



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

Traballo de  
fin de grao

**Prevalencia e factores de risco para o desenvolvemento de hepatotoxicidade inducida polo tratamento antituberculoso: un estudo en Pontevedra e O Salnés.**

**Prevalencia y factores de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad inducida por el tratamiento antituberculoso: un estudio en Pontevedra y O Salnés.**

**Prevalence and risk factors for the development of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: a study in Pontevedra and O Salnés.**

**Autor:** Javier Couto García.

**Titor:** Luis Anibarro García.

**Departamento:** Medicina Interna.  
Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra.

Xuño 2023

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina.



## ÍNDICE

<b>GLOSARIO DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>5</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>6</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>7</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>8</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN Y CONTEXTUALIZACIÓN .....</b>	<b>10</b>
1.1 La TB: un contexto histórico de la enfermedad y su tratamiento .....	10
1.2 Epidemiología de la TB: un enfoque global y local .....	10
1.3 TB: aspectos fundamentales de la enfermedad: etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento .....	12
1.3.1 El patógeno: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	12
1.3.2 Fisiopatología de la TB.....	12
1.3.3 Diagnóstico de la enfermedad tuberculosa.....	13
1.3.4 Tratamiento de primera línea de la TB pansensible.....	14
1.4 TB: los antimicobacterianos y sus efectos adversos. La hepatotoxicidad y su gestión .....	15
1.5 Factores relacionados con el desarrollo de hepatotoxicidad .....	17
1.6 Justificación y objetivos del estudio .....	21
<b>2. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>21</b>
2.1 Procedimiento. Metodología.....	21
2.2 Población a estudio .....	21
2.3 Criterios de inclusión y exclusión .....	21
2.4 Variables a estudio .....	23
2.5 Análisis estadístico de los datos.....	24
2.6 Aspectos éticos y legales.....	24
<b>3. RESULTADOS .....</b>	<b>26</b>
3.1 Análisis descriptivo de la muestra .....	26
3.1.1 Datos sociodemográficos .....	26
3.1.2 Patologías asociadas y comorbilidades.....	26
3.1.3 Bioquímica basal .....	27
3.1.4 Datos de la enfermedad y de su diagnóstico .....	28
3.1.5 Seguimiento.....	30

3.1.6 Situación final de los pacientes .....	34
3.2 Estadística inferencial y contraste de hipótesis .....	36
<b>4. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS .....</b>	<b>38</b>
4.1 Prevalencia y marco temporal del desarrollo de hepatotoxicidad .....	38
4.2 Análisis de los predictores de desarrollo de efectos adversos generales al tratamiento contra la TB .....	40
4.3 Análisis de los predictores de desarrollo de hepatotoxicidad durante el tratamiento contra la TB .....	40
4.4 Limitaciones y fortalezas del estudio .....	42
<b>5. CONCLUSIONES .....</b>	<b>43</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>44</b>

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

Abreviatura o sigla	Significado
ATS	American Thoracic Society
BAAR	Bacilo ácido-alcohol resistente
CDC	Centros para el Control y Prevención de Enfermedades
DM	Diabetes mellitus
EMB (E)	Etambutol
ERC	Enfermedad renal crónica
FA	Fosfatasa alcalina
GGT	$\gamma$ -glutamyltranspeptidasa
GOT/AST	Glutamato-oxalacetato transaminasa Aspartato transaminasa
GPT/ALT	Glutamato-piruvato transaminasa Alanina transaminasa
Hb	Hemoglobina
IC 95%	Intervalo de confianza al 95%
IMC	Índice de masa corporal
INH (H)	Isoniazida
MXF	Moxifloxacino
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PGCPTB	Programa Gallego de Control y Prevención de la Tuberculosis
PZA (Z)	Pirazinamida
RIF (R)	Rifampicina
SEIMC	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
SM (S)	Estreptomina
TB	Tuberculosis
TP	Tiempo de protrombina
UTB	Unidad de Tuberculosis
VHB/VHC	Virus de la hepatitis B/C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VN	Valores normales/estándar/de referencia

## RESUMEN

La tuberculosis es una causa infecciosa importante de mortalidad y morbilidad en todo el mundo y precisa de un tratamiento de larga duración con una combinación de fármacos que pueden presentar efectos secundarios potencialmente graves. La hepatotoxicidad es uno de los efectos adversos más frecuentes, pudiendo oscilar desde una elevación asintomática de las transaminasas hasta fallo hepático agudo.

El objetivo del presente estudio es determinar la prevalencia, evolución y factores de riesgo asociados al desarrollo de hepatotoxicidad entre los pacientes que iniciaron tratamiento antituberculoso entre el 1-enero-2019 y el 31-marzo-2022 en el área sanitaria de Pontevedra y O Salnés.

Se realizó un estudio observacional longitudinal retrospectivo de pacientes con diagnóstico de tuberculosis mayores de 18 años, con cepa pansensible que hubiesen iniciado tratamiento con la pauta de tres fármacos HRZ (con o sin etambutol). Se analizaron las características clínicas, demográficas, radiológicas y microbiológicas de los pacientes y su enfermedad.

Se identificaron inicialmente 136 pacientes, de los que 118 cumplían criterios de inclusión. 18 pacientes (15,3%) presentaron alguna toxicidad que obligó a la interrupción o modificación del tratamiento. En 9 de ellos (7,6%) la causa fue la hepatotoxicidad. Los cambios de tratamiento debidos a hepatotoxicidad se presentaron dentro de los 3 primeros meses en todos los pacientes; siendo el 77,8% en los dos primeros meses. No se encontró ninguna variable predictora de desarrollo hepatotoxicidad, aunque la edad y la hepatopatía preexistente mostraron valores próximos a la significación estadística ( $p=0,056$  y  $0,089$  respectivamente). El análisis de efectos adversos graves frente al tratamiento (incluyendo hepatotoxicidad) sí que definió la edad como un factor de riesgo estadísticamente significativo ( $p=0,027$ ).

Se concluye que la vigilancia de efectos adversos graves derivados del tratamiento antituberculoso debe monitorizarse especialmente en los primeros meses de tratamiento y en pacientes de edad avanzada.

**Palabras clave:** tuberculosis, hepatotoxicidad, prevalencia, factores de riesgo, rifampicina, pirazinamida, isoniacida.

## ABSTRACT

Tuberculosis is a major cause of infectious-related mortality and morbidity worldwide, requiring a long-term treatment based on a combination of drugs which can potentially lead to severe adverse effects. Hepatotoxicity is one of the most common adverse effects, ranging from an asymptomatic transaminase increase to acute liver failure.

The objective of this study is to determine the prevalence, evolution, and risk factors associated with the development of hepatotoxicity among patients who started anti-tuberculosis treatment between January 1<sup>st</sup>, 2019, and March 31<sup>st</sup>, 2022, assisted by the UTB of Pontevedra and O Salnés.

A longitudinal retrospective observational study was conducted on patients over the age of 18 diagnosed with tuberculosis, with a drug-susceptible strain, who had started treatment with the three-drug HRZ regimen (with or without ethambutol). The clinical, demographic, radiological, and microbiological characteristics of the patients and their disease were analysed in this very dissertation.

At first, 136 patients were identified, of which 118 met the inclusion criteria. 18 patients (15.3%) experienced some toxicity which required treatment adjustment or suspension. In 9 of these patients (7.6%), the cause was hepatotoxicity. Treatment changes due to hepatotoxicity took place within the first 3 months in all patients, with 77.8% occurring in the first 2 months. No predictor for drug-induced liver injury was found, although age and pre-existing liver disease showed values close to statistical significance ( $p$ -value=0.056 and 0.089, respectively). The analysis of serious adverse effects from treatment (including hepatotoxicity) did define age as a statistically significant risk factor ( $p$ -value=0.027).

In conclusion, monitoring of serious adverse effects resulting from antituberculosis treatment should be especially encouraged during the first months of treatment and in elderly patients.

**Key words:** tuberculosis, hepatotoxicity, prevalence, risk factors, rifampicin, pyrazinamide, isoniazid.

## RESUMO

A tuberculose é unha causa infecciosa importante de mortalidade e morbilidade en todo o mundo e precisa dun tratamento de longa duración cunha combinación de fármacos que poden presentar efectos secundarios potencialmente graves. A hepatotoxicidade é un dos efectos adversos máis frecuentes, podendo flutuar dende unha elevación asintomática das transaminasas ata o fracaso hepático agudo.

O obxectivo do presente estudo é determinar a prevalencia, evolución e factores de risco asociados ao desenvolvemento de hepatotoxicidade entre os pacientes que comezaron tratamento antituberculoso entre o 1-xaneiro-2019 e o 31-marzo-2022 na área sanitaria de Pontevedra e O Salnés.

Levou-se a cabo un estudo observacional lonxitudinal retrospectivo de pacientes con diagnóstico de tuberculose maiores de 18 anos, con cepa pansensible que iniciaran tratamento coa pauta de tres fármacos HRZ (con o sen etambutol). Analizáronse as características clínicas, demográficas, radiolóxicas e microbiolóxicas dos doentes e da súa enfermidade.

Identificáronse inicialmente 136 pacientes, dos que 118 cumprían criterios de inclusión. 18 pacientes (15,3%) presentaron algunha toxicidade que obrigou á interrupción ou modificación do tratamento. En 9 deles (7,6%) a causa foi a hepatotoxicidade. Os cambios de tratamento debidos á hepatotoxicidade presentáronse dentro dos 3 primeiros meses en todos os pacientes; sendo o 77,8% nos dous primeiros meses. Non se atopou ningunha variable preditora de desenvolvemento de hepatotoxicidade, aínda que a idade e a hepatopatía preexistente amosaron valores próximos á significación estatística ( $p$ -valor=0,056 e 0,089 respectivamente). A análise de efectos adversos graves fronte ao tratamento (incluíndo hepatotoxicidade) si que definiu a idade coma un factor de risco estatisticamente significativo ( $p$ -valor=0,027).

Conclúese que a vixilancia de efectos adversos graves derivados do tratamento antituberculoso débese incentivar especialmente nos primeiros meses de tratamento e en pacientes de idade avanzada.

**Palabras clave:** tuberculose, hepatotoxicidade, prevalencia, factores de risco, rifampicina, pirazinamida, isoniacida.

*Si la importancia de una enfermedad para la humanidad se mide en el número de fallecimientos que causa, entonces la tuberculosis debe ser considerada mucho más importante que las enfermedades infecciosas más temidas como la peste, el cólera y otras similares. Las estadísticas muestran que  $\frac{1}{7}$  de todos los humanos mueren de tuberculosis.*

—Dr. Robert Koch, *La etiología de la tuberculosis* (1882).

# 1. INTRODUCCIÓN Y CONTEXTUALIZACIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causante de una importante mortalidad y morbilidad, sobre todo en los países de bajo nivel de desarrollo económico y social. Su tratamiento, además de prolongado, incluye fármacos que potencialmente pueden producir efectos adversos graves, especialmente a nivel de toxicidad hepática cuyo análisis es el principal objetivo de este trabajo.

Sin embargo, antes de hablar sobre la hepatotoxicidad, debemos comentar brevemente algunos de los aspectos más relevantes de esta patología, una enfermedad que ha acompañado al ser humano a lo largo de toda su historia.

## 1.1 LA TB: UN CONTEXTO HISTÓRICO DE LA ENFERMEDAD Y SU TRATAMIENTO

La batalla entre *Mycobacterium tuberculosis* y la especie humana se remonta a miles de años en el pasado. La TB o enfermedades semejantes a ella han sido descritas a lo largo de los siglos en distintas civilizaciones; se han observado lesiones vertebrales típicas tuberculosas en momias precolombinas incas o en el Antiguo Egipto (1,2).

Durante los siglos XVII a principios del XX, la TB era la responsable de cerca de una cuarta parte de la mortalidad de los adultos en Europa. Durante este periodo anterior a los antimicrobianos, el tratamiento se basaba principalmente en el reposo al aire libre en sanatorios para enfermos con tuberculosis (3).

El tratamiento antimicrobiano de esta enfermedad comienza con el descubrimiento de fármacos antituberculosos como la estreptomina (SM, S) en primer lugar, el ácido paraaminosalicílico (PAS) o la isoniazida (INH, H) en la década de 1940 (aunque ésta fue introducida con posterioridad). En los años 70 se introduce la rifampicina (RIF, R) que, en combinación con otros fármacos, logra cifras de curación próximas al 100% en situaciones favorables. La posterior introducción de la pirazinamida (PZA, Z) consigue acortar la duración del tratamiento desde los 2 años originales, a 6 meses (o incluso 4) que se emplean en la actualidad de forma principal con la triple terapia HRZ (2,3).

La situación era tal que a finales de la década de 1970 ya no se consideraba a la TB como un problema de salud pública mayor en el mundo desarrollado; situación que cambiaría dramáticamente a inicios de los años 80 con la relajación de los programas de control de la enfermedad y la aparición de la pandemia de VIH-SIDA, terminando con este precipitado optimismo y llevando a un resurgir de la TB en el mundo (2,3). En el año 1993, y por primera vez en la historia, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara la TB como una “Emergencia Mundial”.

## 1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA TB: UN ENFOQUE GLOBAL Y LOCAL

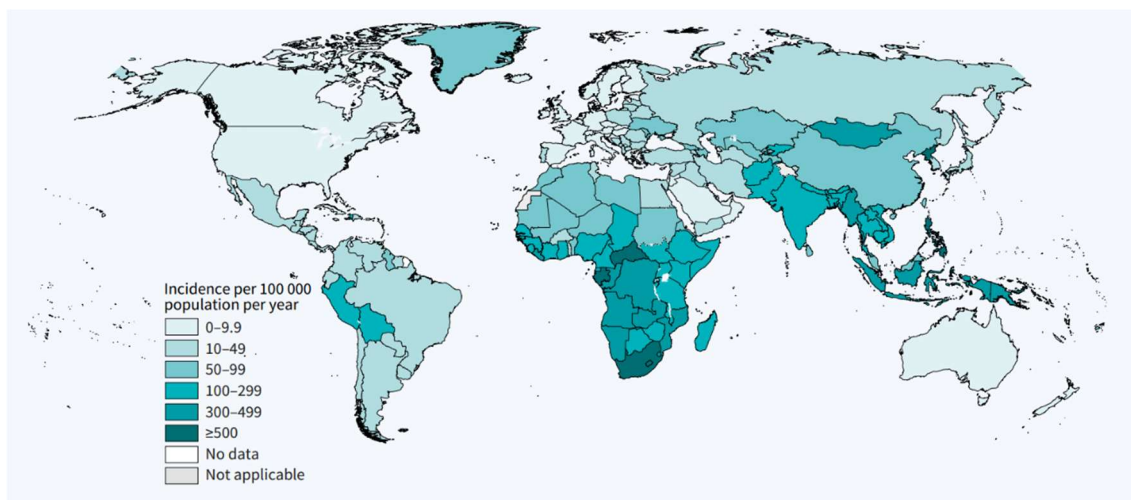
Dejando atrás el contexto histórico y volviendo al presente, podemos estudiar a la TB desde una óptica mundial en primer lugar. De este modo, 2019 fue el último año en el cual la OMS publicó las estimaciones de causas de muerte a nivel global; la TB era en aquel momento la 13<sup>o</sup> causa de muerte en el mundo y la primera por un agente infeccioso único. Tras el inicio de la actual pandemia, se prevé que la TB se sitúe segunda, solo por detrás del COVID-19 (4).

La pandemia de COVID-19 ha tenido un impacto negativo sobre el acceso al diagnóstico y tratamiento de la TB. El progreso realizado en los años anteriores a 2019

se ha ralentizado, estancado o incluso revertido, y los objetivos globales están aún lejos de cumplirse (4).

El impacto más obvio e inmediato ha sido un descenso mundial del número de personas recién diagnosticadas con TB en 2020 (5,8 millones, sus niveles más bajos desde 2012) y 2021 (con un ascenso parcial hasta 6,4 millones), todo ello sugiriendo la existencia de un número indeterminado de pacientes sin diagnosticar ni tratar, resultando a priori en un incremento universal del número de muertes por TB; en 2021 se estiman 1,6 millones de defunciones por TB, en aumento frente a los 1,5 millones de 2020 y los 1,4 millones de 2019; retornando una vez más a los niveles de 2017 (4).

La TB es una enfermedad estrechamente asociada a la pobreza económica, siendo reveladora su distribución mundial (figura 1). Dentro de un mismo país o territorio, la TB afecta de forma desproporcionada (aunque no exclusivamente) a los estratos más desfavorecidos. De esta forma, la necesidad de mayores esfuerzos con respecto al control de la TB se ha vuelto más acuciante en el contexto de situaciones de necesidad como la guerra en Ucrania y otros conflictos a nivel internacional, la crisis energética global y los riesgos de abastecimiento de víveres asociado (1,4).



**Figura 1.** Incidencia estimada de la TB en el mundo, año 2021. Nótese la mayor afectación de las naciones subdesarrolladas y en vías de desarrollo. *Adaptado de Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022.*

Una vez comentada la perspectiva global, merece la pena conocer la situación de la TB en nuestro medio, pues es aquí en Galicia, con pacientes del área sanitaria de Pontevedra y O Salnés donde se desarrolla nuestro estudio. La Consellería de Sanidade creó el Programa Gallego de Control y Prevención de la Tuberculosis (PGPCTB) en 1995 con el objetivo de disminuir la incidencia de enfermedad en nuestra autonomía a través de las Unidades de Tuberculosis (UTB) (5).

Las tres líneas fundamentales en las que se basa el PGCPTB son la identificación precoz y tratamiento correcto de las personas con enfermedad tuberculosa, la identificación de los contactos para la realización de los estudios pertinentes, con la finalidad de proporcionar tratamiento de ser necesario; y la determinación de los colectivos de riesgo de infección o enfermedad tuberculosa, para realizar las pruebas necesarias y establecer el tratamiento preventivo en los casos que esté indicado (6).

La incidencia de la TB en Galicia ha experimentado un dramático descenso en las últimas tres décadas; pasando de 72 casos por cada 100.000 habitantes en 1996 hasta los

13,1 del año 2021, por lo que es ya una región considerada como de baja incidencia de enfermedad (menos de 20 casos nuevos por 100.000 habitantes). La incidencia más alta se observó en A Coruña (17,9 casos por cada 100.000) y la más baja, en Santiago (9,2). Nuestra área sanitaria de Pontevedra y O Salnés se mantuvo con una incidencia en el período 2015-2021 de 13,1 casos por cada 100.000 habitantes, idéntica a la global de Galicia (7).

El porcentaje de adherencia al tratamiento y de resultados finales satisfactorios (definiéndose este como la suma de las curaciones bacteriológicas y los tratamientos completados) fue de un 96,6% entre los casos con cepas sensibles a fármacos de primera línea o con monorresistencia y del 89,4% de los casos con resistencia a rifampicina o multirresistencia (7).

La creación de este programa ha contribuido de forma decisiva al descenso de la incidencia de la TB, que a pesar de todo se mantiene superior a otras regiones vecinas.

### **1.3 TB: ASPECTOS FUNDAMENTALES DE LA ENFERMEDAD: ETIOPATOGENIA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.**

#### **1.3.1 El patógeno: *Mycobacterium tuberculosis***

El patógeno responsable de la enfermedad sobre la que versa el presente documento es *Mycobacterium tuberculosis*, taxonómicamente del orden de los Actinomycetales y que comparte el género *Mycobacterium* con, al menos, otras ocho especies (además del propio *M. tuberculosis*), como son *M. bovis*, *M. africanum* o *M. canettii* para formar el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (2,3).

*M. tuberculosis* es el agente etiológico de la inmensa mayoría de los casos de TB humana, siendo el ser humano su principal reservorio. En resumidas cuentas, hablamos de un bacilo aerobio inmóvil de crecimiento lento, no formador de esporas, con un elevado contenido lipídico en su pared celular (3).

#### **1.3.2 Fisiopatología de la TB.**

La mayor parte de las microgotas que contienen *M. tuberculosis* quedan atrapadas en las vías aéreas superiores y son expulsadas por el ascensor mucociliar; tan solo una pequeña parte de las mismas alcanza el alvéolo. Una vez ahí, la micobacteria es fagocitada por los macrófagos alveolares, en los cuales interrumpe la maduración del fagosoma e inicia la multiplicación bacilar. Durante la infección primaria, *M. tuberculosis* lleva a cabo una diseminación linfática a ganglios hiliares y mediastínicos (complejo de Ghon), y hematógena, alcanzando diversos órganos para dar lugar a las formas extrapulmonares de la tuberculosis (2).

Los factores más destacados para la adquirir la infección por el patógeno son la duración y proximidad con la fuente de infección y su capacidad infecciosa, habitualmente medible por la carga bacilar del esputo, la presencia de cavitación en radiografía de tórax y el patrón de la tos, entre otros (3,8). No obstante, cabe destacar que la morbilidad de la TB depende no solo del riesgo de infección, sino también del riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa una vez infectado; un 3-4% en el primer año y un 5% adicional después (haciendo que la identificación de individuos recientemente expuestos para ofrecer tratamiento preventivo sea una prioridad), si bien existen factores que favorecen la progresión de infección a enfermedad activa: véanse la malnutrición, la

insuficiencia renal avanzada, silicosis, la inmunosupresión farmacológica, la infección por VIH o pacientes con trasplante de órganos (1,3).

### 1.3.3 Diagnóstico de la enfermedad tuberculosa

Debemos diferenciar el diagnóstico de la infección tuberculosa por un parte, basado en la prueba de la tuberculina/test de Mantoux y otras técnicas basadas en la liberación de IFN- $\gamma$  (IGRA) del diagnóstico de la enfermedad tuberculosa. La base del diagnóstico de la TB se basa en la sospecha clínica, la radiología y las pruebas microbiológicas.

La TB es una enfermedad habitualmente insidiosa con signos y síntomas constitucionales inespecíficos como astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre y sudores nocturnos. Suele haber tos productiva, esputo mucopurulento y hemoptisis en casos avanzados. Los síntomas locales dependerán del órgano afectado (3,9).

A menudo se puede establecer un diagnóstico de presunción basándose en el patrón radiográfico. Son sugestivos los infiltrados y/o cavitaciones especialmente si se localizan en lóbulos superiores (véase figura 2) (10), aunque también son habituales adenopatías paratraqueales o hiliares, atelectasias, derrames pleurales o fibrosis y retracciones fibrosas. A pesar de todo, no existe ningún signo patognomónico de TB e incluso puede haber casos con radiografía normal (3,8,9) especialmente en pacientes con inmunosupresión avanzada. En las TB extrapulmonares, es difícil obtener de confirmación microbiológica, por lo que el diagnóstico se basa en muchas ocasiones en técnicas de imagen y otras pruebas analíticas complementarias (8).



**Figura 2.** Una radiografía de tórax prototípica de un caso de TB pulmonar post-primaria. Se trata de un varón de 50 años con clínica de tos, pérdida de peso y hemoptisis. La radiografía muestra dos lesiones apicales cavitadas, así como opacidades parcheadas en el lóbulo superior izquierdo, sin derrame pleural. Posteriormente se aislaron BAAR en una muestra de esputo con la tinción auramina-rodamina y se detectó *M. tuberculosis* por PCR.

*Caso cortesía del Dr. Henry Knipe*

El único diagnóstico de certeza de la TB reside en el aislamiento de *M. tuberculosis* de una muestra del enfermo, bien por técnicas convencionales o moleculares. Actualmente, la técnica más barata y sencilla es la baciloscopia de esputo con tinción ácido-alcohol resistente; sin embargo, presenta sensibilidad subóptima por lo que su negatividad nunca descarta la enfermedad. El cultivo continúa siendo la técnica *gold*

*standard*, presentando mayor sensibilidad a la vez que hace posible la identificación de especie y de la sensibilidad a los antibióticos; su principal desventaja es la lentitud de crecimiento (2-6 semanas) (8,9). Se debe monitorizar la evolución de los cultivos en muestras respiratorias. En caso de permanecer positivos después de varios meses de tratamiento, habría que plantearse la posibilidad de fracaso del tratamiento o desarrollo de resistencias (3). Finalmente, se deben considerar cada vez con mayor frecuencia, el diagnóstico rápido TB mediante la detección de *M. tuberculosis* por técnicas moleculares como la PCR, permitiendo también la detección de mutaciones genéticas relacionadas con la resistencia a fármacos como RIF o INH (1).

### **1.3.4 Tratamiento de primera línea de la TB pansensible**

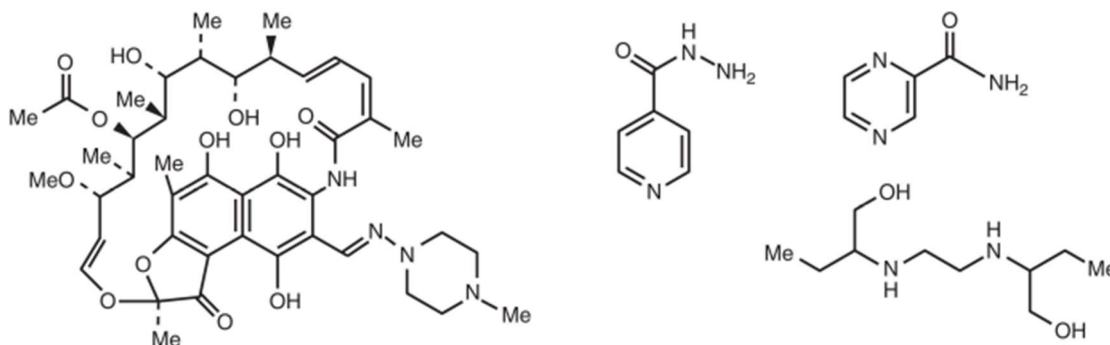
Para finalizar con esta introducción, resulta conveniente recordar el tratamiento de primera línea de la TB pansensible, de cuyos fármacos y toxicidades (centrándonos en la hepática) vamos a hablar más profundamente a continuación. Gracias al desarrollo de los antimicobacterianos de los que hemos hablado recientemente, la curación de la TB se ha convertido en un objetivo razonable que se sustenta en un tratamiento que se debe basar en dos principios básicos: erradicar la población bacilar de manera que interrumpa la transmisión de la enfermedad, cure la enfermedad y prevenga recaídas; así como evitar la selección de cepas resistentes durante la farmacoterapia (9,11).

Los esquemas de tratamiento estándar para una TB que se presume sensible y que cumplen los requisitos comentados son aquellos de 6 meses de duración, que constan de una fase de intensiva de 2 meses con HRZE, seguidos de una fase de continuación de 4 meses con HR. En situaciones especiales como meningitis o espondilitis tuberculosa se emplea la misma pauta, pero más prolongada (2HRZE/7HR-2HRZE/10HR). Cabe recordar que, si el tratamiento se inicia con una sensibilidad del patógeno a RIF e INH ya conocida, se puede obviar la administración de etambutol, con una fase intensiva basada en HRZ. Se prefieren preparados farmacológicos en combinación fija, una vez al día, como Rimstar® (RHZE 150/75/400/275mg), pautado en la inmensa mayoría de los pacientes de este estudio (8,9,11).

En los últimos años, se están validando pautas eficaces de 4 meses de tratamiento de cepas sensibles en formas no graves de TB. Es el caso de pautas 2HRZE/2HR, que en un estudio con niños <16 años afectados de formas no graves pansensibles de TB con baciloscopia negativa en países con alta carga de la enfermedad demostró su no inferioridad respecto a las pautas tradicionales de 6 meses (12).

Otra opción de estas pautas cortas para TB sensibles serían fármacos altamente potentes que permitan acortar la duración del tratamiento, facilitando la adherencia y reduciendo potencialmente los efectos adversos y costes. Una pauta que cumple estas características sería la compuesta por rifapentina (un derivado de la rifampicina) y el moxifloxacino (MFX), una fluoroquinolona con actividad contra *M. tuberculosis*, la cual acelera la negativización de los esputos. Así, una pauta rifapentina-MFX 1200 mg/400 mg una vez al día durante 4 meses demostró su no inferioridad respecto al tratamiento convencional en pacientes >12 años con TB pansensible, con un tiempo de negativización del esputo más corto que las fórmulas habituales. Los efectos adversos fueron similares a los del tratamiento tradicional, aunque merece la pena remarcar la mayor incidencia de hiperbilirrubinemia en los regímenes basados en rifapentina (13).

## 1.4 TB: LOS ANTIMICOBACTERIANOS Y SUS EFECTOS ADVERSOS. HEPATOTOXICIDAD Y SU MANEJO.



**Figura 3.** Estructura química de los fármacos antituberculosos de primera línea. RIF (izquierda), INH (centro) y PZA (arriba a la derecha); los tres principales sospechosos de hepatotoxicidad. Abajo a la derecha, EMB. *Adaptado de Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 9ª ed.*

De los cuatro antimicobacterianos mencionados hasta ahora, uno de ellos es marcadamente diferente a los demás: el etambutol (EMB), bacteriostático cuyo papel principal es de fármaco acompañante inicial para reducir las resistencias (se puede suspender si se confirma sensibilidad a INH y RIF). No es un fármaco que produzca hepatotoxicidad, el objeto de este trabajo, sino que su efecto adverso más frecuente es la neuropatía, en forma de neuritis óptica retrobulbar o neuropatía periférica (14); de esta manera, nos extenderemos de manera más detenida en los tres siguientes fármacos, relacionados de forma mucho más estrecha con el desarrollo de la hepatotoxicidad en los pacientes a estudio.

### ❖ Isoniacida (INH)

La hidrazida de ácido isonicotínico o isoniacida actúa inhibiendo la síntesis del ácido micólico y posiblemente también a la enzima catalasa-peroxidasa, codificada por el gen *katG*. Su metabolismo inicial se lleva a cabo a través de la N-acetiltransferasa hepática y su toxicidad más grave es la hepatotoxicidad, que abarca desde una elevación leve asintomática de las transaminasas que ocurre en 10-20% de los pacientes, hasta una insuficiencia hepática fulminante subsidiaria de trasplante hepático inmediato o incluso mortal. Todo ello hace obligatoria la monitorización de los pacientes a tratamiento con INH y la necesidad de que se mantengan alerta ante signos incipientes de hepatotoxicidad como anorexia, emesis y dolor abdominal. En muchos casos esta toxicidad se presenta al cabo de varias semanas o incluso meses del inicio de la pauta y suele ceder al interrumpir el tratamiento (14).

### ❖ Rifampicina (RIF)

La rifampicina es un fármaco bactericida que inhibe la ARN polimerasa bacteriana. Además de reacciones alérgicas y síndromes pseudogripales, RIF puede ser el origen de alteraciones en las pruebas de función hepática, habitualmente elevaciones en los niveles de bilirrubina y fosfatasa alcalina, siendo así la lesión hepática clásica rifampicina-dependiente la colestásica. Las formas

graves provocadas por esta droga normalmente se presentan en muchas ocasiones ante la presencia previa de alteraciones hepáticas como hepatopatía alcohólica, hepatitis víricas o la administración conjunta con otros hepatotóxicos al generar un sinergismo, como con la propia INH (14,15).

#### ❖ **Pirazinamida (PZA)**

La pirazinamida es una pirazina sintética análoga a la nicotinamida, bactericida de mecanismo de acción desconocido. Sus efectos secundarios más frecuentes son náuseas, vómitos, hiperuricemia, artralgias y especialmente hepatotoxicidad de patrón citolítico, siendo la causa más frecuente de la misma en los regímenes antituberculosos actuales. Es necesaria una vigilancia atenta de la función hepática en pacientes con hepatopatía preexistente (8,14,16).

Estos tres fármacos pueden provocar el desarrollo de hepatotoxicidad a lo largo del tratamiento antituberculoso, el efecto adverso grave más frecuente entre los medicamentos de primera línea ante la TB (11)

La hepatotoxicidad puede estar originada, por lo tanto, por la PZA, la INH o la RIF, en este orden de probabilidad (16). En casos con elevación de  $\geq 3$  veces el límite superior de los valores de referencia de la ALT (GPT) o AST (GPT) y presencia de síntomas o si hay valores de  $\geq 5$  veces incluso en asintomáticos, se debe considerar toxicidad grave y criterio para la interrupción del tratamiento de acuerdo con la American Thoracic Society (ATS) y el CDC (11); las recomendaciones de manejo son similares según la Agencia de Sanidad Pública de Canadá (16) y el consenso conjunto de la SEIMC y la SEPAR en España (8).

Las elevaciones modestas asintomáticas de las transaminasas pueden presentarla hasta el 20% de los pacientes. No condicionan una interrupción de la medicación, pero sí indican incremento de la frecuencia de vigilancia clínica y analítica. Ante elevaciones relevantes como las aquí descritas, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento y/o valorar su sustitución por fármacos no hepatotóxicos como EMB, SM, o fluoroquinolonas. Es preciso descartar otras causas de hepatotoxicidad, como hepatitis de causa viral. Se debe realizar un control evolutivo de la función hepática mediante la clínica, estudio de coagulación (TP o INR) y otros parámetros hasta su normalización. Tras la mejoría clínica y analítica (GOT-GPT  $\leq 2$  veces sus valores normales), es menester valorar la reintroducción de los fármacos antituberculosos de forma secuencial.

Tanto la ATS-CDC como su homólogo canadiense recomiendan reiniciar primero con RIF al ser el fármaco con menos potencial hepatotóxico de los tres, las guías españolas SEIMC-SEPAR hacen recomendaciones según el patrón de lesión hepática: si citólisis, empezar por RIF a dosis progresivas; si colestasis, iniciar primero INH. A la semana se puede añadir el otro fármaco (INH en el primer caso por ej.) si se mantiene la buena evolución analítica. Si se toleran INH y RIF, podemos asumir que el fármaco culpable es la PZA y suspenderlo definitivamente; según el estado clínico y microbiológico de la TB, puede ser necesario alargar el tratamiento hasta los 9 meses (8,11,16).

Como hemos visto, la toxicidad de perfil hepático supone un riesgo en los pacientes con tratamiento de TB y lleva aparejada una importante morbimortalidad, de aquí la necesidad de conocer qué factores nos pueden orientar a identificar a los pacientes sometidos a un mayor riesgo.

## **1.5 FACTORES RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE HEPATOTOXICIDAD**

De esta forma, resulta de vital relevancia conocer que características predisponen a un paciente a sufrir daño hepático inducido por la farmacopea antituberculosa. La revisión de la literatura disponible presenta una heterogeneidad de opiniones en tanto a identificar factores sospechosos de la aflicción que estamos tratando en este estudio. En la bibliografía que hemos usado en este trabajo se remarca el desconocimiento en lo que se refiere al mecanismo de desarrollo de la hepatotoxicidad y se señalan múltiples variables de riesgo, variando desde la edad avanzada (en posible relación con la capacidad disminuida de regeneración hepatocelular en este grupo de edad), el sexo femenino, hepatopatías preexistentes como la infección por VHB o VHC, el abuso de alcohol y otras drogas, el consumo concomitante de fármacos con potencial hepatotóxico como el paracetamol o los antirretrovirales, la malnutrición, la infección por VIH, la extensión de la TB, mujeres embarazadas y púerperas, el fenotipo acetilador lento y los polimorfismos genéticos en NAT2 o CYP2E1, entre muchos otros (8,14,16–20).

En la tabla 1 se recoge una evaluación comprensiva de algunos estudios similares al presente, donde se exponen las variables y características demográficas estudiadas y los resultados obtenidos. Cabe destacar la variabilidad de factores relacionados con la toxicidad hepática producida por el tratamiento anti-TB. Si bien se pueden atribuir al menos de forma parcial a las diferencias del ámbito poblacional de estudio, es probable también que se deba al hecho de que se han empleado distintas metodologías y criterios para categorizar la hepatotoxicidad inducida por el tratamiento anti-TB.

Tabla 1. Revisión de artículos seleccionados

Estudio	Año	País	Tamaño muestral	Factores a estudio	Prevalencia hepatotoxicidad	Resultados	Referencia
Gezahegn et al.	2020	Etiopía	188	Edad, sexo, tipo de TB, modalidad de diagnóstico, gravedad de la TB, hepatopatía, ERC, infección VHB, VIH, recuento CD4+, enfermedad definitoria de SIDA, fármacos hepatotóxicos, albúmina y enzimas hepáticas basales	13,8%	La presencia de niveles de albúmina sérica bajos, fármacos hepatotóxicos concomitantes y la hepatopatía previa fueron determinados como predictores independientes de hepatotoxicidad ( <i>p</i> valor <0,05)	(20)
Radhika et al.	2020	India	200	Edad >35 años, sexo, alcoholismo, DM, VIH, infección por VHB, infección por VHC, localización de la TB.	14%	Una edad >35 años, coinfección por el VIH, el enolismo y el sexo femenino se identificaron como factores de riesgo, aunque solo el sexo alcanzó la significación estadística ( <i>p</i> valor <0,05; HR=2,17)	(21)
Saha et al.	2016	India	253	Alcoholismo, infección por VHB, infección por VHC, VIH, TB crónica preexistente.	9,48%	Ninguno de los factores de riesgo estudiados se asoció de forma significativa con el desarrollo de lesión hepática inducida por fármacos anti-TB.	(22)
Teleman et al.	2002	Singapur	1036	Edad, sexo, etnia, DM, hepatopatía previa de base, consumo enólico, peso, transaminasas y bilirrubina basales, régimen de tratamiento (HRZ+/-ES vs. HRE vs. HSE).	5,3%	El sexo femenino, las transaminasas o bilirrubina fuera de rango y la edad >60 años fueron identificados como factores de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad por fármacos anti-TB, con <i>p</i> -valor <0,05 en el análisis multivariante.	(23)

Estudio	Año	País	Tamaño muestral	Factores a estudio	Prevalencia hepatotoxicidad	Resultados	Referencia
Mani et al.	2021	India	393	Edad, sexo, peso, IMC, DM, HbA1c, albúmina, infección por VIH, consumo de alcohol, hepatopatía crónica, embarazo, consumo anterior de fármacos anti-TB, tipo de régimen de tratamiento, localización de la TB	9,7%	En el estudio se identificaron con <i>p-valor</i> <0,05 la hepatopatía crónica (OR= 4,72), la hipoalbuminemia (OR=1,92), la infección por VIH (OR=2,84), el tratamiento diario (OR=4,46) y la enfermedad diseminada (OR no ajustada=1,77) como factores de riesgo significativos en el análisis multivariante.	(17)
Cusack et al.	2016	Irlanda	275	Edad, sexo, etnia, consumo de alcohol, uso de drogas de abuso, localización de la TB, cavitación, TB previa, serología de VIH, VHB y VHC, adherencia al tratamiento, método de detección, cultivos y sensibilidad de la cepa, efectos adversos, ALT, AST, GGT, FA, bilirrubina y albúmina.	21%	Se demostró que existe una diferencia estadísticamente significativa en la edad de los pacientes que padecen toxicidad hepática y los que no (edad media 52,95 vs 41.33), siendo mayores los afectados; así como en los pacientes de origen irlandés (24% irlandeses vs 10% extranjeros). La significación estadística se definió como un <i>p-valor</i> <0,05.	(18)
Isa et al.	2016	Nigeria	110	Edad, sexo, consumo enólico, TB pulmonar o extrapulmonar, infección por VHB, VHC o VIH, toma de antirretrovirales, IMC, niveles de AST, ALT, bilirrubina total y conjugada, proteínas totales y albúmina.	16,4% según criterios ATS	De forma contraintuitiva, los niveles de ALT y bilirrubina total y conjugada eran significativamente mayores en los pacientes que no desarrollaron hepatotoxicidad ( <i>p-valor</i> <0,05). Cabe destacar que no se estudió la presencia de fármacos hepatotóxicos ni patología hepática concomitante en la cohorte.	(24)

Estudio	Año	País	Tamaño muestral	Factores a estudio	Prevalencia hepatotoxicidad	Resultados	Referencia
Wang et al.	2020	China	155	Edad, sexo, localización TB, TB previa, VIH, hepatopatía previa, DM, uso de PZA, consumo de alcohol, tabaco, duración del tratamiento, uso de quinolonas, síntomas digestivos, AST, ALT, FA, bilirrubina total y directa, TP, albúmina, creatinina sérica, Hb, leucocitos, plaquetas, $\alpha$ -fetoproteína, eosinofilia.	35,48% de fallo hepático agudo sobre un total de 155 con cualquier grado de hepatotoxicidad.	Se detectaron como factores de riesgo independientes y significativos (definido como $p$ -valor<0,05) de lesión hepática secundaria a tratamiento anti-TB en el análisis multivariante la bilirrubina total, AST y recuento leucocitario elevados, así como número descendido de plaquetas y hepatopatía preexistente.	(25)
Wondwossen et al.	2015	Etiopía	124	Edad, sexo, IMC, localización de la enfermedad (pulmonar vs. extrapulmonar), consumo de alcohol.	8,1%	Se halló que el alcoholismo estaba asociado significativamente con el desarrollo de daño hepático inducido por el tratamiento contra la TB ( $p$ -valor=0,007, OR=9,3). El sexo, edad, extensión de la enfermedad y el IMC no se correlacionaron con la incidencia de lesión hepática.	(26)

## **1.6 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

La gravedad, morbimortalidad, la pérdida de adherencia, la selección de cepas resistentes, la aparición de nuevas interacciones y reacciones adversas al cambiar por otros fármacos y el aumento de los costes justifican la importancia de conocer qué factores pueden incrementar el riesgo de desarrollar hepatotoxicidad, ayudándonos a identificar qué individuos presentan mayor riesgo de desarrollo de toxicidad en relación con el tratamiento antituberculoso.

El objetivo principal del presente estudio es el análisis de la prevalencia, evolución y factores de riesgo asociados al desarrollo de hepatotoxicidad en pacientes con TB activa del área sanitaria de Pontevedra y O Salnés.

## **2. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio observacional longitudinal retrospectivo.

### **2.1 PROCEDIMIENTO. METODOLOGÍA**

Los datos empleados en el presente estudio se han obtenido de variables obtenidas de las historias clínicas electrónicas del Servicio Galego de Saúde, tras codificación pseudonimizada en un cuaderno de recogida de datos en formato Excel.

### **2.2 POBLACIÓN A ESTUDIO**

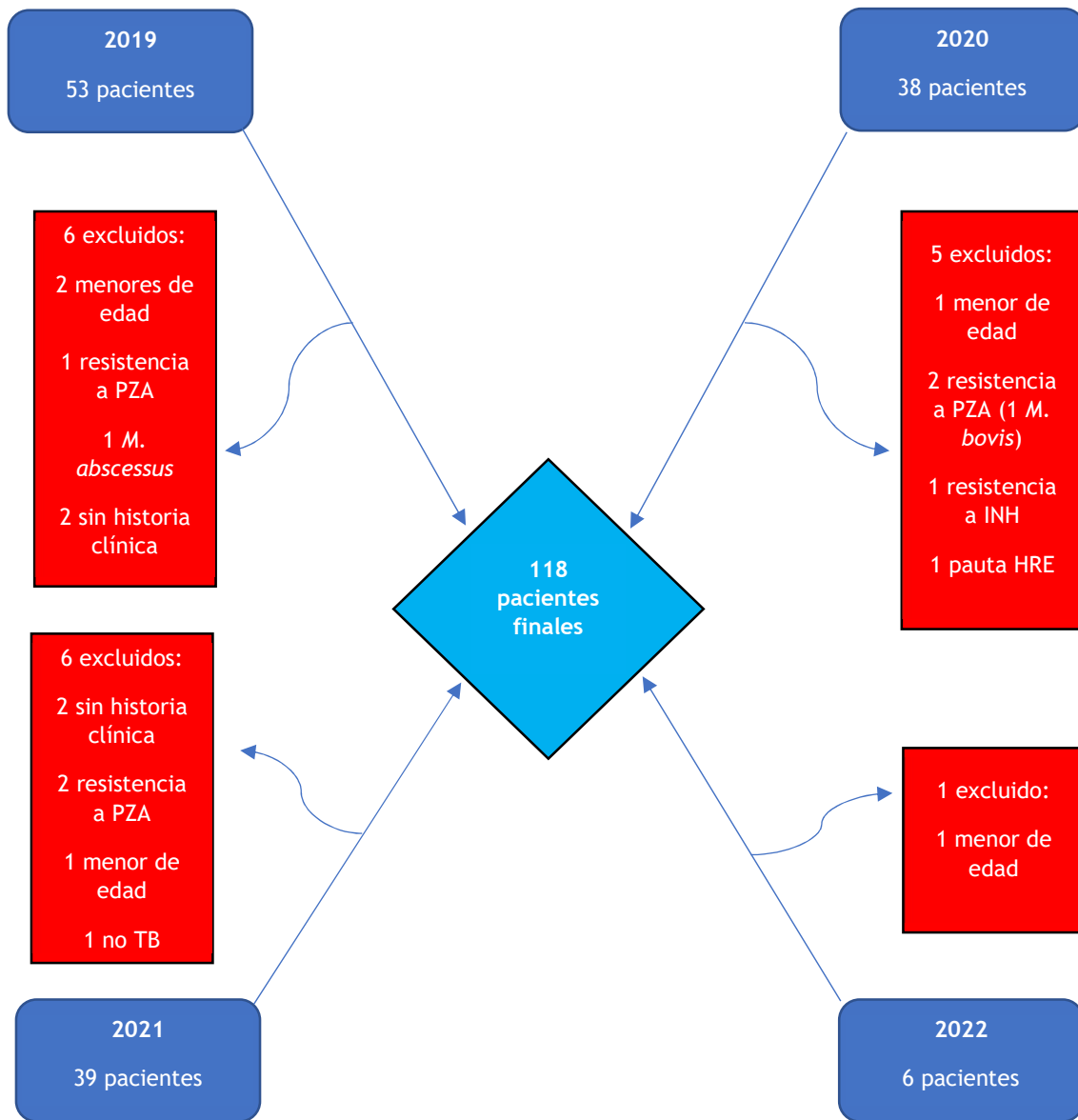
Pacientes con diagnóstico de TB activa desde el 1 de enero de 2019 hasta el 31 de marzo de 2022 pertenecientes al Área Sanitaria de Pontevedra y O Salnés. Los pacientes se recogieron del registro gallego de tuberculosis correspondientes a dicha área de salud.

### **2.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

Se incluyeron inicialmente para análisis todos los pacientes mayores de 18 años que con diagnóstico de TB activa durante el periodo de estudio a quien se hubiera prescrito inicialmente una pauta de tratamiento con INH, RIF y PZA (asociado o no a EMB). Los pacientes con confirmación microbiológica del diagnóstico debían poseer una cepa de *M. tuberculosis* sensible a INH, RIF y PZA.

Acorde a todo lo expuesto anteriormente, se excluyen de este estudio a los pacientes menores de edad (<18 años en el momento del diagnóstico), pacientes con cepas resistentes a cualquiera de los fármacos HRZ (incluyendo pacientes con TB por *M. bovis*, resistente intrínsecamente a Z). También se excluyeron del análisis los pacientes cuya pauta inicial de tratamiento no incluyese los tres fármacos de primera línea HRZ por cualquier otro motivo.

Aplicando los criterios de inclusión y exclusión aquí manifestados, de una población de 136 pacientes que iniciaron tratamiento antituberculoso entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de marzo de 2022 en la UTB del Área Sanitaria de Pontevedra y O Salnés, se obtiene una muestra compuesta por 118 individuos, con 18 exclusiones. El desglose en años del número de pacientes excluidos, así como su causa se expone en el siguiente diagrama (ver figura 4).



**Figura 4.** Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el presente estudio, desglosado por año de inicio de tratamiento antituberculoso y motivo de exclusión. Los 18 pacientes excluidos presentaban alguno de los criterios expuestos anteriormente o una historia clínica excesivamente incompleta o inexistente, lo que hizo imposible la recogida de datos y obligó a su exclusión

## 2.4 VARIABLES A ESTUDIO

- ❖ **Datos del paciente:**
    - Edad, sexo, país de origen, peso, talla, índice de masa corporal (IMC).
  - ❖ **Otras patologías asociadas y comorbilidades:**
    - Serologías VIH, VHB, VHC, insuficiencia renal terminal, silicosis, trasplante, diabetes (diferenciando entre dependiente o no de la insulina). Hábito tabáquico (nunca/exfumador/actual), hábito enólico (no, sí, exceso, según criterio médico). Hepatopatía previa (no/esteatosis-hepatitis/cirrosis). Fármacos hepatotóxicos concomitantes. Tratamiento inmunosupresor (diferenciando entre fármacos anti-TNF y otros inmunosupresores); embarazo; puerperio (6 semanas postparto).
  - ❖ **Datos de la enfermedad:**
    - Tipo de TB (inicial/retratada, -al menos un mes de tratamiento previo-); localización TB (pulmonar/extrapulmonar/ambas); radiografía de tórax (normal/patológica sin caverna/patológica con caverna). Microbiología (BAAR, cultivo o PCR *M. tuberculosis*) distinguiendo entre muestras pulmonares (esputo, aspirado bronquial, lavado broncoalveolar) y extrapulmonares, tiempo de evolución de los síntomas de la enfermedad en días, antibiograma de la cepa causante (HRZE), pauta inicial de tratamiento (HRZ/HRZE/pautas largas especiales como en el caso de meningitis tuberculosa o TB ósea) e ingreso hospitalario del paciente (distinguiendo en el caso de que lo hubiese si este se produjo antes del inicio del tratamiento antituberculoso [comienza con la primera dosis ya hospitalizado] o durante el transcurso del tratamiento, en relación con efectos adversos al mismo).
  - ❖ **Bioquímica basal:**
    - Creatinina, GOT, GPT, GGT, FA, bilirrubina total, proteínas totales, albúmina, Hb.
  - ❖ **Seguimiento:** desde el mes 0 (inicio de tratamiento), realizando visita al menos mensual hasta el 6º mes. En cada uno de las visitas mensuales del seguimiento se analizaron las siguientes variables:
    - Variables analíticas: GOT, GPT, GGT, FA, bilirrubina total.
    - Cambio o interrupción del tratamiento por hepatotoxicidad.
    - Síntomas de hepatotoxicidad.
    - Ingreso motivado por la situación del paciente incluyendo toxicidades medicamentosas, aunque no por situaciones no relacionadas con la enfermedad de base o su tratamiento.
  - ❖ **Situación final:**
    - Situación final del caso: situación final del paciente al finalizar el seguimiento por la UTB, de acuerdo con las definiciones de la OMS (27):
      - Curación bacteriológica.
      - Tratamiento completado.
      - Abandono.
      - *Transferred out* (cambio de área sanitaria)
      - Éxito por TB.
      - Éxito por otras causas.
- Se especifica asimismo la fecha del fin de seguimiento del paciente en la Unidad de TB.

- Situación final del tratamiento: en la fecha inicialmente prevista de finalización del tratamiento (habitualmente a los 6 meses de su inicio). Se incluyen las siguientes variables:
  - Curación bacteriológica.
  - Tratamiento completado.
  - Abandono.
  - *Transferred out*.
  - Éxito por TB.
  - Éxito por otras causas.
  - Cambio/prolongación del tratamiento.
- Causas de prolongación del tratamiento más allá de los 6 meses estimados inicialmente (únicamente si procede):
  - Fracaso del tratamiento.
  - Toxicidad
  - Mala adherencia
  - Negativización lenta de los cultivos de esputo, definiéndose esta como la persistencia de cultivos positivos 2 meses tras iniciar tratamiento.
  - Inmunosupresión: excluyendo infección por VIH, salvo recuentos muy bajos (<200 TCD4+/ $\mu$ L).
  - Otras causas: incluyendo por criterio del profesional, buena tolerancia, alta carga bacilar inicial, etc.
- Hepatotoxicidad durante el tratamiento: dentro del subgrupo de pacientes que experimentaron toxicidad durante el tratamiento, se distinguen aquellos que sufrieron toxicidad hepática de aquellos que padecieron otras toxicidades no especificadas (alergia a Rimstar®, crisis gotosa por PZA). En el supuesto de que un paciente padeciese ambas toxicidades, será incluido en el grupo de “hepatotoxicidad” por considerarse de mayor relevancia para el estudio (fue el caso de un único individuo).

## 2.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa informático SPSS versión 25.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Los resultados se expresaron como la media  $\pm$  desviación estándar para las variables cuantitativas y en porcentajes para las variables cualitativas.

Para la comparación de variables cuantitativas entre dos grupos se utilizó la prueba t de Student o el test no paramétrico de Mann-Whitney, mientras que para las variables cualitativas el test de la  $\chi^2$  o de Fisher. Para la correlación entre dos medidas se utilizó el test de Spearman. Las variables estadísticamente significativas en el modelo univariante o con  $p \leq 0,10$  y relevancia clínica serían incluidas en un análisis multivariante posterior.

## 2.6 ASPECTOS ÉTICOS

El estudio (código de Registro 2022/431) fue evaluado por el Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G) a fecha de 24/11/22 y teniendo en cuenta la pertinencia del estudio, el protocolo, la justificación de los riesgos, los principios éticos de la Declaración de Helsinki y los procedimientos normalizados de trabajo del CEIm-G, emitió un informe favorable para la realización del estudio.

Todos los pacientes que se incluyeron habían otorgado previamente su consentimiento mediante alguna de estas dos fórmulas:

1. Consentimiento para inclusión en el “Registro de patología atendida en la Unidad de Tuberculosis del Complejo hospitalario universitario de Pontevedra” (código de Registro 2020/59).
2. Para los pacientes anteriores a la aprobación del Registro, se incluyeron aquellos que hubieran otorgado su consentimiento para el estudio “Remotubes” con fecha de diagnóstico posterior al 1 de enero de 2018, ya que la población a estudio es exactamente la misma (pacientes con diagnóstico de TB activa) y que dieron ya su autorización para ese estudio, también epidemiológico y de características muy similares al actual.

El estudio “Remotubes” fue aprobado por el Comité ético de investigación clínica del hospital universitario de Bellvitge (ref. PR 333/14) y conformidad para el desarrollo en el área hospitalaria de Pontevedra y Salnés con fecha 23/01/2015.

Los pacientes que otorgaron uno u otro consentimiento suponen la totalidad de los pacientes con TB del área sanitaria.

Todos los datos se han manejado con total confidencialidad y han sido recogidos y conservados de modo pseudonimizados (codificados).

## 3. RESULTADOS

### 3.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

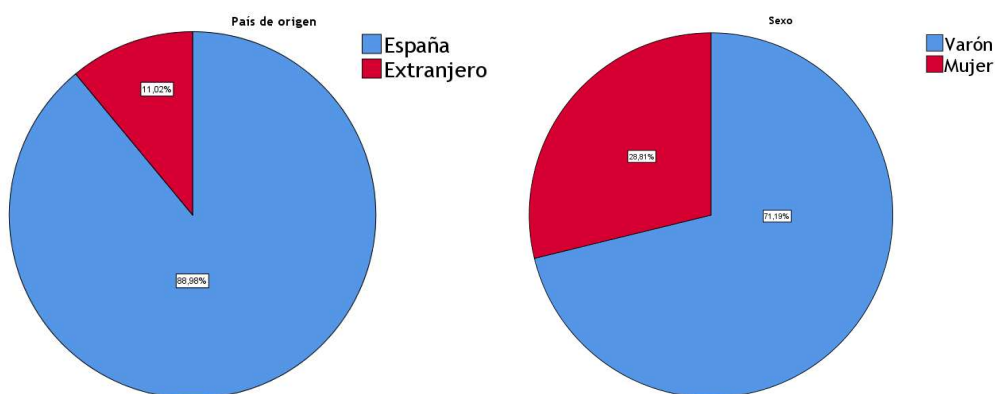
#### 3.1.1 Datos sociodemográficos

De nuestra muestra inicial de 136 pacientes, finalmente 118 cumplían criterios de inclusión en el estudio (adultos que iniciaron tratamiento de primera línea en el periodo de estudio. 84 eran varones (71,2%) y 34 mujeres (28,8%). De ellos, 105 eran de origen español (89%) y 13 eran nacionales de un país extranjero (11%). Todos estos datos se reflejan en la gráfica 1. La edad media fue  $51 \pm 16,8$  años, siendo el más joven de 21 años y el más anciano, de 93.

Con respecto a las características físicas de la muestra (ver tabla 2), el peso medio fue de 70,7 kg y la estatura media, de 168,7 cm, con un IMC medio de los individuos de 25,3. Puesto que no todos los pacientes tenían registrado peso y talla al inicio del tratamiento, no fue posible calcular el IMC medio del total de los 118 pacientes, sino de un subgrupo de 101 de ellos.

Tabla 2. Características físicas de la muestra

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación
Peso (kg)	110	41,20	112,60	70,71	14,15
Talla (cm)	101	142,00	187,00	168,75	10,20
IMC	101	15,43	40,12	25,30	4,94



Gráfica 1. Sexo y origen geográfico de los pacientes

#### 3.1.2 Patologías asociadas y comorbilidades

Respecto a la coinfección VIH, VHB y VHC, se encontraron un total de 4 pacientes coinfectados con VIH (3,4%), otros 4 pacientes con infección activa por VHB (3,4%) y 2 sujetos con serología positiva no tratada para VHC (1,7%). Los porcentajes referidos son sobre el total de pacientes; sin embargo, un pequeño número de ellos no disponían de serologías en su historia clínica y no se les pudo incluir en este apartado.

En lo que se refiere a otras patologías de relevancia para nuestro estudio, se destaca 3 pacientes (2,5%) con insuficiencia renal terminal y un enfermo de silicosis (0,8%), 7 personas con DM no insulino dependiente (5,9%) y otras 5 con DM insulino dependiente

(4,2%). Referente a la presencia de hepatopatías previas, 6 sujetos padecían esteatohepatitis u otras hepatitis (5,1%) y uno, cirrosis (0,8%).

No hubo ninguna paciente embarazada, puérpera o trasplantados de ninguna clase.

39 pacientes estaban simultáneamente con tratamientos con fármacos considerados como hepatotóxicos (33,1%), 2 a tratamiento con inmunosupresores anti-TNF (1,7%) y 10 a tratamiento con otros inmunosupresores (8,5%).

En lo relativo a los hábitos tóxicos, 44 pacientes eran fumadores activos en el momento del inicio del tratamiento (37,3%), 45 individuos toman parte en el hábito dionisiaco de manera ocasional (38,1%) y otros 8 dolientes se categorizaron como bebedores excesivos (6,8%). Estos datos aparecen más detalladamente en las tablas 3 y 4.

**Tabla 3. Consumo enólico entre los pacientes**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	No	64	54,2	54,7
	Sí, moderado	45	38,1	38,5
	Sí, excesivo	8	6,8	6,8
	Total	117	99,2	100,0
Perdidos	n/a	1	0,8	
Total		118	100,0	

**Tabla 4. Hábito tabáquico en los pacientes**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Nunca	55	46,6	47,0
	Exfumador	18	15,3	15,4
	Sí, actual	44	37,3	37,6
	Total	117	99,2	100,0
Perdidos	n/a	1	0,8	
Total		118	100,0	

### 3.1.3 Bioquímica basal

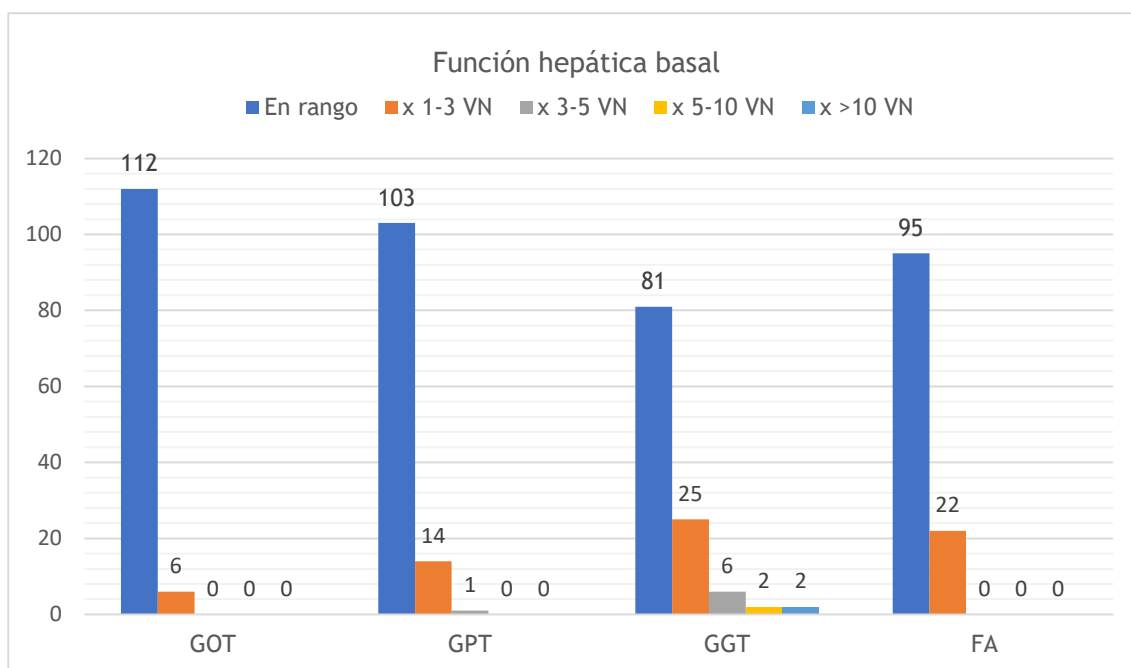
En tabla 5, se exponen los valores de la bioquímica basal de los pacientes antes de iniciar el tratamiento antituberculoso, con sus respectivas medias, desviaciones estándar y rangos. Se indican asimismo el número de pacientes que presentan cada variable, pues no todos ellos disponían de analítica basal completa.

Tabla 5. Valores de laboratorio basales

	N	Mínimo	Máximo	Media	$\sigma$
Creatinina basal (mg/dL)	117	0,25	7,66	0,87	0,81
Bilirrubina basal (mg/dL)	117	0,17	2,60	0,62	0,36
Proteínas totales (g/dL)	114	4,80	8,20	7,02	0,71
Albúmina basal (g/dL)	115	2,3	4,8	3,80	0,55
Hb basal (g/dL)	117	7,50	16,70	13,07	1,72

Con respecto a las pruebas de función hepática, se puede observar que la inmensa mayoría de los individuos tenían unos niveles de transaminasas normales, ajustados según parámetros de sexo y rangos de referencia de laboratorio (94,9% en el caso de la GOT y 87,3% para la GPT); o, en todo caso, discretamente elevados (5,1% y 11,9% para una elevación hasta el triple del valor normal para la GOT y la GPT, respectivamente).

Respecto a la GGT, el 68,6% presentaban niveles dentro de los límites de la normalidad. En un 21,2% se observaron incrementos leves de hasta el triple del valor normal, en el 5,1% de enfermos el valor de GGT era  $>3$  y  $<5$  veces el valor normal; en un 1,7% de los pacientes entre 5 y 10 veces y otro 1,7% presentaba valores  $>10$  veces el normal.



Gráfica 2. Pruebas de función hepática basales

Finalmente, el 80,5% de los pacientes los niveles de fosfatasa alcalina se encontraron dentro de sus valores normales; mientras que en el restante 18,6% los niveles de FA fueron entre 1 y 3 veces el valor normal.

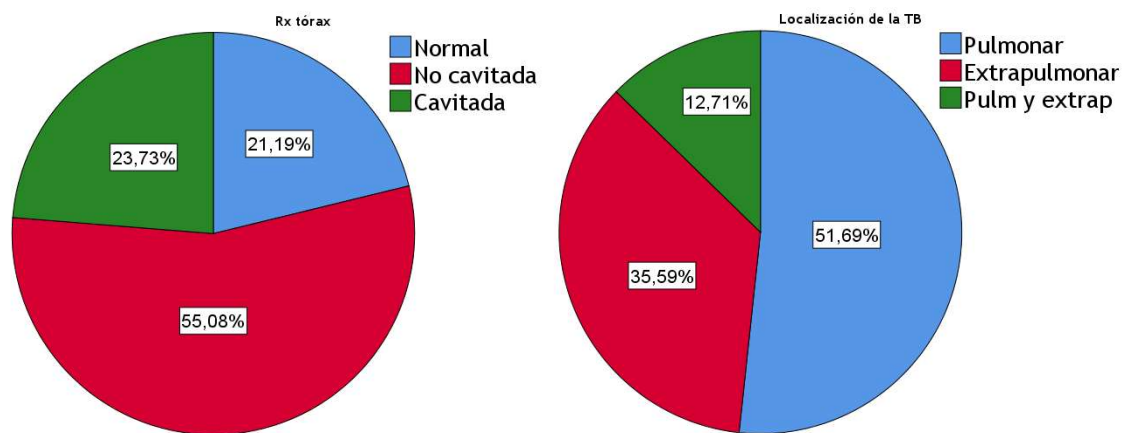
### 3.1.4 Datos de la enfermedad y de su diagnóstico

110 enfermos presentaban una TB inicial –nunca previamente tratada– (93,2%), mientras que 8 (6,8%) habían padecido una TB en el pasado y habían sido tratados con anterioridad. 61 enfermos (51,7%) presentaban TB de localización pulmonar, 42 (35,6%) presentaron formas extrapulmonares (ganglionar, genitourinaria, pleural, ósea,

pericárdica, meningitis tuberculosa, uveítis tuberculosa, entre otras.); mientras que los otros 15 pacientes (12,7%) sufrieron formas concomitantes pulmonares y extrapulmonares.

En lo que incumbe a la presentación radiográfica de la TB al diagnóstico, 25 sujetos (21,2%) presentaron una placa de tórax dentro de los parámetros de la normalidad, 65 personas (55,1%) mostraron una radiografía patológica no cavitada, mientras que 28 individuos (23,7%) evidenciaron cavernas en las mismas (gráfica 3).

Si hablamos sobre el tiempo de evolución de los síntomas en el momento de diagnóstico de TB, nos encontramos con que los pacientes llevaban una media de 109 ±180,7 días con síntomas, extendiéndose desde los 0 (pacientes asintomáticos) hasta los 1200 días.



Gráfica 3. Localización y características radiológicas de la enfermedad tuberculosa.

El diagnóstico microbiológico se presenta en la tabla 6. Más de la mitad (55,9%) de las TB presentaban cultivo de esputo en muestras respiratorias, mientras que en más de un tercio (36,4%) la baciloscopia fue positiva. Las pruebas moleculares de amplificación genética en muestras respiratorias fueron positivas en el 40,7% de los pacientes. Las técnicas aplicadas a las muestras no respiratorias presentaron menores tasas de positividad y más de la mitad de los pacientes no cursaron con estos procedimientos.

Tabla 6. Características microbiológicas de las TB de la muestra

	Negativo	%	Positivo	%	Total	No realizado	%
BAAR (muestras respiratorias)	62	52,5	43	36,4	105	13	11,0
Cultivo (muestras respiratorias)	39	33,1	66	55,9	105	13	11,0
PCR <i>M. tuberculosis</i> (muestras respiratorias)	23	19,5	48	40,7	71	47	39,8
BAAR (muestras extrarrespiratorias)	57	48,3	1	0,8	58	61	49,2

	Negativo	%	Positivo	%	Total	No realizado	%
Cultivo (muestras extrarrespiratorias)	33	28,0	25	21,2	58	60	50,8
PCR <i>M. tuberculosis</i> (muestras extrarrespiratorias)	30	25,4	22	18,6	52	66	55,9

83 pacientes (70,3% del total) exhibieron en el antibiograma una cepa de *M. tuberculosis* pansensible para HRZE. En el resto (35 pacientes, 29,7%) no fue posible la realización de antibiograma por diversos motivos (imposibilidad de aislar al microorganismo en cultivo, principalmente).

Sobre las modalidades de tratamiento iniciales, en 113 sujetos (95,8%) se pautó inicialmente tratamiento según la pauta tradicional 2HRZE/4HR, uno (0,8%) se prescribió HRZ (sin EMB) y 4 enfermos (3,4%) se planteó de entrada pautas más largas (el caso de TB meníngeas u óseas, pautas 2HRZE/10HR, por ejemplo).

Finalmente, se señala que 47 pacientes (39,8%) ingresaron antes del inicio del tratamiento, esto es, recibieron la primera dosis ingresados; mientras que 71 personas (60,2%) no requirieron ingreso durante la duración de su enfermedad).

### 3.1.5 Seguimiento analítico, clínico y toxicidad medicamentosa durante el tratamiento

El seguimiento de los pacientes se realizó mensualmente en la mayor parte de los casos, hasta los 6 meses (o hasta finalización de tratamiento) y se estudiaron los niveles de GOT, GPT, GGT, FA y bilirrubina. De la misma manera, se recogieron datos sobre la presencia de síntomas de hepatotoxicidad, la necesidad de cambiar o retirar el tratamiento o si requirió ingreso hospitalario durante cada uno de estos controles.

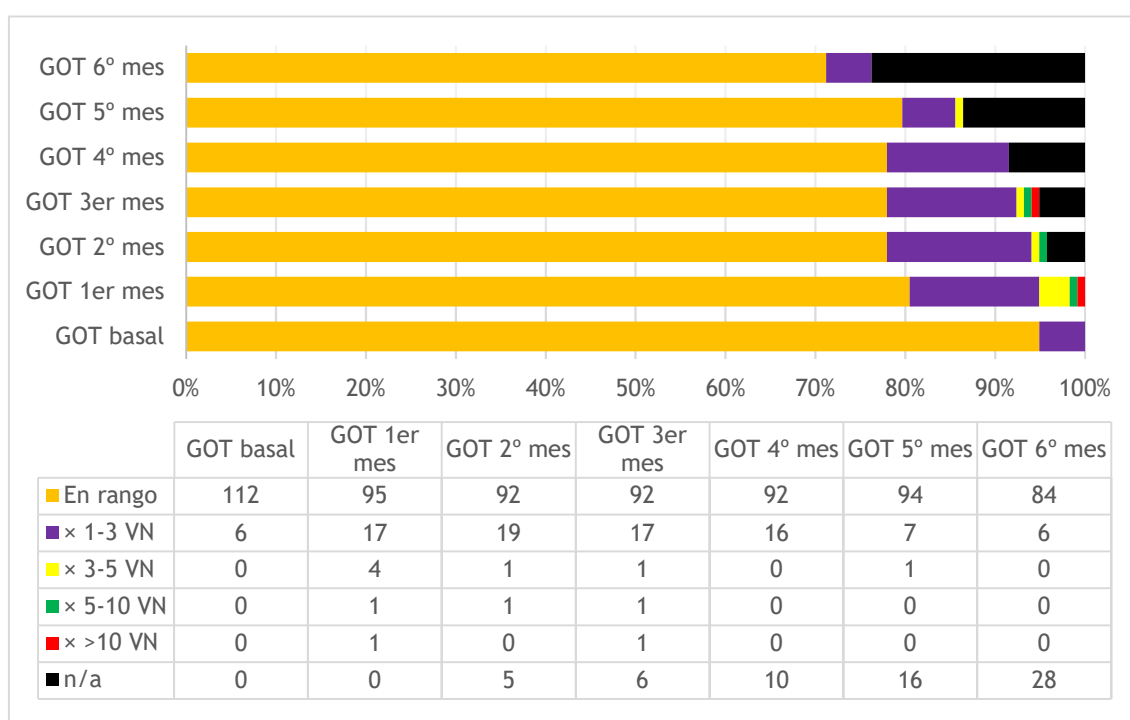
- **GOT:** en la gráfica 4 se observa su variación a lo largo de los 6 meses de seguimiento en los pacientes de la muestra. Los pacientes que no realizaron algún control analítico o éste no incluía la GOT aparecen indicados como “n/a” en el mes correspondiente.

- **GPT:** en la gráfica 5 refleja la oscilación de los niveles de GPT durante los distintos controles analíticos. Se observa en el primer control (92 pacientes/78% con GPT en sus valores estándar) que un 16,1% (n=19) de los pacientes acusaron una GPT de hasta el triple de sus valores normales; un 2,5% (3 sujetos) manifestaron un ascenso de hasta el quintuple de la misma, otro 2,5% presentó ascensos de hasta un décuplo y un individuo (0,8%) acabó con un ascenso superior a diez veces los valores de referencia para esta enzima. El número de pacientes según valores de transaminasas y las pérdidas se pueden observar en la gráfica 5 y la tabla que la acompaña.

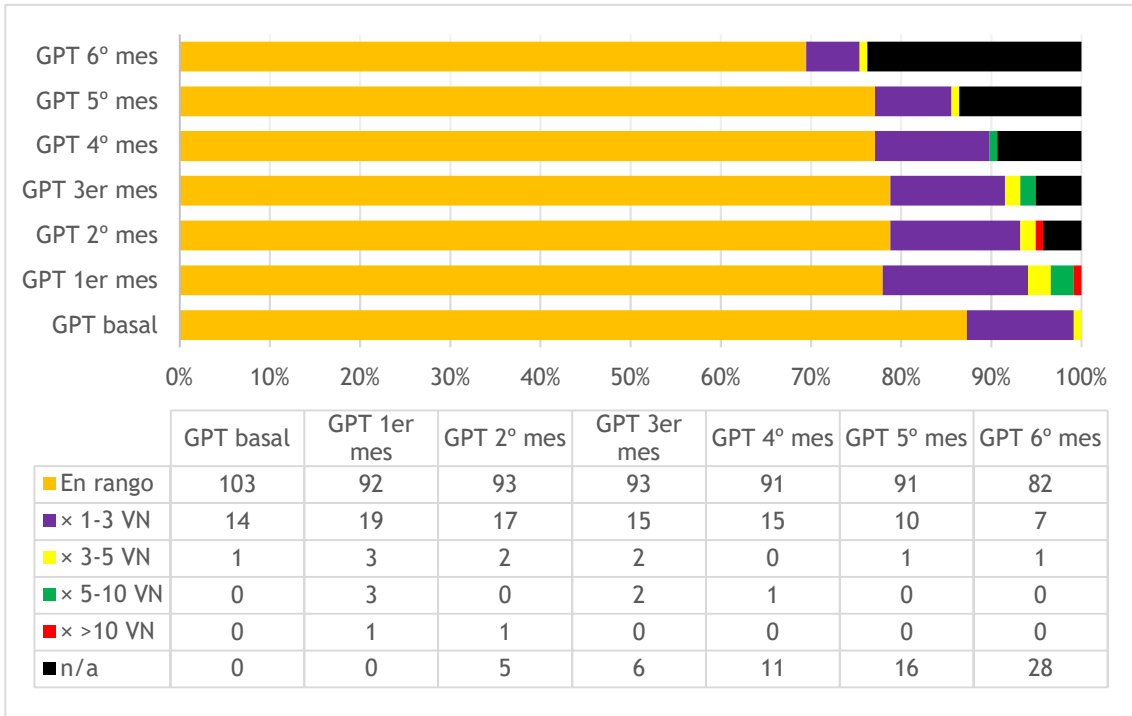
- **GGT** (gráfica 6). Se observaron incrementos leves de la GGT de hasta el triple de sus valores estándar en el 33,1% de los pacientes en el primer control, en el 31,4% de los mismos en el segundo, en el 30,5% de ellos en el tercero, en el 24,6% en el cuarto, 14,4% en el quinto y otro 14,4% en el sexto control. Elevaciones más marcadas fueron esporádicas, pero aun así relativamente frecuentes en comparación con las dos transaminasas ya comentadas; por ejemplo, un 5,1% de los pacientes tuvieron un ascenso

de hasta 5 veces los VN en el primer mes, y un 4,2% alcanzaron el rango de 5-10 veces los VN en este período.

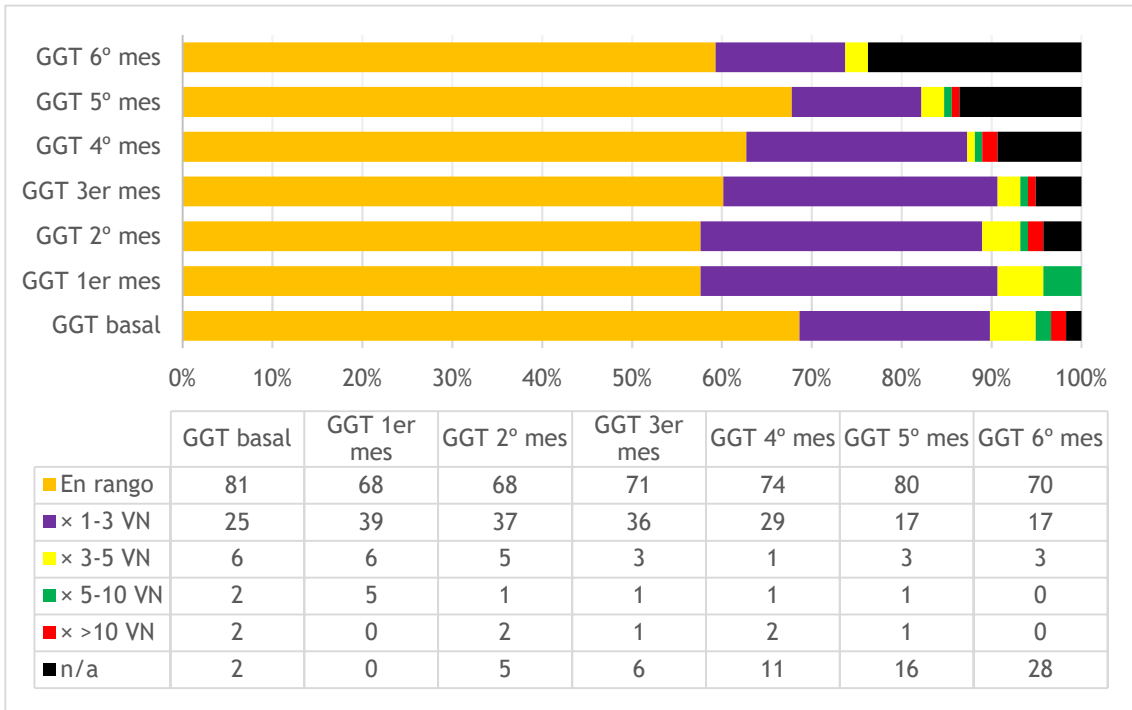
- **FA.** La fosfatasa alcalina mostró incrementos mucho más moderados que las tres enzimas que hemos descrito hasta el momento, como se puede apreciar en la gráfica 7. Elevaciones de hasta el triple de los VN de esta molécula se observaron en el 20,3% de los sujetos en el primer mes, en el 12,7% de ellos en el segundo, en el 11,9% de los mismos en el tercero; en el 9,3% de la muestra en el cuarto mes, en el 6,8% en el quinto y en el 4,2% de todos ellos en el último control. Tan solo se observó un incremento más reseñable en un paciente (0,8% del total) en el primer control, con una elevación de entre 3-5 veces los VN.



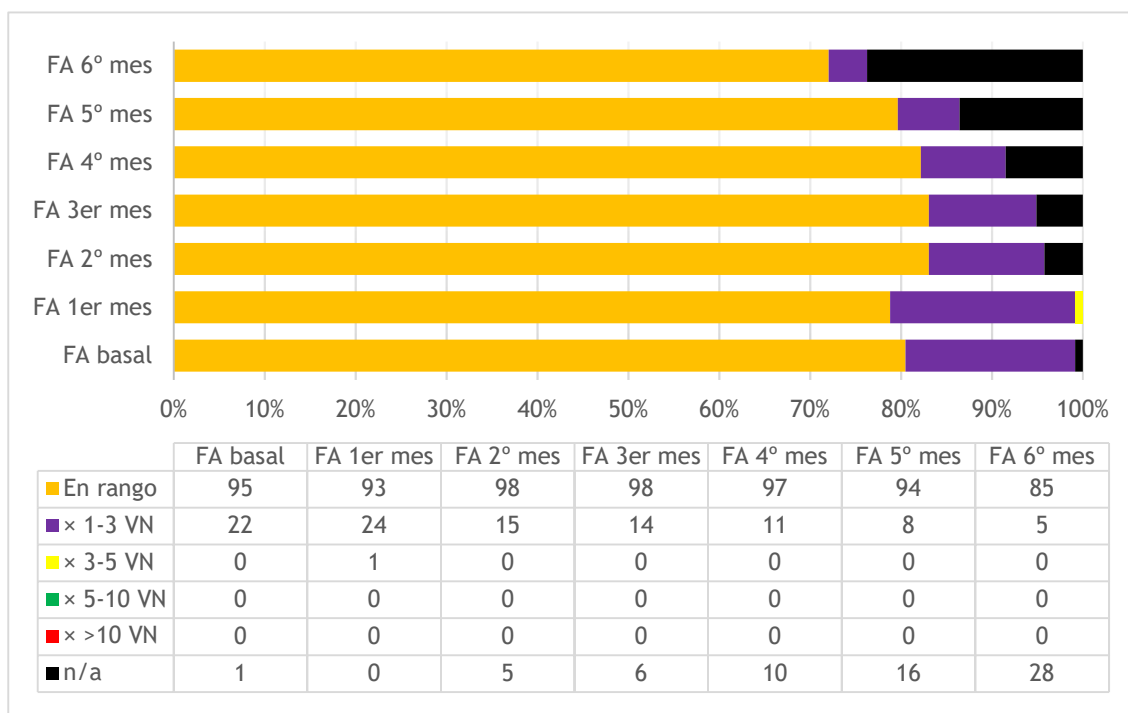
**Gráfica 4.** Variación en los niveles de GOT durante el seguimiento



Gráfica 5. Variación de los niveles de GPT durante el seguimiento



Gráfica 6. Valores de GGT a lo largo del seguimiento

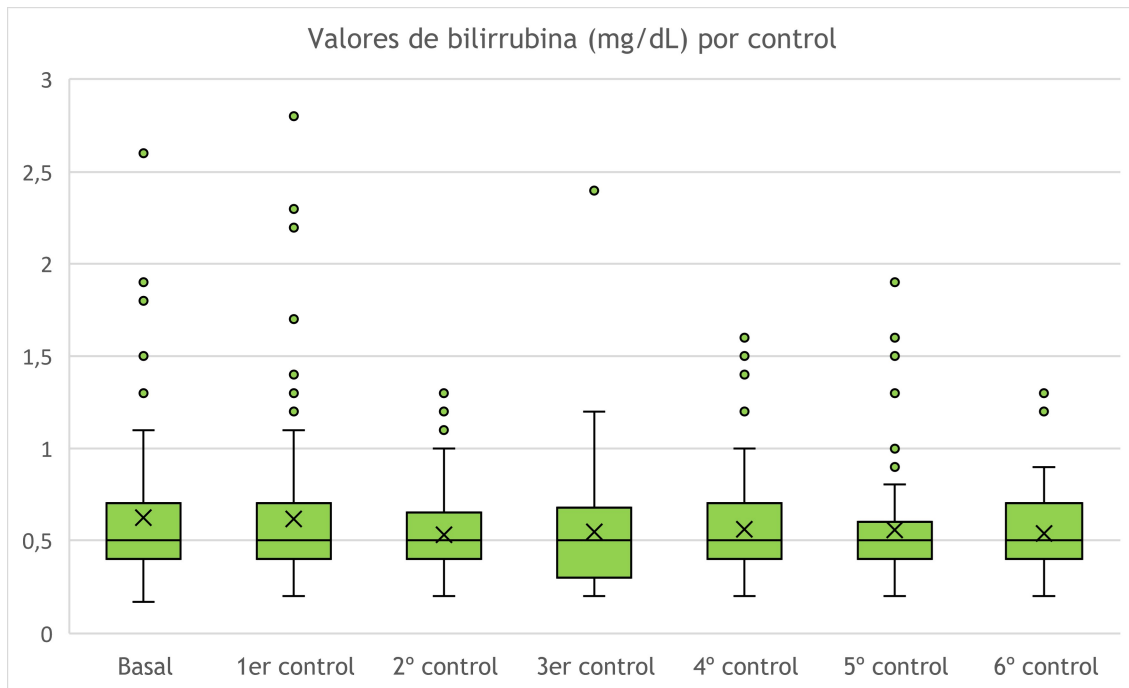


Gráfica 7. Variaciones en los niveles de fosfatasa alcalina a lo largo del seguimiento.

- La **bilirrubina total** también se midió en cada uno de los controles mensuales del seguimiento. En la tabla 7 se muestran sus valores medios en cada mes, la desviación estándar y los valores mínimos y máximos que se encontraron en cada uno de los controles. En la gráfica 8 se representa más gráficamente esta variable con sus medias, medianas, cuartiles y valores atípicos a través de un diagrama de cajas o *box plot*.

Tabla 7. Análisis estadístico de los niveles de bilirrubina durante el seguimiento.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación
Bilirrubina basal (mg/dL)	117	0,17	2,60	0,62	0,36
Bilirrubina 1er control (mg/dL)	118	0,20	2,80	0,62	0,39
Bilirrubina 2º control (mg/dL)	113	0,20	1,30	0,53	0,23
Bilirrubina 3er control (mg/dL)	112	0,20	2,40	0,55	0,33
Bilirrubina 4º control (mg/dL)	107	0,20	1,60	0,56	0,29
Bilirrubina 5º control (mg/dL)	101	0,2	1,9	0,56	0,28
Bilirrubina 6º control (mg/dL)	90	0,2	1,3	0,54	0,22



**Gráfica 8.** Box plot de los valores de bilirrubina durante el seguimiento

Para finalizar con nuestro análisis del seguimiento de los pacientes de esta muestra, resta comentar 3 variables: la presencia de sintomatología de hepatotoxicidad durante el tratamiento, la necesidad de cambio/retirada del tratamiento y si fue preciso ingresar durante este en relación a la toxicidad hepática.

Respecto a la presencia de síntomas, estos se comunicaron en 5 pacientes en el primer control (4,2% del total de la muestra), 3 enfermos en el tercer control (2,5% del total), y uno en el cuarto control (0,8% de todos los pacientes).

En lo que corresponde a los cambios e interrupciones del tratamiento secundarios a hepatotoxicidad, en 7 pacientes (5,9%) acontecieron durante los dos primeros meses de control, mientras que en 3 sujetos (2,5% del total) se tuvo que suspender o modificar durante los meses tercero y/o cuarto de seguimiento (en un paciente esto ocurrió en ambos periodos y se contabiliza en ambos grupos). Ningún paciente experimentó su primer episodio de hepatotoxicidad en los últimos dos meses de seguimiento (5º-6º).

Respecto a la necesidad de ingreso durante el tratamiento; 2 pacientes (1,7% del total de la muestra) requirieron ingreso hospitalario durante el primer mes y otros 2 más (1,7%) necesitaron hospitalización secundaria a la hepatotoxicidad en el tercer mes.

### 3.1.6 Situación final de los pacientes

Acerca de la situación final de los pacientes del estudio, primero debemos comentar la situación final de tratamiento, es decir, la situación de los enfermos al cumplir la pauta de tratamiento inicialmente prevista (habitualmente 6 meses). Se presenta en la tabla 8 y la gráfica 9.

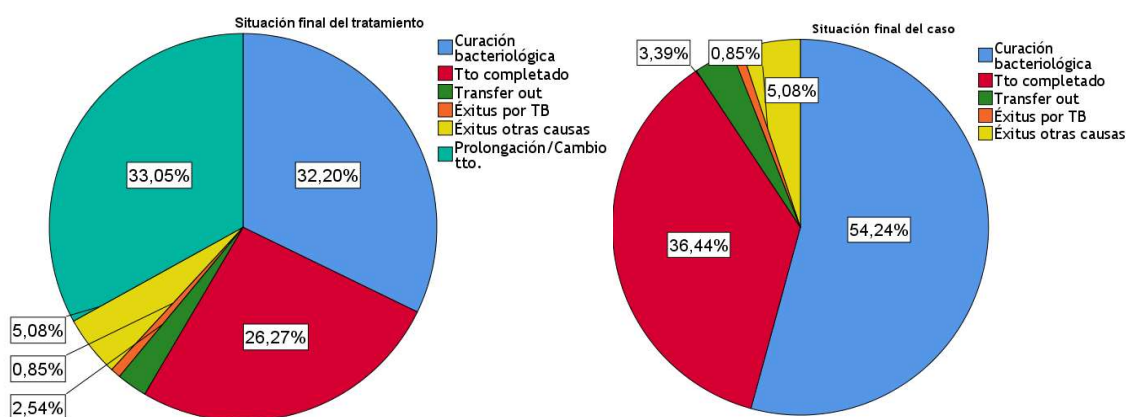
Respecto a la situación al final de cada caso (fin de seguimiento en la Unidad de TB, situación fin de caso), 64 pacientes (54,2%) cumplieron criterios de curación bacteriológica, otros 43 completaron el tratamiento de forma satisfactoria sin cumplir criterios de curación bacteriológica (36,4%), en 4 enfermos (3,4%) no se realizó

seguimiento por transferirse de área sanitaria, un sujeto (0,8%) falleció por TB y 6 (5,1%) fallecieron por otras causas. Se representan estos resultados en la gráfica 9.

En lo que atañe a la duración del tratamiento, la duración media fue de  $7,0 \pm 2,6$  meses, con un mínimo de un mes y un máximo de 17 meses. Se representan las medidas de tendencia central y de posición de esta variable a través de un diagrama de cajas en la gráfica 10.

**Tabla 8. Situación al final del tratamiento**

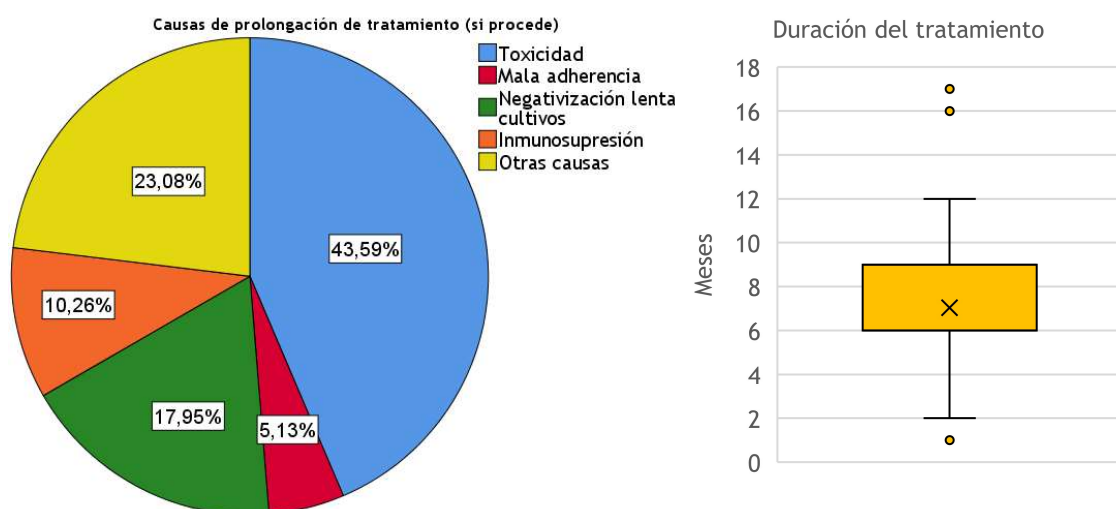
		Frecuencia	Porcentaje (%)
<b>Situación final</b>	Curación bacteriológica	38	32,2
	Tto. completado	31	26,3
	Transfer out	3	2,5
	Éxito por TB	1	0,8
	Éxito otras causas	6	5,1
	Cambio tto. /Prolongación	39	33,1
	<b>Total</b>	<b>118</b>	<b>100,0</b>



**Gráfica 9. Situaciones al final del tratamiento/caso**

En 39 pacientes (33,1%) el tratamiento hubo de prolongarse por encima de los 6 meses inicialmente planeados: 17 pacientes (43,6%) por toxicidad, 2 por mala adherencia (5,1%), 7 sujetos por negativización tardía de los cultivos (17,9%), 4 por inmunosupresión (10,3%) y otros 9 enfermos (23,1%) lo continuaron por otras causas. Se exponen esquemáticamente los resultados en la gráfica 10.

Para concluir el análisis descriptivo de los datos, debemos concretar la prevalencia de la toxicidad hepática entre los pacientes de nuestra muestra. Del total de 118 pacientes, 9 de ellos (7,6%) cumplían criterios de hepatotoxicidad para nuestro estudio (cambio o suspensión del tratamiento en el contexto de alteración de pruebas de función hepática con/sin síntomas de hepatotoxicidad); otros 9 presentaron toxicidades de origen no hepático. Es necesario especificar que un paciente desarrolló toxicidad de perfil hepático, pero no prolongó tratamiento puesto que acabó falleciendo por otras razones y no incluye dentro los 17 miembros que tuvieron que prolongar tratamiento por toxicidad.



Gráfica 10. Causas de prolongación del tratamiento (dcha.). Box plot de la duración del tratamiento antituberculoso en la muestra de pacientes (izda.)

### 3.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL Y CONTRASTE DE HIPÓTESIS

En la tabla 9, se presentan las características de los 18 pacientes que desarrollaron alguna clase de toxicidad (tanto hepática como de cualquier otra clase que obligase a la interrupción, modificación y/o prolongación del tratamiento) frente a aquellos que no la padecieron.

En la tabla 10 se presenta la comparación de las características de los 9 pacientes que padecieron toxicidad de perfil hepático frente a aquellos que no la presentaron.

Tabla 9. Características de los 18 pacientes que desarrollaron cualquier tipo de toxicidad a su tratamiento antituberculoso.

Variable	Alguna toxicidad (n=18; 15,3%)	No toxicidad (n=100)	IC 95% diferencia de medias	p
<b>Datos sociodemográficos</b>				
Edad	59,06	49,59	1,08 - 17,85	0,027
Peso (kg)	74,23	70,08	(-3,24) - 11,53	0,268
IMC	27,16	24,98	(-0,55) - 4,90	0,116
Sexo	Mujer	7 (38,9%)	27 (27%)	0,305
	Varón	11 (61,1%)	73 (73%)	
País de origen	España	17 (94,4%)	88 (88%)	0,374
	Extranjero	1 (5,6%)	12 (12%)	
<b>Comorbilidades y patologías previas</b>				
VIH +	0	4 (4,2%)		0,535
VHB/VHC +	0	6 (6,3%)		0,387
Insuficiencia renal	0	3 (3%)		0,606
Silicosis	0	1 (1%)		0,847
DM	2 (11,1%)	10 (10%)		0,578
Tabaquismo activo	6 (33,3%)	38 (38,4%)		0,684
Cualquier consumo tabáquico	8 (44,4%)	54 (54,5%)		0,430
Enolismo excesivo	0	8 (8,1%)		0,215
Cualquier consumo enólico	6 (33,3%)	47 (47,5%)		0,268
Hepatopatía previa	2 (11,1%)	5 (5%)		0,289

Variable	Alguna toxicidad (n=18; 15,3%)	No toxicidad (n=100)	IC 95% diferencia de medias	p
Fármacos hepatotóxicos	7 (38,9%)	32 (32%)		0,567
Inmunosupresores	2 (11,1%)	10 (10%)		0,578
<b>Bioquímica basal</b>				
GOT/GPT basales alteradas	3 (16,7%)	14 (14%)		0,502
Creatinina basal (mg/dL)	0,75	0,90	(-0,56) - 4,90	0,492
Bilirrubina basal (mg/dL)	0,71	0,60	(-0,20) - 0,43	0,460
Proteínas totales basales (g/dL)	7,23	6,98	(-0,11) - 0,61	0,176
Albúmina basal (g/dL)	3,84	3,79	(-0,23) - 0,33	0,735
Hb basal (g/dL)	12,68	13,13	(-1,32) - 0,42	0,308
<b>Características de la enfermedad tuberculosa</b>				
TB extrapulmonar exclusiva	5 (27,8%)	37 (37%)		0,452
TB pulmonar exclusiva	9 (50%)	52 (52%)		0,876
Radiografía de tórax patológica	15 (83,3%)	78 (78%)		0,439
Radiografía de tórax cavitada	3 (16,7%)	25 (25%)		0,333
Tiempo de evolución síntomas (días)	116,59	107,67	(-85,38) - 103,22	0,852

Tabla 10. Características de los 9 pacientes que desarrollaron hepatotoxicidad durante su tratamiento contra la TB

Variable	Hepatotoxicidad (n=9)	No hepatotoxicidad (n=109)	IC 95% diferencia de medias	p
<b>Datos sociodemográficos</b>				
Edad	61,33	50,18	(-0,27) - 22,57	0,056
Peso (kg)	67,27	71,30	(-13,54) - 6,01	0,447
IMC	24,63	25,36	(-4,58) - 3,13	0,711
Sexo	Mujer	2 (22,2%)	32 (29,4%)	0,491
	Varón	7 (77,8%)	77 (70,6%)	
País de origen	España	9 (100%)	96 (88,1%)	0,336
	Extranjero	0	13 (11,9%)	
<b>Comorbilidades y patologías previas</b>				
VIH +	0	4 (3,9%)		0,721
VHB/VHC +	0	6 (5,8%)		0,598
Insuficiencia renal	0	3 (2,8%)		0,787
Silicosis	0	1 (0,9%)		0,924
DM	1 (11,1%)	11 (10,1%)		0,633
Tabaquismo activo	4 (44,4%)	40 (37%)		0,457
Cualquier consumo tabáquico	5 (55,6%)	57 (52,8%)		0,576
Enolismo excesivo	0	8 (7,4%)		0,516
Cualquier consumo enólico	2 (22,2%)	51 (47,2%)		0,135
Hepatopatía previa	2 (22,2%)	5 (4,6%)		0,089
Fármacos hepatotóxicos	3 (33,3%)	36 (33%)		0,623

Variable	Hepatotoxicidad (n=9)	No hepatotoxicidad (n=109)	IC 95% diferencia de medias	p
Inmunosupresores	1 (11,1%)	11 (10,1%)		0,633
<b>Bioquímica basal</b>				
GOT/GPT alteradas basales	2 (22,2%)	15 (13,8%)		0,382
Creatinina basal (mg/dL)	0,71	0,89	(-0,74) - 0,38	0,530
Bilirrubina basal (mg/dL)	0,82	0,60	(-0,35) - 0,79	0,406
Proteínas totales basales (g/dL)	7,23	7,00	(-0,26) - 0,72	0,348
Albúmina basal (g/dL)	3,72	3,81	(-0,46) - 0,30	0,668
Hb basal (g/dL)	12,49	13,11	(-1,81) - 0,56	0,298
<b>Características de la enfermedad tuberculosa</b>				
TB extrapulmonar exclusiva	2 (22,2%)	40 (36,7%)		0,315
TB pulmonar exclusiva	6 (66,7%)	55 (50,5%)		0,280
Radiografía de tórax patológica	8 (88,9%)	85 (78%)		0,392
Radiografía de tórax cavitada	2 (22,2%)	26 (23,9%)		0,638
Tiempo de evolución síntomas (días)	76,22	111,69	(-160,04) - 89,09	0,574

## 4. DISCUSIÓN

La hepatotoxicidad es un efecto adverso bien conocido de la terapéutica antituberculosa, pudiendo oscilar desde una elevación leve asintomática de las transaminasas hasta una insuficiencia hepática aguda y fulminante. Entender los factores predisponentes para el desarrollo de toxicidad hepática en los pacientes con TB es crucial para identificar a aquellas personas que se encuentran ante un mayor riesgo y deben ser monitorizados más cautelosamente, puesto que la misma se asocia con una importante morbilidad y un empeoramiento de los resultados finales al ser necesario la modificación del plan terapéutico, siendo preciso en muchas ocasiones alargar el tiempo de tratamiento, incrementando costes y aumentando el riesgo de desarrollo de resistencias.

### 4.1 PREVALENCIA Y MARCO TEMPORAL DEL DESARROLLO DE HEPATOTOXICIDAD

En nuestro estudio se objetivaron 9 casos de hepatotoxicidad, esto es, una prevalencia de un 7,6% en nuestra cohorte. Como se muestra en la tabla 1 del apartado 1.5, las prevalencias que se manifiestan en otros estudios similares al nuestro evidencian una marcada variabilidad: desde valores semejantes al nuestro como un 5,3% en Singapur (23), un 8% en Nepal y el sur de Etiopía (26,28) y sobre un 9% en varios estudios en la India (17,22); hasta cifras que casi triplican la nuestra como el 21% que expone Cusack et al. en Irlanda (18).

La razón de unas diferencias tan pronunciadas radica probablemente en los criterios que se establecieron para definir un caso de hepatotoxicidad. A modo de ejemplo, Cusack

et al. considera como lesión hepática elevaciones leves ( $< \times 3$  VN) de la AST si se acompaña de náuseas, anorexia o sintomatología similar. Así, de los 58 casos, 22 entran dentro de esta categoría. En nuestro estudio, estos 22 pacientes no habrían sido considerados como caso, puesto que nuestros criterios exigen elevaciones de  $> \times 3$  VN de las transaminasas junto con la interrupción o modificación del tratamiento secundario a estas. Aplicando nuestros criterios a los pacientes de Cusack et al., solo 15 pacientes (6%) tuvieron que ver su pauta de tratamiento alterada o interrumpida por la hepatotoxicidad que desarrollaron, una cifra que se acerca mucho más a la que hemos obtenido en nuestro estudio.

De esta manera, aunque nuestros criterios, al ser más estrictos que los de los estudios con los que comparamos el presente trabajo, nos devuelven un número más reducido de casos para manejar; esto nos asegura una mayor potencia y fiabilidad de nuestros resultados al verificar la condición de una hepatotoxicidad de suficiente relevancia clínica. Otros factores que probablemente amplifiquen estas diferencias son las disimilitudes entre los diseños de los estudios o las disparidades sociales, económicas y étnicas entre los distintos países y sistemas sanitarios de los estudios presentados.

Respecto al momento de la aparición de la toxicidad hepática, 7 pacientes de nuestro estudio (5,9%) la padecieron en los primeros dos meses de tratamiento y 3 (2,5%) durante el tercer o cuarto mes de seguimiento (nótese que un paciente padeció hepatotoxicidad en dos ocasiones durante su tratamiento, por lo que ha sido registrado en dos ocasiones). No hubo ninguna clase de evento adverso durante los dos últimos meses de seguimiento.

Estos datos que se han expuesto concuerdan con lo observado en estudios similares al presente. Shakya et al. (28) en Nepal observó que la totalidad de sus 8 pacientes desarrollaron toxicidad hepática durante los dos primeros meses, concretamente con un intervalo de entre 12 y 60 días (mediana de 28). Wang et al. en China aprecia que el 53,55% de los 155 pacientes que desarrollaron lesión hepática inducida por fármacos lo manifestó en el primer mes (25), mientras que Isa et al. en Nigeria halló que el tiempo medio para el desarrollo de hepatotoxicidad era de 14 días, con un rango intercuartílico de 9-36 días (24).

De esta manera, todo lo expuesto hasta el momento nos hace incidir en la relevancia de un seguimiento estrecho de los pacientes durante los primeros meses tras el inicio del tratamiento contra la TB, pues esta ventana de oportunidad es el momento más riesgoso para el desarrollo de toxicidad. No obstante, 3 pacientes de nuestra cohorte desarrollaron efectos adversos hepáticos más tardíamente, lo que nos recuerda que el riesgo de desarrollo de la hepatotoxicidad persiste aun cuando no se han objetivado contratiempos en los primeros meses de tratamiento.

Los pacientes que padecieron toxicidad en nuestro estudio han sido divididos en aquellos que sufrieron alguna toxicidad de cualquier clase (incluyendo la hepática) y un subgrupo que incluye exclusivamente a los individuos que sufrieron hepatotoxicidad de acuerdo a los criterios que ya han sido expuestos reiteradamente en el presente texto. Respecto el primer grupo, hubo los siguientes efectos adversos:

- 9 pacientes desarrollaron hepatotoxicidad.
- 6 pacientes sufrieron intolerancia digestiva o dispepsia, principalmente a PZA.
- 3 pacientes padecieron manifestaciones cutáneas (rash, urticaria), tanto por el EMB como por la PZA.

Merece la pena nombrar que un paciente padeció una doble toxicidad (hepática y fiebre relacionada con el EMB). Estimándose que la hepatotoxicidad es más relevante para el objetivo del presente estudio, fue incluido en este grupo, tal como se expone en los criterios desarrollados en el apartado 2.4.

Una vez explicados los distintos tipos de toxicidades que se observaron en nuestra muestra, pasaremos a analizar los pacientes que desarrollaron cualquier tipo de toxicidad primero, para centrarnos después en el objetivo del estudio: los factores predictores del desarrollo de hepatotoxicidad.

## **4.2 ANÁLISIS DE LOS PREDICTORES DE DESARROLLO DE EFECTOS ADVERSOS GENERALES AL TRATAMIENTO CONTRA LA TB**

A continuación, comenzaremos a analizar las características de los 18 pacientes que vieron modificado, prolongado o suspendido su tratamiento antimicobacteriano durante el transcurso del mismo a causa del desarrollo de efectos adversos de cualquier tipo. La edad se estableció como un factor de riesgo para el desarrollo de toxicidad, puesto que la edad media de los afectados fue de 59,06 años frente a los 49,59 años de media de los no afectados, con una diferencia de medias de 9,47 años y un IC 95% (1,08-17,85), resultando estadísticamente significativa con un *p*-valor de 0,027.

También se observó una diferencia en los IMC de los pacientes que desarrollaron efectos adversos graves a la medicación antituberculosa (27,16 vs. 24,98), si bien no alcanza la significación estadística (*p*-valor=0,116). Este es el caso también si hablamos de la diferencia de sexos entre el grupo de los casos y el resto de los pacientes, puesto que hay un mayor número de mujeres entre los primeros, sin evidencia clara de que sea un factor de riesgo (♀38,9% vs. ♀27%; *p*-valor=0,305).

El resto de variables estudiadas (origen geográfico, serologías, hábitos tóxicos, patología previa, medicación actual, bioquímica basal y características de la enfermedad) no muestra ninguna diferencia estadísticamente significativa. En algunos casos incluso nos encontramos con situaciones contraintuitivas, como es el hecho de que el hábito baquiano o el tabaquismo sean más prevalentes entre los individuos que no padecieron secundarismos de ninguna clase (33,3% vs 47,5%; 44,4% vs. 54, 5%). Todos estos datos se pueden estudiar más detalladamente en la tabla 9 del apartado 3.2.

## **4.3 ANÁLISIS DE LOS PREDICTORES DE DESARROLLO DE HEPATOTOXICIDAD DURANTE EL TRATAMIENTO CONTRA LA TB**

En esta sección detallaremos las características observadas en los 9 pacientes que fueron clasificados como de hepatotoxicidad en nuestra cohorte. En nuestro estudio se observó una diferencia notable en la edad de los pacientes que desarrollaron toxicidad hepática frente a los que no: 61,33 años en el caso de los primeros frente a 50,18 años en los segundos, con una diferencia de medias de 11,15 años y un *p*-valor=0,056 que roza la significancia estadística.

Esto es un dato concordante con otros estudios similares al presente: Cusack et al. en Irlanda (18) muestra una diferencia estadísticamente significativa muy similar a la nuestra de 52,95 vs 41,33 años, en un estudio singapurense (23) se identificó la edad  $\geq 60$  años como factor de riesgo para la lesión hepática inducida por antituberculosos; finalmente, Mushiroda et al. en Japón (29) describe diferencias estadísticamente significativas en la edad de los pacientes que desarrollaron hepatotoxicidad (64 años) frente a los controles que no (52 años).

Otra variable que ha producido resultados interesantes es la presencia o no de hepatopatía previa, incluyendo esta definición tanto la existencia de hepatitis activa de cualquier clase, esteatohepatitis o cirrosis. Se observó una diferencia cercana a la significancia estadística ( $p$ -valor=0,089) entre los que padecieron toxicidad y el grupo que no la sufrió (22,2% vs. 4,6%).

En la misma línea que los hallazgos recién comentados, un estudio realizado en el norte de Etiopía definió la presencia de enfermedad hepática preexistente como un factor de riesgo para el desarrollo de toxicidad hepática y el ya mencionado *paper* de Wang et al. en China coloca a la presencia de hepatopatía previa (que en su caso incluye la esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, la hepatitis viral crónica y la esquistosomiasis hepática) como uno de las variables predictoras de hepatotoxicidad en el modelo pronóstico elaborado en el mismo (20,25).

Un factor predictor del desarrollo de hepatotoxicidad identificado en otras publicaciones es el sexo femenino (21,23). En otras investigaciones también se observó una mayor incidencia de la lesión hepática en mujeres, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa (18,28). Paradójicamente, en nuestro estudio no se observó tal diferencia, sino que se halló mayor predominio del sexo femenino en el grupo de pacientes que no había padecido hepatotoxicidad (♀: 22,2% vs. 29,4%). Sin embargo, esto es un hallazgo compartido con otros estudios similares al nuestro en Japón (29) y en Etiopía (20).

De esta misma manera, no se observó una diferencia relevante en el peso ni en el IMC de los pacientes que padecieron daño hepático, algo que también se constató en varios artículos similares en Nigeria, Singapur y la India (17,23,24); si bien las diferencias sociodemográficas hacen difícil comparar nuestras poblaciones: por ejemplo, el IMC de los pacientes con toxicidad de hígado en Isa et al. en el centro de Nigeria es marcadamente inferior a los de nuestros casos (18,8 en Nigeria vs. 24,63 en Galicia).

Tampoco se observó el origen geográfico como un factor predictor (todos los pacientes eran de origen nacional), algo que si se describió en Cusack et al., donde se reseñó que los pacientes de origen irlandés presentaban más riesgo de desarrollo de efectos adversos de etiología hepática que sus iguales extranjeros (18).

Con respecto a las patologías concomitantes y comorbilidades de los pacientes que se desglosan en la tabla 10, no se observó ninguna asociación entre la afección hepática por fármacos anti-TB y el VIH, los virus hepatotrofos B y C, la silicosis, la ERC o la DM. Esto es congruente con lo observado en muchos de las publicaciones con las que se compara la nuestra, en las cuales no se observó relación significativa con las infecciones por VIH, VHB, VHC o antecedentes como la DM (18,22–25). Con todo, otros estudios sí que hallaron resultados relevantes estadísticamente en este sentido; Mani et al. en la India identificó la infección por VIH-1 como un factor de riesgo significativo para el desarrollo de daño hepático (OR=2,84) e incluso lo empleó como criterio para elaborar su propio *score* predictivo del desarrollo de hepatotoxicidad (17).

En lo que se refiere a los hábitos tóxicos, se ha observado de nuevo un resultado contraintuitivo, de la misma manera que se comentó en el apartado 4.2. Si comparamos el consumo enólico entre los casos y los no afectados, vemos una marcada diferencia (22,2% vs. 47,2%), si bien esta no es importante estadísticamente ( $p$ -valor=0,135). Se aplica lo mismo que hemos comentado a la variable de exceso de consumo de alcohol (0% vs. 7,4%). Siguiendo esta misma línea, muchos artículos semejantes al presente tampoco encontraron asociación entre la ingesta de alcohol y la hepatotoxicidad; a modo de

ejemplo, Mani et al. en la India también identificó mayor consumo de alcohol en el grupo de los no afectados frente a los enfermos: 24% vs. 21% (17,18,23–25). Con todo, un estudio en el sur de Etiopía sí que mostró una correlación entre el consumo de alcohol y la incidencia de daño hepático, alcanzando la significación estadística (26). En el caso del tabaco, tampoco se observó diferencia significativa ni en nuestro estudio ni en los que fueron consultados.

Para finalizar con lo que incumbe a otras variables estudiadas en este trabajo, en general podemos afirmar que no se identificó a ninguna de ellas como factor predictor para el desarrollo de daño hepático, con *p*-valores insignificamente grandes. Se observó una diferencia entre el grupo de lesión hepática y el resto de la muestra en las transaminasas basales, siendo superiores entre los primeros (22,2% >VN vs. 13,8%; *p*-valor=0,382), en la Hb basal (12,49 vs. 13,11 g/dL; *p*-valor=0,298) y en la presencia de TB con afectación única pulmonar (66,7% vs. 50,5%; *p*-valor=0,280).

Confrontando estos resultados con la bibliografía de este trabajo, en diversos artículos se identificaron como factores de riesgo las alteraciones en las pruebas de función hepática basales como la GOT/GPT y la elevación basal de la bilirrubina (20,21,23–25), la hipoalbuminemia (17,20), las perturbaciones en los niveles basales de creatinina y Hb (25) o el consumo durante el tratamiento de otros fármacos hepatotóxicos (20); todos ellos con significación estadística en forma de *p*-valor<0,05. A pesar de todo, merece la pena recalcar la heterogeneidad de estos resultados, puesto variables que fueron identificadas con una gran relevancia estadística como factores de riesgo de daño hepático en un estudio no pudieron ser reproducidas e identificadas como predictores en los demás.

#### **4.4 LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO**

Nuestro trabajo muestra una serie de limitaciones que emanan principalmente de su diseño y características. En primer lugar, la naturaleza retrospectiva del estudio propició que fuese imposible completar los datos de los 118 pacientes en lo que refiere a algunas variables como la infección por VIH/VHB/VHC al no tener la serología disponible o el IMC al faltar datos antropométricos (concretamente no se pudo calcular en 17 pacientes), perdiendo potencia estadística en un estudio con una muestra ya pequeña de por sí. Asimismo, al ser un estudio retrospectivo basado en la revisión de historias clínicas, hubo ciertas variables que, aun estando presentes, fueron de muy difícil interpretación; véase la variable “tiempo de evolución de los síntomas en días”, de muy complicado análisis ante la vaguedad y la falta de concreción al referirse a la misma en las historias clínicas.

Por otro lado, como ya se ha mencionado, el reducido tamaño de la muestra dificulta obtener conclusiones estadísticamente significativas. De esta forma, estudios con mayores tamaños muestrales podrían confirmar la relación con ciertas variables que en nuestro estudio tienen una clara tendencia hacia la significancia pero que por las escasas dimensiones de la muestra, nos dificultan asesorar su relevancia y la posibilidad de su generalización.

Frente a lo comentado, uno de los puntos fuertes de nuestro estudio es sin lugar a dudas la enorme cantidad de variables que han sido recogidas en cada uno de nuestros pacientes: hasta un máximo de 101 ítems han sido almacenados por cada paciente, incluyendo características sociodemográficas, antecedentes médicos, datos de laboratorio basales, clínicos, radiológicos y microbiológicos, seguimiento hasta 6 meses y la situación final de cada caso.

Otra importante fortaleza de esta investigación es la carestía de publicaciones sobre el tema en nuestro entorno. Como se ha comentado a lo largo de todo este documento, la práctica totalidad de la bibliografía con la que comparamos y contrastamos nuestros datos y resultados proviene de medios muy distintos al nuestro, con características sociosanitarias dramáticamente desemejantes: Etiopía, Nigeria, Nepal, la India o China. De esta forma, nuestro estudio es relativamente singular en nuestro entorno y muestra una perspectiva diferente.

## 5. CONCLUSIONES

Nuestro estudio, realizado con un total de 118 pacientes atendidos entre el 2019 y el 2022 por la UTB de Pontevedra y O Salnés, halló una prevalencia de daño hepático inducido por el tratamiento antituberculoso de un 7,6%, en la línea con lo que muestran otras investigaciones con un diseño similar a la nuestra. La gran mayoría de los eventos de hepatotoxicidad acontecieron al comienzo del tratamiento antituberculoso, especialmente en los dos primeros meses, no observándose ninguno en los meses finales del tratamiento. Ello nos indica la relevancia de incrementar las precauciones y llevar a cabo una vigilancia más estrecha de los pacientes especialmente en este periodo temporal.

A propósito de los posibles predictores de desarrollo de lesión hepática secundaria al tratamiento contra la TB, la edad y la presencia de patología hepática preexistente se postularon como posibles factores de riesgo; no obstante, aunque marcaron cierta tendencia estadística, no lograron la significación ( $p$ -valor=0,056 y 0,089, respectivamente).

Por otra parte, en lo que respecta al desarrollo de efectos adversos generales graves frente a los antimicobacterianos (incluyendo la hepatotoxicidad y otros de naturaleza variada), que se observaron en un 15,3% de los individuos de nuestra muestra, sí que se definió la edad como un factor de riesgo estadísticamente significativo ( $p$ -valor=0,027).

Finalmente, cabe destacar la necesidad de seguir estudiando los posibles factores de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad, una patología implicada en una elevada morbilidad y que puede llevar al fracaso del tratamiento antituberculoso y al desarrollo de resistencias. Por lo tanto, sería conveniente diseñar futuras investigaciones en forma de estudios prospectivos, multicéntricos y con un generoso tamaño muestral que permitan extraer resultados que puedan ser generalizables para la práctica clínica habitual.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *The Lancet*. abril de 2019;393(10181):1642-56.
2. Natarajan A, Beena PM, Devnikar AV, Mali S. A systemic review on tuberculosis. *Indian J Tuberc*. julio de 2020;67(3):295-311.
3. Fitzgerald DW, Sterling TR, Haas DW. *Mycobacterium Tuberculosis*. En: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9ª. Elsevier; 2020. p. 2985-3021.
4. Global Tuberculosis Report 2022. Ginebra: World Health Organization; 2022.
5. Cruz-Ferro E, Ursúa-Díaz MI, Taboada-Rodríguez JA, Hervada-Vidal X, Anibarro L, Túniz V, et al. Epidemiology of tuberculosis in Galicia, Spain, 16 years after the launch of the Galician tuberculosis programme. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1 de febrero de 2014;18(2):134-40.
6. Cruz-Ferro E, Ursúa-Díaz MI, Taboada-Rodríguez JA, Hervada-Vidal X. Avaliación do Programa galego de prevención e control da tuberculose 2012-2015. Novas estratexias e indicadores de cara a conseguir a eliminación da tuberculose en Galicia. 2017- 2020. Santiago de Compostela: Xunta de Galicia. Consellería de Sanidade. Dirección Xeral de Saúde Pública; 2017 p. 60.
7. Ursúa-Díaz MI, Cruz-Ferro E, Mirás-Carballal S, Piñeiro-Sotelo M, Durán-Parrondo C. Informe da tuberculose en Galicia. Características dos casos de tuberculose de Galicia no ano 2021. Evolución do período 1996-2021. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade. Dirección Xeral de Saúde Pública; 2023 p. 76.
8. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. mayo de 2010;46(5):255-74.
9. Caminero Luna JA. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *Rev Clínica Esp*. marzo de 2016;216(2):76-84.
10. Knipe H. Post-primary pulmonary tuberculosis. Case study [Internet]. Radiopaedia.org. 2016 [citado 22 de enero de 2023]. Disponible en: <https://radiopaedia.org/cases/47853>
11. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1 de octubre de 2016;63(7):e147-95.
12. Turkova A, Wills GH, Wobudeya E, Chabala C, Palmer M, Kinikar A, et al. Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian Children. *N Engl J Med*. 10 de marzo de 2022;386(10):911-22.

13. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med*. 6 de mayo de 2021;384(18):1705-18.
14. Griffith DE, Philley JV, Wallace RJ. Antimicobacterianos. En: Mandell, Douglas y Bennett Enfermedades infecciosas Principios y práctica. 9.<sup>a</sup> ed. Elsevier; 2020. p. 477-96.
15. Maslow MJ, Portal-Celhay C. Rifaciminas. En: Mandell, Douglas y Bennett Enfermedades infecciosas Principios y práctica. 9.<sup>a</sup>. Elsevier; 2020. p. 337-49.
16. Menzies D, Elwood K. Treatment of tuberculosis disease. En: Canadian tuberculosis standards. 7th edition. Ottawa: Public Health Agency of Canada = Agence de la santé publique du Canada; 2014.
17. Mani SSR, Iyyadurai R, Mishra AK, Manjunath K, Prasad J, Lakshmanan J, et al. Predicting Antitubercular Drug-Induced Liver Injury and Its Outcome and Introducing a Novel Scoring System. *Int J Mycobacteriology*. 2021;10(2).
18. Cusack RP, Chawke L, O'Brien DJ, O'Connor B, O'Connor TM. Predictors of hepatotoxicity among patients treated with antituberculous medication. *QJM*. 25 de septiembre de 2016;hcw160.
19. Zhao H, Wang Y, Zhang T, Wang Q, Xie W. Drug-Induced Liver Injury from Anti-Tuberculosis Treatment: A Retrospective Cohort Study. *Med Sci Monit* [Internet]. 22 de enero de 2020 [citado 18 de julio de 2022];26. Disponible en: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/920350>
20. Gezahegn LK, Argaw E, Assefa B, Geberesilassie A, Hagazi M. Magnitude, outcome, and associated factors of anti-tuberculosis drug-induced hepatitis among tuberculosis patients in a tertiary hospital in North Ethiopia: A cross-sectional study. Su B, editor. *PLOS ONE*. 10 de noviembre de 2020;15(11):e0241346.
21. Subbalaxmi MVS, Soanker R, Lakshmi AV. Evaluation of Risk Factors for Development of Anti-Tubercular Therapy Induced Hepatotoxicity: A Prospective Study. *Curr Drug Saf*. 17 de noviembre de 2020;15(3):198-204.
22. Saha A, Shanthi F.X. M, Winston A. B, Das S, Kumar A, Michael JS, et al. Prevalence of Hepatotoxicity From Antituberculosis Therapy: A Five-Year Experience From South India. *J Prim Care Community Health*. julio de 2016;7(3):171-4.
23. Teleman MD, Chee CBE, Earnest A, Wang YT. Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore. *Int J Tuberc Lung Dis*. agosto de 2002;6(8):699-705.
24. Isa SE, Ebonyi AO, Shehu NY, Idoko P, Anejo-Okopi JA, Simji G, et al. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity among hospitalized patients in Jos, Nigeria. *Int J Mycobacteriology*. marzo de 2016;5(1):21-6.
25. Wang S, Shangguan Y, Ding C, Li P, Ji Z, Shao J, et al. Risk factors for acute liver failure among inpatients with anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *J Int Med Res*. enero de 2020;48(1):030006051881151.

26. Wondwossen Abera, Waqtola Cheneke, Gemeda Abebe. Incidence of antituberculosis-drug-induced hepatotoxicity and associated risk factors among tuberculosis patients in Dawro Zone, South Ethiopia: A cohort study. *Int J Mycobacteriology*. marzo de 2016;5(1):14-20.
27. Linh NN, Viney K, Gegia M, Falzon D, Glaziou P, Floyd K, et al. World Health Organization treatment outcome definitions for tuberculosis: 2021 update. *Eur Respir J*. agosto de 2021;58(2):2100804.
28. Shakya R, Rao BS, Shrestha B. Incidence of Hepatotoxicity Due to Antitubercular Medicines and Assessment of Risk Factors. *Ann Pharmacother*. junio de 2004;38(6):1074-9.
29. Mushiroda T, Yanai H, Yoshiyama T, Sasaki Y, Okumura M, Ogata H, et al. Development of a prediction system for anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Japanese patients. *Hum Genome Var*. 23 de junio de 2016;3(1):16014.