Consumo habitual de sustancias ilícitas:** Medida en escala nominal, la variable independiente es cualitativa dicotómica. Se describirá como consumo de 3 a 4 veces por mes o varias veces en la semana de sustancias psicoactivas no legales en los últimos 6 meses. La información será extraída de la ficha de registro de datos y/o historial clínico del paciente y se expresará como presencia o ausencia del factor de riesgo. En caso de presencia, será tipificada según el

tipo de sustancia ilícita: marihuana, cocaína o derivados, éxtasis, heroína y otros.

- **Uso concomitante de fármacos:** Medida en escala nominal, la variable independiente es cualitativa dicotómica. Se describirá como el uso de fármacos hepatotóxicos durante el tratamiento antituberculoso, por procesos patológicos (activos o crónicos) o no patológicos (culturismo), cuya duración de uso sea mayor a 2 semanas o consumo previo por más de 4 semanas en los últimos 6 meses. En caso de presencia, se tipificará según la clase de droga, de acuerdo con LiverTox: antibióticos, analgésicos, antiarrítmicos, esteroides anabólicos, hipolipemiantes, inmunosupresores, y otros.
- **Consumo de sustancias herbales:** Medida en escala nominal, la variable independiente es cualitativa dicotómica. Se describirá como consumo de hierbas y/u otros productos de origen botánico con fines medicinales durante el tratamiento antituberculoso por más de 2 semanas o consumo previo por más de 4 semanas en los últimos 6 meses. Los datos se expresarán como ausencia o presencia del factor de riesgo. En caso de presencia, se tipificará en: té verde, Herbalife, ginkgo biloba, té kombucha y otros.
- **Nivel de transaminasas 1:** Medida en escala de razón. Variable cuantitativa continua. Será considerado como el nivel sérico más alto de ALT y/o AST al inicio del tratamiento antituberculoso. Los datos se extraerán del sistema informático del Hospital Cayetano Heredia y se expresarán en U/L.
- **Nivel de transaminasas 2:** Medida en escala de razón. Variable cuantitativa continua. Será considerado como el nivel sérico más alto de ALT y/o AST

durante el seguimiento. Los datos se extraerán del sistema informático del Hospital Cayetano Heredia y se expresarán en U/L.

- **Nivel de fosfatasa alcalina 1:** Medida en escala de razón. Variable cuantitativa continua. Será considerado como el nivel sérico más alto de FA al inicio del tratamiento antituberculoso. Los datos se extraerán del sistema informático del Hospital Cayetano Heredia y se expresarán en U/L.
- **Nivel de fosfatasa alcalina 2:** Medida en escala de razón. Variable cuantitativa continua. Será considerado como el nivel sérico más alto de FA durante el seguimiento. Los datos se extraerán del sistema informático del Hospital Cayetano Heredia y se expresarán en U/L.
- **Nivel de bilirrubina total 1:** Medida en escala de razón. Variable cuantitativa continua. Será considerado como el nivel sérico más alto de bilirrubina total (BT) al inicio del tratamiento antituberculoso. Los datos se extraerán del sistema informático del Hospital Cayetano Heredia y se expresarán en mg/dL.
- **Nivel de bilirrubina total 2:** Medida en escala de razón. Variable cuantitativa continua. Será considerado como el nivel sérico más alto de bilirrubina total (BT) durante el seguimiento. Los datos se extraerán del sistema informático del Hospital Cayetano Heredia y se expresarán en mg/dL.
- **Nivel de hemoglobina:** Medida en escala de razón. Variable cuantitativa continua. Será considerado como el valor más cercano al inicio del tratamiento antituberculoso. Los datos se extraerán del sistema informático del Hospital Cayetano Heredia y se expresarán en g/dL.
- **Nivel de albúmina:** Medida en escala de razón. Variable cuantitativa continua. Será considerado como el valor más cercano al inicio del tratamiento

antituberculoso. Los datos se extraerán del sistema informático del Hospital Cayetano Heredia y se expresarán en g/dL.

- **Injuria hepática inducida por fármacos antituberculosos del esquema estándar de primera línea:** Medida en escala nominal, siendo la variable dependiente cualitativa dicotómica. Esta se definirá como: (i) elevación de ALT (alanina aminotransferasa)  $\geq 5$  veces el límite superior de la normalidad (LSN); (ii) elevación de FA (fosfatasa alcalina)  $\geq 2$  veces el LSN, acompañada de elevaciones de GGT (gamma-glutamilttransferasa); o (iii) elevación simultánea de ALT  $\geq 3$  veces el LSN y bilirrubina total (BT)  $\geq 2$  veces el LSN. Se expresará como presencia o ausencia de la enfermedad. En caso de presencia, se tipificará según el Factor R, clasificando el patrón de injuria en hepatocelular ( $R \geq 5$ ), mixto ( $R$  entre 2 y 5) o colestásico ( $R < 2$ ). Asimismo, se categorizará de acuerdo con el nivel de causalidad evaluado mediante el método RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) versión actualizada (método más aceptado para establecer causalidad) en los siguientes niveles: excluido (0 puntos), improbable (1 a 2 puntos), posible (3 a 5 puntos), probable (6 a 8 puntos) y altamente probable (9 o más puntos). Finalmente, se evaluará el nivel de severidad del daño hepático inducido por fármacos (DILL, por sus siglas en inglés). Este se clasificará como leve (ALT  $\geq 5$  veces el LSN o FA  $\geq 2$  veces el LSN, con BT  $< 2$  veces el LSN), moderado (ALT  $\geq 5$  veces el LSN o FA  $\geq 2$  veces el LSN, con BT  $\geq 2$  veces el LSN), severo (ALT  $\geq 5$  veces el LSN o FA  $\geq 2$  veces el LSN, con BT  $\geq 2$  veces el LSN, y alguno de los siguientes criterios: INR  $\geq 1.5$ ; ascitis o encefalopatía hepática con una duración de la enfermedad menor a 26 semanas y sin cirrosis subyacente; o

falla orgánica atribuible a DILI) y fatal (cuando se produce la muerte o es necesario un trasplante hepático).

**e) Procedimientos y técnicas:**

Esta investigación se realizará en el Hospital Cayetano Heredia. Se revisarán las historias clínicas de los pacientes hospitalizados entre mayo de 2024 y abril de 2025 con diagnóstico confirmado o probable, que hayan iniciado el esquema estándar de primera línea durante dicho periodo.

La identificación de los pacientes se efectuará a través del registro del Programa de Control de Tuberculosis (PCT) del Servicio de Neumología. Se recopilarán los datos de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis confirmado mediante baciloscopia directa, prueba rápida de sensibilidad (GeneXpert), método histológico o diagnóstico probable justificado por otros métodos clínicos, radiológicos o de laboratorio según lo establecido por la norma técnica. Sólo se seleccionará a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

Los datos sociodemográficos y clínicos se recopilarán a partir de las historias clínicas, incluyendo: edad, sexo, nivel educativo, estado civil, ingreso promedio, sitio de la enfermedad, antecedentes de hepatopatía crónica, consumo de alcohol o sustancias ilícitas, uso concomitante de fármacos o hierbas, en infecciones por VIH, VHB o VHC, diabetes mellitus e índice de masa corporal.

En los pacientes que cuenten con exámenes de laboratorio registrados al inicio del tratamiento, se recogerán los datos del hemograma, glucosa, creatinina, perfil hepático, serologías para VIH, VHB y VHC. También se recogerán los perfiles

hepáticos disponibles al primer y segundo mes de tratamiento, siempre que hayan sido solicitados como parte de seguimiento clínico habitual.

Se registrará la presencia de síntomas compatibles con hepatotoxicidad (hiporexia o anorexia, náuseas, vómitos, malestar general, dolor abdominal, ictericia, prurito, coluria y/o acolia) documentados en la historia clínica durante el periodo de hospitalización o seguimiento ambulatorio consignado.

En los casos que se haya documentado sintomatología sugestiva de hepatotoxicidad en la historia clínica, se revisaran los registros de laboratorio correspondientes en el sistema informático LabCore del Hospital Cayetano Heredia. Se identificarán los valores de ALT y FA disponibles en los periodos cercanos al episodio clínico, y se seleccionarán aquellos casos que cumplan los criterios bioquímicos compatibles con injuria hepática inducida por fármacos (DILI), definidos como DILI ( $ALT \geq 345$  U/L y/o  $FA \geq 127$  U/L). En estos casos, se usará la escala RUCAM actualizada (Anexo 2), para establecer causalidad con los fármacos antituberculosos.

Los datos obtenidos del sistema informático del hospital y del archivo físico de las historias clínicas como nombre, número de historia clínica, número de contacto, fechas de ingreso y tratamiento, serán resguardados bajo estricta confidencialidad y no será incluida en la base de datos final ni utilizados en el análisis estadístico.

Una vez finalizada, la investigación será remitida para su publicación al Servicio de Gastroenterología y Neumología del Hospital Cayetano Heredia.

**f) Aspectos éticos del estudio:**

Esta investigación no entraña ningún riesgo para la salud de los pacientes. La información se codificará mediante un sistema de numeración confidencial y anónimo, y el investigador la mantendrá en estricta reserva.

El Comité de Ética Científica de la Universidad Peruana Cayetano Heredia evaluará primero este proyecto. Además, se solicitará la autorización del Hospital Cayetano Heredia para llevar a cabo la investigación.

Dado que se trata de un estudio observacional retrospectivo basado en la revisión de historias clínicas, no se requerirá consentimiento informado individual, conforme a las directrices éticas nacionales e internacionales para este tipo de estudios. La investigación será evaluada por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y se solicitará autorización institucional al Hospital Cayetano Heredia. Se garantizará el anonimato, confidencialidad y resguardo de toda la información obtenida.

**g) Plan de análisis:**

Los datos serán recolectados utilizando una ficha estructurada, luego codificados y registrados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel, para su posterior análisis en el software estadístico STATA.

Las variables cualitativas se describirán como frecuencias absolutas y relativas (porcentajes), mientras que las variables cuantitativas se presentan como medias y desviaciones estándar en caso de distribución normal, o medianas y rangos intercuartílicos si no presentan distribución normal.

Para el análisis bivariado:

- Se comparan las características basales entre casos y controles utilizando la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas.
- Para las variables cuantitativas, se empleará la prueba T de Student para muestras independientes si se cumple el supuesto de normalidad; en caso contrario se utilizarán pruebas no paramétricas como Mann-Whitney o Wilcoxon.

Para el análisis multivariado:

- Se empleará un modelo de regresión logística binaria para identificar los factores de riesgo asociados de forma independiente a la injuria hepática inducida por fármacos antituberculosos.
- Las variables con un valor de  $p < 0.20$  en el análisis bivariado serán consideradas para su inclusión en el modelo multivariado, junto con aquellas variables de relevancia clínica previamente establecidas.
- Los resultados se expresarán como odds ratios (OR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC95%) y valor p. Se considerará estadísticamente significativo una  $p < 0.05$ .

Los supuestos del modelo serán evaluados mediante pruebas de bondad de ajuste (Homer-Lemeshow) y colinealidad entre variables independientes).

## 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Geneva: WHO; 2022.
2. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas. Informe regional 2020. Washington, D.C.: OPS; 2021.
3. Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas afectadas por Tuberculosis. NTS N° 104-MINSA/DGSP-V.01. Lima: MINSA; 2013.
4. Zhao H, Wang Y, Zhang T, Zhang Q, Yu X. Anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *Med Sci Monit.* 2020;26:e920350.
5. Abbara A, Chitty S, Roe J, Ghani R, Collin SM, Kon OM, et al. Drug-induced liver injury from antituberculous treatment: a retrospective study from a large TB center in the UK. *BMC Infect Dis.* 2017;17:231.
6. Bessone F, Hernandez N, Tagle M, et al. Drug-induced liver injury: A management position paper from the Latin American Association for Study of the liver. *Ann Hepatol.* 2021;24:100321.
7. Gomez-Calzada et al. Toxicidad Hepática por medicamentos antituberculosos. *Iatreia.* 2008;21(1):41-48.
8. Araújo-Mariz C, Lopes EP, Acioli-Santos B, Maruza M, Montarroyos UR et al. Hepatotoxicity during Treatment for Tuberculosis in People Living with HIV/AIDS. *PLoS ONE.* 2016;11(6): e0157725.
9. Oscanoa TJ, Torres P, Sempértegui F, et al. Hepatotoxicidad por antituberculosos en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente. *Horiz Med.* 2022;22(1):5-10.
10. Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci.* 2016;17(14):14.
11. Singanayagam A, Sridhar S, Dhariwal J, et al. A Comparison between Two Strategies for Monitoring Hepatic Function during Antituberculous Therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:653-9.
12. Zhong T, Zhang Q, Zhan S, Lu W, Wang J, Xie C, et al. An Investigation of the Risk Factors Associated With Anti-Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury or Abnormal Liver Functioning in 757 Patients With Pulmonary Tuberculosis. *Front Pharmacol.* 2021;12:708522.
13. Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *J Clin Exp Hepatol.* 2012;2(4):253-62.
14. Ministerio de Salud. Prioridades Nacionales de Investigación en Tuberculosis en el Perú 2022-2025. Resolución Ministerial N° 729-2022-MINSA. Lima: MINSA; 2022.

## 6. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

### Presupuesto:

	<b>PRECIO UNITARIO</b>	<b>N°</b>	<b>COSTO</b>	<b>FINANCIACIÓN</b>	<b>TOTAL</b>
<b>HONORARIO</b>					
<b>S</b>					
Residente	0	1	0		0
Asesores	0	2	0		0
Epidemiólogo	0	1	0		0
<b>SERVICIOS</b>					
Línea telefónica	S/. 29.90 mensual	12 meses	S/. 358		S/. 358
<b>MATERIALES</b>					
Lapiceros	S/. 1.0	10 unid.	S/. 10		S/. 10
Papel bond	S/. 10	2 unid.	S/. 20		S/. 20
Fotocopias	S/. 0.20	300 unid.	S/. 60		S/. 60
Impresiones	S/. 0.50	30 unid.	S/. 15		S/. 15
CDs	S/. 2.0	3 unid.	S/. 6		S/. 6
<b>Otros gastos</b>	S/. 10	6 veces	S/. 60		S/. 60
<b>Imprevistos</b>	S/. 100	1 vez	S/. 100		S/. 100
<b>TOTAL</b>					S/. 629

**Cronograma de actividades:**

ACTIVIDADES	2025				
	Enero- Marzo	Abril- Junio	Julio- Agosto	Setiembre- Octubre	Noviembre- Diciembre
Diseño de estudio	X				
Revisión Bibliográfica		X			
Revisión por comité de Ética			X		
Reclutamiento de pacientes				X	
Recolección de información				X	
Análisis de datos					X
Informe final					X
Presentación de informe final					X
Presentación para publicación					X

## 7. ANEXOS

### Anexo 1

#### Ficha de recolección de datos

Código único:..... F ( ) M ( )

Edad: ..... N° de celular: ..... Servicio: .....

Cama: ..... HC: ..... Fecha de ingreso: .../.../...

Fecha de inicio del esquema estándar de 1° línea para TB: .../.../...

Motivo de ingreso: .....

---

#### Características clínico-epidemiológicas:

<b>Nivel educativo</b>	<input type="checkbox"/> Ninguno <input type="checkbox"/> Primaria <input type="checkbox"/> Secundaria <input type="checkbox"/> Superior
<b>Estado civil</b>	<input type="checkbox"/> Soltero(a) <input type="checkbox"/> Conviviente <input type="checkbox"/> Casado(a) <input type="checkbox"/> Divorciado(a) <input type="checkbox"/> Viudo(a)
<b>Ingreso promedio</b>	<input type="checkbox"/> menos de S/. 1025 <input type="checkbox"/> entre S/. 1025 a 2050 <input type="checkbox"/> más de S/. 2050

<b>Sitio de la enfermedad por Tuberculosis</b>	<input type="checkbox"/> Pulmonar <input type="checkbox"/> Pleural <input type="checkbox"/> Linfática <input type="checkbox"/> Gastrointestinal <input type="checkbox"/> Otros
<b>Enfermedad hepática crónica</b>	<input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Presente <ul style="list-style-type: none"> <li>• Child Pugh: Puntaje: ...</li> <li>• Compensada: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</li> <li>• Etiología: <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Hígado graso no alcohólico</li> <li><input type="checkbox"/> Hepatopatía alcohólica</li> <li><input type="checkbox"/> Hepatitis B crónica</li> <li><input type="checkbox"/> Hepatitis C crónica</li> <li><input type="checkbox"/> Autoinmune</li> <li><input type="checkbox"/> Otras causas no descritas</li> </ul> </li> </ul>
<b>Infección por VIH</b>	<input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Presente, Uso de TARV: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
<b>Infección por VHB</b>	<input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Presente
<b>Infección por VHC</b>	<input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Presente
<b>Diabetes mellitus</b>	<input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Presente
<b>Índice de masa corporal</b>	Peso: ... Talla: ... IMC: ...

<b>Consumo alcohólico de riesgo</b>	<input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Presente
<b>Consumo habitual de sustancias ilícitas</b>	<input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Presente <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de sustancia: <input type="checkbox"/> Marihuana, <input type="checkbox"/> Cocaína o derivados, <input type="checkbox"/> Éxtasis, <input type="checkbox"/> Heroína, <input type="checkbox"/> Otros</li> <li>• Frecuencia de consumo: <input type="checkbox"/> Habitual, <input type="checkbox"/> No habitual</li> </ul>
<b>Uso concomitante de fármacos</b>	<input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Presente <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de fármaco: <input type="checkbox"/> Antibiótico, <input type="checkbox"/> Analgésico, <input type="checkbox"/> Antiarrítmicos, <input type="checkbox"/> Esteroides anabólicos, <input type="checkbox"/> Hipolipemiantes, <input type="checkbox"/> Inmunosupresores y <input type="checkbox"/> Otros</li> </ul>
<b>Consumo de sustancias herbales</b>	<input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Presente <ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Qué sustancia herbal? .....</li> </ul>

**Características laboratoriales:**

Fecha de inicio de anti-TB						
Fecha de examen	Valor previo					
ALT						
AST						
FA						
GGTP						
BT						
BD/BI						
Hemoglobina						
Albumina						
INR						

**Desenlace clínico:**

<b>Sintomatología reportada</b>	<input type="checkbox"/> Asintomático <input type="checkbox"/> Náuseas y/o vómitos <input type="checkbox"/> Hiporexia y/o anorexia <input type="checkbox"/> Malestar general <input type="checkbox"/> Dolor abdominal <input type="checkbox"/> Prurito <input type="checkbox"/> Ictericia <input type="checkbox"/> Coluria y/o acolia
<b>Sospecha de DILI por antituberculosos</b>	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI, ¿Fecha? .../.../... <ul style="list-style-type: none"><li>• Días post inicio del tratamiento: ....</li><li>• Factor R: ....</li></ul>
<b>RUCAM</b>	<input type="checkbox"/> Excluido (0 o puntos negativos) <input type="checkbox"/> Improbable (1 a 2 puntos) <input type="checkbox"/> Posible (3 a 5 puntos) <input type="checkbox"/> Probable (6 a 8 puntos) <input type="checkbox"/> Altamente probable (más de 8 puntos)
<b>Severidad de DILI</b>	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Severa <input type="checkbox"/> Fatal

<b>Suspensión del tratamiento</b>	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI <ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Fecha? .../.../...</li> </ul>
<b>Recuperación de transaminasas (&lt; 2 LSN) tras la suspensión</b>	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI <ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Fecha? .../.../...</li> </ul>
<b>Reexposición</b>	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI <ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Fecha? .../.../...</li> </ul>
<b>Días de hospitalización</b>	<input type="checkbox"/> más de 5 días <input type="checkbox"/> menos de 5 días <ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Fecha de alta? .../.../...</li> </ul>
<b>Falla Hepática inducida por fármacos antituberculosos</b>	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI <ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Fecha? .../.../...</li> <li>• Días post inicio del tratamiento: ....</li> <li>• Días post inicio del DILI: ....</li> </ul>

**Los datos identificables como nombre, numero de historia clínica y numero de celular serán usados únicamente para la identificación temporal durante la revisión de las historias clínicas. Estos datos no serán incluidos ni almacenados en la base de datos final.**



## Anexo 2-B

### Updated RUCAM para patrón hepatocelular

ITEMS PARA PATRON HEPATOCELULAR	Puntaje	Resultado
1. Tiempo de presentacion desde el inicio de la droga:		
• 5-90 días (reexposicion: 1-15 días)	+2	<input type="checkbox"/>
• <5 o >90 días (reexposicion: > 15 días)	+1	<input type="checkbox"/>
2. Curso de ALT despues de suspender el farmaco		
Diferencia porcentual entre el pico de ALT y el valor de inicio		
• Disminucion ≥ 50% dentro de los 8 días	+3	<input type="checkbox"/>
• Disminucion ≥ 50% dentro de los 30 días	+2	<input type="checkbox"/>
• No hay informacion o uso continuado de drogas	0	<input type="checkbox"/>
• Disminucion ≥ 50% despues del día 30	0	<input type="checkbox"/>
• Disminucion < 50% despues del día 30 o aumento de la recurrencia	-2	<input type="checkbox"/>
3. Factores de riesgo:		
• Consumo de alcohol (tragos/día: > 2 para mujeres, > 3 para hombres)	+1	<input type="checkbox"/>
• Consumo de alcohol (tragos/día: ≤ 2 para mujeres, ≤ 3 para hombres) (Calculando 10 gr de etanol por cada trago)	0	<input type="checkbox"/>
• Edad ≥ 55 años	+1	<input type="checkbox"/>
• Edad < 55 años	0	<input type="checkbox"/>
4. Uso de drogas concomitantes		
• Ninguna o no hay informacion	0	<input type="checkbox"/>
• Uso de drogas concomitantes con tiempo de inicio incompatible con el cuadro	0	<input type="checkbox"/>
• Uso de drogas concomitantes con tiempo de inicio compatible o sugestivo	-1	<input type="checkbox"/>
• Uso de drogas concomitantes con tiempo de inicio compatible o sugestivo y hepatotoxina conocida	-2	<input type="checkbox"/>
• Uso de drogas concomitantes con evidencia de su papel en este caso (reexposicion + o prueba validada)	-3	<input type="checkbox"/>
5. Buscar causas alternativas:	Marcar si es Negativo	Marcar si no se ha hecho
Grupo I: 7 causas		
• VHA: Anti-VHA-IgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Ecografia hepatobiliar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• VHC: Anti-VHC, RNA-VHC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• VHE: Anti-VHE-IgM/IgG, RNA-VHE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Ecodoppler hepatobiliar / ecoendoscopia / TC / RMN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Alcoholismo (AST/ALT ≥ 2)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Historia de hipotension reciente (Si antecedente de falla cardiaca)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Grupo II: 5 causas		
• Complicaciones de enfermedades subyacentes como: sepsis, malignidad metastasica, hepatitis autoinmune, hepatitis cronica B o C, colangitis biliar primaria o colangitis esclerosante, enfermedades geneticas del higado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Infeccion sugerida por PCR y cambio de titulo para:		
• CMV (anti-CMV-IgM/IgG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• VEB (anti-VEB-IgM/IgG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• VHS (anti-VHS-IgM/IgG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• VVZ (anti-VVZ-IgM/IgG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Evaluacion de los Grupos I y II:		
• Todas las causas de los grupos I y II son razonablemente descartadas	+2	<input type="checkbox"/>
• Las 7 causas del grupo I son descartadas	+1	<input type="checkbox"/>
• 6 o 5 causas del grupo I son descartadas	0	<input type="checkbox"/>
• 6 o 5 causas del grupo I son descartadas	-2	<input type="checkbox"/>
• Menos de 5 causas del grupo I son descartadas	-3	<input type="checkbox"/>
Causa alternativa altamente probable		
6. Hepatotoxicidad previa de la droga:		
• Reaccion etiquetada en la caracteristicas del producto	+2	<input type="checkbox"/>
• Reaccion publicada pero sin etiquetar	+1	<input type="checkbox"/>
• Reaccion desconocida	0	<input type="checkbox"/>
7. Respuesta a la reexposicion no intencional:		
• Duplicacion de ALT con el farmaco solo, siempre que ALT < 5 LSN antes de la reexposicion	+3	<input type="checkbox"/>
• Duplicacion de ALT con el farmaco ya administrado en el momento de la primera reaccion	+1	<input type="checkbox"/>
• Aumento de ALT pero inferior al LSN en la misma condicion como la primera administracion	-2	<input type="checkbox"/>
• Otras situaciones	0	<input type="checkbox"/>
Puntuacion total:		

Fuente: Teschke R, et al. Drug- and herb-induced liver injury in clinical and translational hepatology: causality assessment methods, quo vadis? J Clin Transl Hepatol. 2013;1(1):59-74. doi:10.14218/JCTH.2013.D002X.

## Anexo 2-C

### Updated RUCAM para patrón colestásico o mixto

ITEMS PARA PATRON COLESTASICO O MIXTO	Puntaje	Resultado
1. Tiempo de presentacion desde el inicio de la droga:		
• 5-90 días (reexposicion: 1-15 días)	+2	<input type="checkbox"/>
• <5 o >90 días (reexposicion: > 15 días)	+1	<input type="checkbox"/>
2. Curso de FA despues de la interrupcion del farmaco Diferencia porcentual entre el pico de FA y el valor inicial		
• Disminucion ≥ 50% dentro de 180 días	+2	<input type="checkbox"/>
• Disminucion < 50% dentro de 180 días	+1	<input type="checkbox"/>
• No informacion, persistencia, aumento o uso continuado de drogas	0	<input type="checkbox"/>
3. Factores de riesgo:		
• Consumo de alcohol (tragos/día: > 2 para mujeres, > 3 para hombres)	+1	<input type="checkbox"/>
• Consumo de alcohol (tragos/día: ≤ 2 para mujeres, ≤ 3 para hombres) (Calculando 10 gr de etanol por cada trago)	0	<input type="checkbox"/>
• Embarazo	+1	<input type="checkbox"/>
• Edad ≥ 55 años	+1	<input type="checkbox"/>
• Edad < 55 años	0	<input type="checkbox"/>
4. Uso de drogas concomitantes		
• Ninguna o no hay informacion	0	<input type="checkbox"/>
• Uso de drogas concomitantes con tiempo de inicio incompatible con el cuadro	0	<input type="checkbox"/>
• Uso de drogas concomitantes con tiempo de inicio compatible o sugestivo	-1	<input type="checkbox"/>
• Uso de drogas concomitantes con tiempo de inicio compatible o sugestivo y hepatotoxina conocida	-2	<input type="checkbox"/>
• Uso de drogas concomitantes con evidencia de su papel en este caso (reexposicion + o prueba validada)	-3	<input type="checkbox"/>
5. Buscar causas alternativas:	Marcar si es negativo	Marcar si no se ha hecho
Grupo I: 7 causas		
• VHA: Anti-VHA-IgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• VHB: HBsAg, anti-HBc-IgM, DNA-VHB	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• VHC: Anti-VHC, RNA-VHC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• VHE: Anti-VHE-IgM/IgG, RNA-VHE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Ecodoppler hepatobiliar / ecoendoscopia / TC / RMN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Alcoholismo (AST/ALT ≥ 2)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Historia de hipotension reciente (Si antecedente de falla cardiaca)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Grupo II: 5 causas		
• Complicaciones de enfermedades subyacentes como: sepsis, malignidad metastasica, hepatitis autoinmune, hepatitis cronica B o C, colangitis biliar primaria o colangitis esclerosante, enfermedades geneticas del higado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Infeccion sugerida por PCR y cambio de titulo para:		
• CMV (anti-CMV-IgM/IgG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• VEB (anti-VEB-IgM/IgG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• VHS (anti-VHS-IgM/IgG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• VVZ (anti-VVZ-IgM/IgG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Evaluacion de los Grupos I y II:		
• Todas las causas de los grupos I y II son razonablemente descartadas	+2	<input type="checkbox"/>
• Las 7 causas del grupo I son descartadas	+1	<input type="checkbox"/>
• 6 o 5 causas del grupo I son descartadas	0	<input type="checkbox"/>
• 6 o 5 causas del grupo I son descartadas	-2	<input type="checkbox"/>
• Menos de 5 causas del grupo I son descartadas Causa alternativa altamente probable	-3	<input type="checkbox"/>
6. Hepatotoxicidad previa de la droga:		
• Reaccion etiquetada en la caracteristicas del producto	+2	<input type="checkbox"/>
• Reaccion publicada pero sin etiquetar	+1	<input type="checkbox"/>
• Reaccion desconocida	0	<input type="checkbox"/>
7. Respuesta a la reexposicion no intencional:		
• Duplicacion de FA con el farmaco solo, siempre que FA < 2 LSN antes de la reexposicion	+3	<input type="checkbox"/>
• Duplicacion de FA con los farmacos, ya administrados en el momento de la primera reaccion	+1	<input type="checkbox"/>
• Aumento de FA pero inferior al LSN en la misma condicion como la primera administracion	-2	<input type="checkbox"/>
• Otras situaciones	0	<input type="checkbox"/>
<b>Puntuacion total:</b>		

Fuente: Teschke R, et al. Drug- and herb-induced liver injury in clinical and translational hepatology: causality assessment methods, quo vadis? J Clin Transl Hepatol. 2013;1(1):59-74. doi:10.14218/JCTH.2013.D002X.

### Anexo 3

#### Cálculo del tamaño muestral

Tipo de test (Unilateral o bilateral)	BILATERAL
Nivel de confianza o seguridad ( $1-\alpha$ )	95%
Poder estadístico	80%
P1 (proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual)	25%
P2 (proporción en el nuevo grupo de tratamiento, intervención o técnica)	75%
<b>TAMAÑO MUESTRAL (n)</b>	<b>32</b>

## Anexo 4

### Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	FORMA DE REGISTRO
Injuria hepática inducida por fármacos antituberculosos	(i) elevación de ALT $\geq$ 5 veces el LSN o (ii) elevación de FA $\geq$ 2 el LSN (con elevaciones de GGT) o (iii) elevación simultánea de ALT $\geq$ 3 veces el LSN y BT $\geq$ 2 veces el LSN	Variable dependiente, cualitativa dicotómica	Escala nominal	<p>SI</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Factor R (Patrón hepatocelular: R <math>\geq</math> 5; Patrón mixto: R entre 2 y 5; Patrón colestásico: R &lt; 2)</li> <li>- Nivel de causalidad por RUCAM (excluido: 0 puntos; improbable: 1 a 2 puntos; posible: 3 a 5 puntos; probable: 6 a 8 puntos; altamente probable: 9 a más puntos)</li> <li>- Nivel de severidad de DILI: leve (ALT <math>\geq</math> 5 LSN o FA <math>\geq</math> 2 LSN, y BT &lt; de 2 LSN), moderado (ALT <math>\geq</math> 5 LSN o FA <math>\geq</math> 2 LSN, y BT <math>\geq</math> 2 LSN), severo (ALT <math>\geq</math> 5 LSN o FA <math>\geq</math> 2 LSN, BT <math>\geq</math> 2 LSN y uno de los siguientes: (i) INR <math>\geq</math> 1.5, (ii) ascitis o encefalopatía hepática)</li> </ul>

				<p>con una duración de la enfermedad menor a 26 semanas, y ausencia de cirrosis subyacente, (iii) otra falla orgánica debido a DILI) y fatal (cuando se produjo la muerte o el trasplante hepático).</p> <p>NO</p>
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento	Variable independiente, cuantitativa discreta	Escala de razón	Años cumplidos
Género	Sexo fenotípico	Variable independiente, cualitativa dicotómica	Escala nominal	Masculino o femenino
Nivel educativo	Máximo nivel académico alcanzado	Variable independiente, cualitativa politómica	Escala ordinal	Ninguno Primario Secundario Superior
Estado civil	Estado marital	Variable independiente, cualitativa politómica	Escala nominal	Soltero Conviviente Casado Divorciado Viudo

Ingreso promedio	Salario mensual percibido	Variable independiente, cualitativa politómica	Escala ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menos del salario mínimo</li> <li>- Entre 1 a 2 salarios mínimos</li> <li>- Más de 2 salarios mínimos</li> </ul>
Sitio de la enfermedad	Localización del órgano comprometido por tuberculosis	Variable independiente, cualitativa politómica	Escala nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pulmonar</li> <li>Pleural</li> <li>Linfática</li> <li>Ósea</li> <li>Meníngea</li> <li>Gastrointestinal</li> <li>Otros</li> </ul>
Enfermedad hepática crónica	Diagnóstico de cirrosis hepática y/o hepatopatía crónica, consignado por el Servicio de Gastroenterología	Variable independiente, cualitativa dicotómica	Escala nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>SI</li> <li>- Child Pugh: A, B, C</li> <li>- Compensada: Presente o ausente</li> <li>- Etiología: Hígado graso no alcohólico, hepatopatía alcohólica, VHB, VHC, Autoinmune, Otros.</li> <li>NO</li> </ul>
Infección por VIH	Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana mediante identificación del	Variable independiente, cualitativa dicotómica	Escala nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>SI</li> <li>NO</li> </ul>

	anticuerpo anti-VIH 1-2 positivo			
Infección por VHB	Infección por Virus de la Hepatitis B mediante identificación del antígeno de superficie (HBsAg) y/o anticuerpo anti core (anti HBc).	Variable independiente, cualitativa dicotómica	Escala nominal	SI NO
Infección por VHC	Infección por Virus de la Hepatitis C mediante identificación de ARN VHC	Variable independiente, cualitativa dicotómica	Escala nominal	SI NO
Diabetes mellitus	Diagnóstico de diabetes mellitus autorreportado o filiado en la historia clínica	Variable independiente, cualitativa dicotómica	Escala nominal	SI NO
Índice de masa corporal	Relación entre el peso (kg) y la talla (mts <sup>2</sup> ), cuya medición evalúa el estado nutricional	Variable independiente, cuantitativa discreta	Escala de razón	Delgadez (IMC < 18.5) Normopeso (IMC 18.5 a 25) Sobrepeso (IMC 25 a 30) Obesidad (IMC > 30)

Consumo alcohólico de riesgo	Consumo alcohólico perjudicial para la salud	Variable independiente, cualitativa dicotómica	Escala nominal	SI  NO
Consumo habitual de sustancias ilícitas	Consumo de 3 a 4 veces por mes o varias veces en la semana de sustancias psicoactivas de carácter no legal en los últimos 6 meses	Variable independiente, cualitativa dicotómica	Escala nominal	SI - Tipo de sustancia ilícita: marihuana, cocaína y/o derivados, éxtasis, heroína y otros NO
Uso concomitante de fármacos	Fármacos hepatotóxicos que permanecen o son introducidos durante el tratamiento antituberculoso, por procesos patológicos (activos o crónicos), y/o no patológicos (culturismo), cuya duración de uso es mayor a 2 semanas o consumo previo	Variable independiente, cualitativa dicotómica	Escala nominal	SI - Antibióticos - Analgésicos - Antiarrítmicos - Esteroides anabólicos - Hipolipemiantes - Inmunosupresores - Antiepilépticos - Antipsicóticos - Otros  NO

	por más de 4 semanas en los últimos 6 meses			
Consumo de sustancias herbales	Consumo de hierbas y/u otros productos de origen botánico con fines medicinales durante el tratamiento antituberculoso por más de 2 semanas o consumo previo por más de 4 semanas en los últimos 6 meses	Variable independiente, cualitativa dicotómica	Escala nominal	SI - Té verde - Herbalife - Ginkgo Biloba - Té kombucha - Otros  NO
<b>Nivel de transaminasas 1</b>	Nivel sérico más alto de ALT al inicio del tratamiento antituberculoso.	Variable independiente, cuantitativa continua	Escala de razón	Nivel sérico de ALT en U/L
<b>Nivel de transaminasas 2</b>	Nivel sérico más alto de ALT durante el seguimiento.	Variable independiente, cuantitativa continua	Escala de razón	Nivel sérico de ALT en U/L

<b>Nivel de fosfatasa alcalina 1</b>	Nivel sérico más alto de FA al inicio del tratamiento antituberculoso.	Variable independiente, cuantitativa continua	Escala de razón	Nivel sérico de FA en U/L
<b>Nivel de fosfatasa alcalina 2</b>	Nivel sérico más alto de FA durante el seguimiento.	Variable independiente, cuantitativa continua	Escala de razón	Nivel sérico de FA en U/L
<b>Nivel de bilirrubina total 1</b>	Nivel sérico más alto de BT al inicio del tratamiento antituberculoso.	Variable independiente, cuantitativa continua	Escala de razón	Nivel sérico de BT en mg/dl
<b>Nivel de bilirrubina total 2</b>	Nivel sérico más alto de BT durante el seguimiento.	Variable independiente, cuantitativa continua	Escala de razón	Nivel sérico de BT en mg/dl
<b>Nivel de hemoglobina</b>	Valor de hemoglobina más cercano al inicio del tratamiento antituberculoso.	Variable independiente, cuantitativa continua	Escala de razón	Nivel sérico de Hb en g/dl
<b>Nivel de albumina</b>	Valor de albúmina más cercano al inicio del tratamiento antituberculoso.	Variable independiente, cuantitativa continua	Escala de razón	Nivel sérico de albúmina en g/dl