



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, 29 de Marzo del 2022

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad Neiva

El (Los) suscrito(s):

David Camilo Izquierdo Córdoba, con C.C. No. 1075299816,

Karol Tatiana Nocua Roldan, con C.C. No.1075312829,

Nicolas Tovar Puello, con C.C. No. 1075306807,

Engie Estefania Urueña Sabogal, con C.C. No. 1075297184,

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado “Alteraciones del perfil hepatico en pacientes mayores de 18 años con tratamiento antituberculoso en un hospital de tercer nivel de la ciudad de Neiva” presentado y aprobado en el año 2021 como requisito para optar al título de Médico (a);

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

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

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

Vigilada Mineducación

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



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

EL AUTOR/ESTUDIANTE: David Camilo Izquierdo Córdoba

Firma: *Camilo Izquierdo*

EL AUTOR/ESTUDIANTE: Karol Tatiana Nocua Roldan

Firma: *Karol Tatiana Nocua R.*

EL AUTOR/ESTUDIANTE: Nicolas Tovar Puello

Firma: *Nicolas Tovar Puello*

EL AUTOR/ESTUDIANTE: Engie Estefania Urueña Sabogal

Firma: *Engie E. Urueña*



**TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO:** Alteraciones Del Perfil Hepatico En Pacientes Mayores De 18 Años Con Tratamiento Antituberculoso En Un Hospital De Tercer Nivel De La Ciudad De Neiva.

**AUTOR O AUTORES:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Izquierdo Córdoba	David Camilo
Nocua Roldan	Karol Tatiana
Tovar Puello	Nicolas
Urueña Sabogal	Engie Estefania

**DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

**ASESOR (ES):**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Castro Betancourt	Dolly
Melgar Burbano	Cristhian Ernesto

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE:** Médico (a)

**FACULTAD:** Salud

**PROGRAMA O POSGRADO:** Medicina

**CIUDAD:** Neiva      **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2022      **NÚMERO DE PÁGINAS:** 60

**TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):**

Diagramas\_\_\_ Fotografías\_\_\_ Grabaciones en discos\_\_\_ Ilustraciones en general\_\_\_ Grabados\_\_\_  
Láminas\_\_\_ Litografías\_\_\_ Mapas\_\_\_ Música impresa\_\_\_ Planos\_\_\_ Retratos\_\_\_ Sin ilustraciones\_\_\_ Tablas  
o Cuadros\_X\_

Vigilada Mineducación

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



**SOFTWARE** requerido y/o especializado para la lectura del documento: Ninguno

**MATERIAL ANEXO:**

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

**PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:**

<u>Español</u>	<u>Inglés</u>
1. Caracterización	Characterizathion
2. Tuberculosis	Tuberculosis
3. Alteración	Disturbance
4. Enzimas	Enzymas
5. Región	District

**RESUMEN DEL CONTENIDO:** (Máximo 250 palabras)

**Introducción:** La erradicación de la tuberculosis sigue siendo un desafío a nivel mundial. La tuberculosis es la causa más común de muerte por enfermedades infecciosas. El tratamiento de esta enfermedad requiere medicamentos complejos a largo plazo para tratarse con éxito, sin embargo, se han observado varios eventos adversos producto del uso de estos medicamentos por un tiempo prolongado, uno de ellos es la alteración del perfil hepático.

**Objetivo:** Identificar la frecuencia de las alteraciones de la función hepática en la población mayor de 18 años con tratamiento antituberculoso.

**Materiales y métodos:** Serie de casos clínicos; se seleccionaron historias clínicas de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de tuberculosis en el año 2018 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y que estuvieron en tratamiento antituberculoso y se procedió a diligenciar el instrumento con los datos correspondientes, para finalmente crear la base de datos.

**Resultados:** El estudio incluyó un total de 14 pacientes, con edades entre los 22 y los 65 años, con una mayor frecuencia de pacientes hombres. Con respecto a la variable del perfil hepático se encontraron en algunos pacientes con niveles aumentados de las



enzimas ALT, AST y fosfatasa alcalina.

**Conclusiones:** Se documentaron alteraciones del perfil hepático puesto que hay una frecuencia considerablemente importante de pacientes con elevación de los niveles séricos de las enzimas hepáticas.

**ABSTRACT:** (Máximo 250 palabras)

**Introduction:** The eradication of tuberculosis continues to be a global challenge. Tuberculosis is the most common cause of death from infectious diseases. The treatment of this disease requires complex long-term medications to be treated successfully, however, several adverse events have been observed as a result of the use of these medications for a long time, one of them is the alteration of the liver profile.

**Objective:** To identify the frequency of liver function alterations in the population over 18 years of age with antituberculous treatment

**Materials and methods:** Series of clinical cases; Medical records of patients older than 18 years with a confirmed diagnosis of tuberculosis in 2018 were selected of the Hernando Moncaleano Perdomo University Hospital and who were undergoing anti-tuberculosis treatment. Subsequently, a search for sociodemographic data and post-treatment liver profile tests was carried out and the instrument was filled out with the corresponding data, to finally create the database.

**Results:** The study included a total of 14 patients, aged between 22 and 65 years, with a higher frequency of male patients and a higher frequency of patients belonging to the socioeconomic stratum 3. Regarding the variable of the liver profile, it was found in some patients with increased levels of the enzymes ALT, AST and alkaline phosphatase

**Conclusions:** Alterations in the liver profile were documented since there is a significant frequency of patients with elevated serum levels of liver enzymes.

#### APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: Dolly Castro Betancour

Firma:

Nombre Presidente Jurado: Cristhian Ernesto Melgar Burbano

Firma:

Vigilada Mineducación

**Alteraciones Del Perfil Hepático En Pacientes Mayores De 18 Años Con Tratamiento  
Antituberculoso En Un Hospital De Tercer Nivel De La Ciudad De Neiva**

**David Camilo Izquierdo Córdoba**

**Karol Tatiana Nocua Roldan**

**Nicolás Tovar Puello**

**Engie Estefanía Urueña Sabogal**

**Universidad Surcolombiana**

**Facultad De Salud**

**Programa De Medicina**

**Neiva – Huila**

**2022**

**Alteraciones Del Perfil Hepatico En Pacientes Mayores De 18 Años Con Tratamiento  
Antituberculoso En Un Hospital De Tercer Nivel De La Ciudad De Neiva**

**David Camilo Izquierdo Córdoba**

**Karol Tatiana Nocua Roldan**

**Nicolás Tovar Puello**

**Engie Estefanía Urueña Sabogal**

**Trabajo De Investigación Presentado Para Obtener El Título De Médico**

**Asesores:**

**Christian Ernesto Melgar Burbano**

**Médico Especialista En Medicina Interna Y Gastroenterología**

**Dolly Castro Betancourt**

**Enfermera Jefe Especialista Y Magister En Epidemiología**

**Universidad Surcolombiana**

**Facultad De Salud**

**Programa De Medicina**

**Neiva**

**2022**

Nota de Aceptación

Aprobado

---

---

---



---

Presidente del Jurado



---

Jurado

Neiva, septiembre del 2021

## **Dedicatoria**

Suponen los cimientos de nuestro desarrollo,  
Todos y cada uno de ustedes, nuestras familias que  
con su infinito amor y su entrega desinteresada han  
logrados aportes invaluableles en nuestras vidas

**David Camilo**

**Karol Tatiana**

**Nicolás**

**Engie Estefanía**

## **Agradecimientos**

Al Dr. Christian Ernesto melgar Burbano, por su acertada orientación, el soporte y discusión crítica.

A la profesora Dolly Castro, por su inestimable ayuda y paciencia en la realización de este proyecto.

A nuestra familia y amigos por su comunicación y apoyo incondicional en cada paso de este camino.

## Tabla de contenido

	Pág.
<b>Introducción .....</b>	<b>14</b>
<b>1. Justificación.....</b>	<b>16</b>
<b>2. Antecedentes Del Problema .....</b>	<b>17</b>
<b>3. Planteamiento del problema .....</b>	<b>20</b>
<b>4. Objetivos .....</b>	<b>22</b>
<b>4.1. Objetivo General .....</b>	<b>22</b>
<b>4.2. Objetivos Específicos .....</b>	<b>22</b>
<b>5. Marco Teórico .....</b>	<b>23</b>
<b>5.1. Aspectos Microbiológicos .....</b>	<b>23</b>
5.1.1. Etiopatogenia .....	24
<b>5.2. Desarrollo De La Enfermedad .....</b>	<b>24</b>
<b>5.3. Fisiopatología.....</b>	<b>25</b>
<b>5.4. Epidemiología De La Tuberculosis.....</b>	<b>26</b>
<b>5.5. Tratamiento .....</b>	<b>27</b>
<b>5.6. Toxicidad hepática por medicamentos antituberculosos .....</b>	<b>28</b>
5.6.1. Epidemiología.....	28
5.6.2. Factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad hepática.....	29
5.6.3. Mecanismos de toxicidad hepática. ....	29
5.6.4. Diagnóstico y patrones de toxicidad hepática. ....	30
<b>5.7. Toxicidad Hepática Por Isoniazida .....</b>	<b>31</b>
<b>5.8. Toxicidad Hepática Por Rifampicina.....</b>	<b>31</b>
<b>5.9. Toxicidad hepática por pirazinamida .....</b>	<b>32</b>
<b>6. Operacionalización De Las Variables .....</b>	<b>33</b>
<b>7. Diseño Metodológico.....</b>	<b>35</b>
<b>7.1. Tipo de Estudio .....</b>	<b>35</b>
<b>7.2. Área de Estudio .....</b>	<b>35</b>
<b>7.3. Población.....</b>	<b>35</b>
<b>7.4. Muestra .....</b>	<b>36</b>
7.4.1. Criterios de inclusión .....	36
7.4.2. Criterio de exclusión.....	36
<b>7.5. Estrategias Para Controlar Las Variables De Confusión .....</b>	<b>36</b>
7.5.1. Sesgo de medición .....	37

	pag
7.5.2. Sesgo de selección .....	37
<b>7.6. Técnicas Y Procedimientos Para La Recolección De Datos .....</b>	<b>37</b>
<b>7.7. Instrumento Para Recolección De Información .....</b>	<b>37</b>
<b>7.8. Prueba Piloto .....</b>	<b>38</b>
<b>7.9. Codificación Y Tabulación .....</b>	<b>38</b>
<b>7.10. Fuentes de Información .....</b>	<b>40</b>
<b>7.11. Plan de Análisis de los resultados .....</b>	<b>40</b>
<b>7.12. Consideraciones Éticas .....</b>	<b>40</b>
7.12.1. Alcance .....	41
<b>8. Análisis de los Resultados.....</b>	<b>42</b>
<b>9. Discusión .....</b>	<b>45</b>
<b>10. Conclusiones .....</b>	<b>48</b>
<b>11. Recomendaciones .....</b>	<b>49</b>
<b>Referencia Bibliográfica.....</b>	<b>50</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>55</b>

**Lista De Tablas**

	Pág.
Tabla 1. Codificación de variables.....	40
Tabla 2. Características sociodemográficas de los pacientes con tratamiento antituberculoso en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo en el año 2018.....	43
Tabla 3. Variables del perfil hepático de los pacientes con tratamiento antituberculoso en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo en el año 2018.....	44

## Lista De Anexos

	Pág.
Anexo A. Instrumento.....	55
Anexo B. Acuerdo de Confidencialidad.....	56
Anexo C. Aprobación Comité de Ética-Bioética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo .....	57

## Resumen

**Introducción:** La erradicación de la tuberculosis sigue siendo un desafío a nivel mundial. La tuberculosis es la causa más común de muerte por enfermedades infecciosas. El tratamiento de esta enfermedad infectocontagiosa requiere medicamentos complejos a largo plazo para tratarse con éxito, sin embargo, se han observado varios eventos adversos producto del uso de estos medicamentos por un tiempo prolongado, uno de ellos es la alteración del perfil hepático. Las investigaciones sobre alteraciones del perfil hepático en pacientes mayores de 18 años con tratamiento antituberculoso han sido muy escasas en nuestra región, siendo ésta una zona importante para la realización de este tipo de estudios, por la incidencia tan alta de tuberculosis.

**Objetivo:** Identificar la frecuencia de las alteraciones de la función hepática en la población mayor de 18 años con tratamiento antituberculoso.

**Materiales y métodos:** Serie de casos clínicos; se seleccionaron historias clínicas de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de tuberculosis en el año 2018 por el laboratorio del hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y que estuvieron en tratamiento antituberculoso. posteriormente se realizó la búsqueda de datos sociodemográficos y exámenes de perfil hepático posteriores al tratamiento y se procedió a diligenciar el instrumento con los datos correspondientes, para finalmente crear la base de datos que se analizó usando el paquete estadístico SPSS 25.0

**Resultados:** El estudio incluyó un total de 14 pacientes, con edades entre los 22 y los 65 años, con una mayor frecuencia de pacientes hombres y una mayor frecuencia de pacientes pertenecientes al estrato socioeconómico, 3, también se pudo determinar que la frecuencia más alta de pacientes era proveniente del área urbana. Con respecto a la variable del perfil hepático se encontraron en algunos pacientes con niveles aumentados de las enzimas ALT, AST y fosfatasa alcalina.

**Conclusiones:** Se documentaron alteraciones del perfil hepático puesto que hay una frecuencia considerablemente importante de pacientes con elevación de los niveles séricos de las enzimas hepáticas

Palabras Claves: Caracterización, tuberculosis, alteración, región, Hepático.

## ABSTRACT

**Introduction:** The eradication of tuberculosis continues to be a global challenge. Tuberculosis is the most common cause of death from infectious diseases. The treatment of this infectious disease requires complex long-term medications to be treated successfully, however, several adverse events have been observed as a result of the use of these medications for a long time, one of them is the alteration of the liver profile. Research on liver profile alterations in patients over 18 years of age with antituberculous treatment have been very scarce in our region, this being an important area for conducting this type of study, due to the high incidence of tuberculosis.

**Objective:** To identify the frequency of liver function alterations in the population over 18 years of age with antituberculous treatment

**Materials and methods:** Series of clinical cases; Medical records of patients older than 18 years with a confirmed diagnosis of tuberculosis in 2018 were selected by the laboratory of the Hernando Moncaleano Perdomo University Hospital and who were undergoing anti-tuberculosis treatment. Subsequently, a search for sociodemographic data and post-treatment liver profile tests was carried out and the instrument was filled out with the corresponding data, to finally create the database that was analyzed using the statistical package SPSS 25.0

**Results:** The study included a total of 14 patients, aged between 22 and 65 years, with a higher frequency of male patients and a higher frequency of patients belonging to the socioeconomic stratum, 3, it could also be possible to determine that the The highest frequency of patients was

from the urban area. Regarding the variable of the liver profile, it was found in some patients with increased levels of the enzymes ALT, AST and alkaline phosphatase

**Conclusions:** Alterations in the liver profile were documented since there is a significant frequency of patients with elevated serum levels of liver enzymes

**Key Words:** Characterization, Tuberculosis, Alteration, Region, Hepatic.

## Introducción

La erradicación de la tuberculosis sigue siendo un desafío a nivel mundial. La tuberculosis es la causa más común de muerte por enfermedades infecciosas. En 2016 se notificaron 6,30 millones de nuevos casos de tuberculosis y 1,7 millones de muertes por tuberculosis en todo el mundo<sup>1</sup>.

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa transmitida por el aire causada por organismos del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. En la actualidad la tuberculosis sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, principalmente en los países del tercer mundo. En 2016 se notificaron 6,30 millones de nuevos casos de tuberculosis y 1,7 millones de muertes por tuberculosis en todo el mundo. Lo que la convierte en una enorme carga sanitaria<sup>2</sup>.

En la actualidad el tratamiento para esta enfermedad infectocontagiosa es un régimen de varios medicamentos por un tiempo prolongado, lo que hace que las probabilidades de sufrir algún efecto adverso sean mucho mayores. Uno de los efectos adversos más frecuentes y graves es la hepatotoxicidad, principalmente por el uso de rifampicina y pirazinamida, dos fármacos utilizados en el régimen de primera línea y que se metabolizan principalmente en el hígado<sup>2</sup>.

Ahora bien, la lesión hepática por medicamentos se caracteriza por una alteración en el perfil bioquímico hepático como reacción adversa a un medicamento utilizado en dosis apropiadas para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad. Su presentación clínica tiene un amplio espectro, desde una elevación asintomática, casi siempre auto limitada, del perfil bioquímico hepático, hasta ictericia e insuficiencia hepática aguda potencialmente mortal.

Su fisiopatología no es completamente entendida. Se propone la hipótesis del estrés inflamatorio, en donde los lipopolisacáridos bacterianos, liberados como resultado de una reacción inflamatoria,

actúan en conjunto con los metabolitos del medicamento para causar la lesión. Otros factores planteados son el daño mitocondrial y la autoinmunidad<sup>3</sup>.

Desde el punto de vista histopatológico, la lesión hepática se manifiesta como daño hepático agudo con diferentes patrones: lesión hepatocelular aguda, esteatosis aguda, colestasis aguda y patrón mixto colestásico-necro inflamatorio<sup>3</sup>.

Aunque la literatura sobre la incidencia de hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos durante el tratamiento antituberculoso estándar con múltiples fármacos es escasa en la literatura mundial, y prácticamente inexistente en la literatura regional, algunos autores describen alteraciones del perfil hepático que se sitúa entre el 2% y el 28%<sup>4</sup>.

Como se ha afirmado previamente la incidencia de la tuberculosis sigue siendo muy alto sobre todo en países en desarrollo, lo que quiere decir que hay millones de personas en el mundo y cientos en la región, con regímenes de medicamentos que permiten combatir esta enfermedad, pero que también generan un riesgo latente de alteraciones del perfil hepático, que van desde cuadros asintomáticos, hasta casos severos de hepatitis fulminante, por tal motivo surge la necesidad de describir la población de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de tuberculosis en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo durante el año 2018, para ello, se realizó un estudio descriptivo retrospectivo. Donde se deja evidencia de las alteraciones del perfil hepático posterior al tratamiento antituberculoso.

## 1. Justificación

La tuberculosis, es considerada como la más antigua endemia de la humanidad, actualmente se ha propuesto que es la enfermedad infecciosa más importante del mundo. Según el ministerio de salud y protección social de Colombia, cerca de 9 millones de casos fueron reportados en el mundo en el 2010 y más de un millón de personas murieron en este tiempo por dicha enfermedad<sup>12</sup>.

Actualmente en Colombia, hay una incidencia de esta enfermedad de 24-26 casos por cada 100000 habitantes, según los datos del Minsalud, en 2011 se notificaron 11.708 casos de TB en todo el territorio nacional, de este valor, 10.731 fueron casos nuevos (8.573 pulmonares y 2.158 extra pulmonares) y 977 fueron casos previamente tratados (572 recaídas, 97 fracasos y 308 abandonos recuperados). Para ese período, la incidencia fue de 24,51 casos por cada 100.000 habitantes<sup>12</sup>.

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

Por esta razón, con este proyecto se busca establecer la frecuencia de las alteraciones en el perfil hepático por el tratamiento antituberculoso en las personas de la región surcolombiana, con la intención de documentar más sobre esta reacción adversa, ya que es poca la bibliografía encontrada sobre esta patología.

## 2. Antecedentes Del Problema

Como se sabe, el hígado es el principal órgano implicado en la biotransformación de cualquier sustancia ajena al organismo. Este hecho lo hace especialmente vulnerable a los fenómenos de toxicidad en vista de la gran cantidad de medicamentos, toxinas y productos herbales que existe actualmente. Se conocen más de mil compuestos que inducen toxicidad hepática; de estos, los medicamentos son responsables del 40 al 50% de los casos de lesión hepática que requieren evaluación por hepatología, y del 25 al 30% de los casos de hepatitis fulminante.

Si bien es cierto que en los estudios epidemiológicos es baja la incidencia reportada de toxicidad hepática por medicamentos en general, de 1 en 10.000 a 1 en 100.000 pacientes, la incidencia real es mayor; esta discrepancia se debe al subregistro por la dificultad para el diagnóstico, y a los períodos incompletos de observación<sup>4</sup>.

Ahora bien, la tuberculosis es responsable de dos millones de muertes por año, de las cuales el 98% ocurre en países en desarrollo como Colombia; este país forma parte del grupo que estudia la OMS porque en ellos está presente la resistencia a la terapia antituberculosa, debido a lo cual se requiere utilizar un mayor número de fármacos y, consecuentemente, aumenta la incidencia de reacciones adversas. La infección por *M. tuberculosis* es una condición especial por las características del patógeno tales como: crecimiento lento, pared rica en lípidos, localización tanto extracelular como intracelular y múltiples mecanismos de resistencia; ello obliga a suministrar siempre un tratamiento combinado que incluya como mínimo tres medicamentos potencialmente hepatotóxicos: isoniazida, rifampicina y pirazinamida, que se administran diaria o intermitentemente por varios meses incrementando la posibilidad de aparición de daño hepático<sup>4</sup>.

Un estudio realizado por el Dr. Umesh Prasad et al<sup>5</sup>, describe que aquellos pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, particularmente aquellos asociados con infección viral crónica debida a hepatitis B, hepatitis C y VIH, los alcohólicos, los adultos mayores y los malnutridos, son más propensos a hacer alteraciones de su perfil hepático durante el tratamiento contra la tuberculosis.

Según el Dr. Umesh Prasad et al<sup>5</sup>, las aminotransferasas aumentan progresivamente con el tiempo de terapia del paciente con tratamiento antituberculoso, aunque en este mismo artículo se evidencia que al terminar el tratamiento, las aminotransferasas tienden de nuevo a la normalidad. Según el consenso del Comité Coordinador de Control de Tuberculosis de Departamento de Salud de Hong Kong, este descenso de las enzimas hepáticas a la normalidad al completar el esquema antituberculoso se debe probablemente a la resolución de los micro granulomas hepáticos de la tuberculosis<sup>6</sup>.

Ahora bien, una investigación hecha en pacientes con tuberculosis que además eran VIH (+), concluyó que la FA se elevó a las 2 semanas iniciado el tratamiento<sup>7</sup>. Otro estudio descriptivo que fue realizado en un departamento de enfermedades infecciosas de un hospital universitario de 1200 camas, desde julio 2001 a julio 2002, evaluó las reacciones adversas de antituberculosos en hospitalizados, y describió sobre la rifampicina y su efecto colestásico, lo que eleva la fosfatasa alcalina y la bilirrubina<sup>8</sup>.

En un estudio de tuberculosis pulmonar tratado con rifampicina e isoniazida, se determinó que con estos fármacos la máxima elevación de bilirrubina fue entre 2,26 y 5,46 mg con predominio de la bilirrubina directa<sup>9</sup>. Como se mencionó anteriormente, la rifampicina es el principal agente farmacológico del tratamiento de primera línea de los antituberculosos relacionado con colestasis y por tanto el aumento de las bilirrubinas, pero un estudio sobre hepatotoxicidad relacionada con

medicamentos antituberculosos, proponen que la rifampicina interfiere con la captación de la bilirrubina y esto conlleva a que se genere hiperbilirrubinemia no conjugada pero este efecto es transitorio, sin embargo, se relaciona más con la hiperbilirrubinemia conjugada al interferir con la excreción de bilirrubina, al inhibir la bomba exportadora de sal biliar (BSEP)<sup>9</sup>.

### 3. Planteamiento del problema

El principal problema que llevo al planteamiento de este proyecto es la necesidad urgente de un estudio que permita identificar las alteraciones del perfil hepático en pacientes con tratamiento antituberculoso, pues es una entidad tan rara y sin embargo en el mundo y en nuestro medio los estudios relacionados con este evento son muy escasos. Aunque la incidencia ha declinado lentamente en los últimos 15 años a una tasa de 1,5% por año, la carga de la enfermedad es sustancial. En el año 2013 fueron reportados nueve millones de casos nuevos de tuberculosis (126 casos por 100.000) de los cuales el 60% se concentraron en países de alta carga de la enfermedad como Colombia. Ahora bien, a la semana epidemiológica No. 8 de 2019, se reportan en el Sivigila 62 casos y al corte epidemiológico 13 de 2018, en Colombia se notificaron 14.047 casos de tuberculosis<sup>10</sup>.

Ahora bien, con un número tan elevado de pacientes con tratamiento antituberculoso, las alteraciones del perfil hepático causadas por este tipo de medicamentos, se está convirtiendo en un importante problema de salud pública que afecta a médicos y pacientes, pues cerca del 10 % de estos pacientes terminan en un fallo hepático agudo y esta entidad representa todo un reto diagnóstico, pues con mucha regularidad es difícil y largo el tiempo de diagnóstico clínico<sup>11</sup>.

También es importante afirmar que la información epidemiológica sobre el efecto tóxico de estos fármacos en el hígado es escasa y fragmentaria, esto conlleva a que no exista un consenso y las alteraciones del perfil hepático sea subdiagnosticadas, en una región que presenta una alta incidencia de pacientes en tratamiento antituberculoso.

Lo que pone en manifiesto la necesidad urgente de un estudio que permita evidenciar las diferentes alteraciones del perfil hepático en pacientes con tratamiento antituberculoso en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

Por lo expuesto anteriormente se ha formulado la siguiente pregunta que constituirá la base de la investigación a realizar y es la siguiente.

¿Cuál es la frecuencia de las alteraciones del perfil hepático durante la terapia antituberculosa en pacientes mayores de 18 años, en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo en el año 2018?

## **4. Objetivos**

### **4.1. Objetivo General**

- Identificar la frecuencia de las alteraciones de la función hepática en la población mayor de 18 años con tratamiento antituberculoso en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva (Huila) en el año 2018.

### **4.2. Objetivos Específicos**

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión de este proyecto.
- Identificar la frecuencia de las alteraciones de las diferentes enzimas del perfil hepático con tratamiento antituberculoso.

## 5. Marco Teórico

### 5.1. Aspectos Microbiológicos

Dorronsoro y Torroba<sup>13</sup> indican que el germen causante de la tuberculosis es un bacilo que pertenece a la familia Micobacteriaceae, orden actinomycetales. Se considera un bacilo ácido-alcohol resistente, Gram positivo, aerobio obligado, inmóvil, no esporulado, que no posee flagelos. Su pared celular está constituida por un peptidoglicano semejante al de otros Gram positivos excepto que uno de sus componentes es el ácido N-glucolilmurámico unido a polisacáridos de cadenas ramificadas, proteínas y lípidos. Para su identificación morfológica se recurre a la coloración de Ziehl Neelsen o Kinyoun, aunque también puede emplearse la tinción de Gram<sup>12</sup>

5.1.1. **Etiopatogenia.** La tuberculosis es una enfermedad de transmisión respiratoria, aunque eventualmente se pueden presentar otras formas de transmisión que incluyen la vía sanguínea frecuente en personal de salud. Una vez el bacilo ingresa al alveolo es fagocitado por los monocito-macrófagos alveolares, esta fagocitosis se ve favorecida por la presencia de proteínas en el surfactante que opsonizan la bacteria. Una vez en el macrófago el bacilo puede ser destruido o puede reproducirse y ocasionar la lisis de la célula, esto a su vez induce una respuesta inflamatoria que puede ser local o diseminada. La respuesta inflamatoria depende de la célula dendrítica (CD), la cual fagocita fragmentos de la mycobacteria. Estos fragmentos se producen cuando se acidifican los lisosomas que contienen las mycobacterias y se fusionan con el fagosoma del macrófago. La célula dendrítica presenta mediante moléculas HLA de su membrana los fragmentos de mycobacteria más reactivos a los linfocitos CD4 presentes en ganglios linfáticos. Estos linfocitos CD4 migran al pulmón en donde producen interferón (IFN- $\gamma$ ) y TNF- $\alpha$  que van a activar al sistema monocito-macrófago amplificando la respuesta y generando radicales de O<sub>2</sub> que destruyen los bacilos. A esta zona también migran polimorfo nucleares (PMN) para contribuir con la acción bactericida y hacer parte de los granulomas. También hay migración de linfocitos NK que producen IFN- $\gamma$  con lo cual se activan mas macrófagos<sup>14</sup>.

## 5.2. Desarrollo De La Enfermedad

El desarrollo de la enfermedad depende de varios factores que incluyen el germen, el huésped, y factores socioeconómicos. En cuanto al germen la virulencia es un factor determinante, así como el número de bacterias; menos de 10 bacterias son suficientes para causar la infección. De igual forma la bacteria tiene la capacidad de producir amonio (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) gracias a la enzima ureasa, con lo cual amortigua la acidificación de los lisosomas y evita la fusión con el fagosoma y su lisis. Los

factores del huésped que favorecen el desarrollo de la enfermedad incluyen condiciones nutricionales deficientes, se ha determinado por ejemplo que niveles adecuados de vitamina D son claves para la activación del macrófago; inmunodepresión; uso de fármacos que afectan el sistema inmune, como los corticoides; enfermedades metabólicas; neoplasias; infecciones, dentro de las cuales el VIH es relevante; la edad, pues en los extremos de la vida hay más susceptibilidad; raza, pues comunidades indígenas y afrodescendientes son las más afectadas<sup>14</sup>.

Los aspectos socioeconómicos incluyen hacinamiento, malas condiciones de higiene de la vivienda, deficiente ventilación, deficiencias en servicios públicos, deficiencias en saneamiento ambiental<sup>14</sup>.

### **5.3. Fisiopatología**

El desarrollo de la tuberculosis implica varias fases y la enfermedad puede o no desarrollarse.

Las formas de tuberculosis incluyen:

Fase I complejo primario. Aquí se presenta una reacción granulomatosa a nivel pulmonar<sup>14</sup>.

Fase II TBC postprimaria. En este caso la enfermedad puede progresar en forma continua a partir de lesión primaria. Inicialmente se puede presentar una fase latente y luego reactivarse la infección. También puede presentarse una reinfección exógena, cuando el paciente previamente infectado se reinfecta<sup>14</sup>.

Fase III TBC miliar. En este caso la lesión granulomatosa esta diseminada. Esta diseminación puede ser local, para producir la TBC miliar pulmonar, o extenderse a otros tejidos por mecanismos diversos que incluyen reflujos y deglución del material caseoso para afectar el tracto gastrointestinal. Los mecanismos de diseminación hemática o sanguínea pueden ocasionar propagación a diferentes órganos que incluyen riñón, cerebro, huesos y sistema linfático, para generar las formas extrapulmonares de tuberculosis<sup>14</sup>.

La persona infectada con el bacilo puede curarse en forma espontánea o el bacilo puede permanecer en forma latente y reactivarse posteriormente. En la remisión espontánea, la cual se presenta en la mayoría de casos, en el pulmón se desarrolla una reacción fibrótica en la zona del granuloma y posteriormente se presenta calcificación. En los pacientes con TBC postprimaria la reactivación de la enfermedad se puede presentar en los primeros 2 años en un 5% de los casos o 2 años después en 5% de los casos. En pacientes con coinfección la reactivación es del 10% por año<sup>14</sup>

#### **5.4. Epidemiología De La Tuberculosis**

La tuberculosis afecta a gran parte de la humanidad, En 2006 existían 2 billones de afectados y se reportaron cerca de 9 millones de casos nuevos. La frecuencia de coinfección con VIH es alta entre 0 y 50%<sup>14</sup>.

Se espera que en el periodo 2000-2020 se infecten 1000 millones de habitantes, de los cuales 200 millones desarrollarán la enfermedad y se presentarán 35 millones de muertes. Hay una tendencia al aumento en casos de tuberculosis. El paciente bacilífero puede infectar 10 a 15 personas por

año, la vía de transmisión más común es la vía respiratoria, aunque eventualmente se puede transmitir a través de los alimentos<sup>14</sup>.

La detección de TBC en Colombia es mayor al 70%. Los departamentos con mayor frecuencia de TBC son Antioquia y Valle que tienen el 33% de casos. Los casos en Antioquia, Valle y Bogotá representan el 42%. Si se incluyen otros departamentos, tales como Cesar, Santander, Norte de Santander, Tolima, Huila y Meta, el porcentaje aumenta al 72%. En el departamento del Huila propiamente hasta la semana epidemiológica 16 de 2018, se encuentran notificados 117 casos de Tb de todas las formas (incluye pulmonar y extrapulmonar). La incidencia de 7.01 casos x 100.000 habitantes. Se ha reportado 8 caso de mortalidad en pacientes con diagnóstico de tuberculosis, durante el acumulado del cuarto periodo epidemiológico. La mayor cantidad de casos se han presentado en la capital del departamento<sup>12</sup>.

### **5.5. Tratamiento**

Uno de los tratamientos convencionales es el denominado tratamiento corto supervisado (DOTS, directly-observed treatment, short-course) que se administra para pacientes mayores de 12 años o peso mayor de 40 kilos y diagnóstico de nuevo caso de TBC (17). Este esquema se divide en dos fases. La primera fase, intensiva, implica la administración de antibióticos por 6 días a la semana durante 8 semanas, como tetra conjugado. Esto implica la administración de 48 tomas de medicamentos. Los medicamentos administrados son la rifampicina, la isoniacida, el etambutol y la pirazinamida<sup>14</sup>.

La segunda fase de mantenimiento tiene una duración de 18 semanas. Se administra un biconjugado que incluye rifampicina e isoniazida, administrados 2 veces a la semana para un total

de 36 dosis. El tratamiento completo requiere entonces de la administración de 84 dosis de medicamentos<sup>14</sup>.

### 5.6. Toxicidad hepática por medicamentos antituberculosos

Ahora bien, el fenómeno de la toxicidad hepática inducida por medicamentos cobró relevancia hace algunos años con el estudio de las reacciones adversas a medicamentos. La tuberculosis es una pandemia que afecta a gran parte de la población mundial y que tiene una particularidad y es que su tratamiento se debe suministrar, por largos períodos, medicamentos con potencial tóxico para el hígado.

La infección por *M. tuberculosis* es una condición especial por las características del patógeno tales como: crecimiento lento, pared rica en lípidos, localización tanto extracelular como intracelular y múltiples mecanismos de resistencia; ello obliga a suministrar siempre un tratamiento combinado que incluya como mínimo tres medicamentos potencialmente hepatotóxicos: isoniazida, rifampicina y pirazinamida, que se administran diaria o intermitentemente por varios meses incrementando la posibilidad de aparición de daño hepático. El principal efecto adverso de la terapia antituberculosa es la alteración hepática que incluye un amplio espectro de signos y síntomas<sup>4</sup>.

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

5.6.2. **Factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad hepática.** No se debe analizar la toxicidad hepática por medicamentos antituberculosos como un simple fenómeno de causa a efecto en el que un medicamento específico induce un tipo de lesión hepática, pues se ha demostrado que diferentes factores como la raza, la edad y el sexo incrementan la susceptibilidad al desarrollo de lesión hepática por medicamentos antituberculosos. Por otro lado, se han descrito como factores de riesgo algunas comorbilidades: abuso del licor, desnutrición, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipoalbuminemia, infección por VIH y hepatitis virales B y C. Sin embargo, el factor más importante es el polimorfismo genético. El estudio del genotipo y el fenotipo de la N-acetiltransferasa 2 (NAT2) ha revelado alelos diferentes, asociados con la rapidez o la lentitud de la acetilación; en los acetiladores lentos es mayor el riesgo de toxicidad inducida por isoniazida, y la presencia del complejo mayor de histocompatibilidad HLA DQ se asocia con mayor incidencia de alteraciones hepáticas<sup>4</sup>.

5.6.3. **Mecanismos de toxicidad hepática.** En general la toxicidad hepática inducida por medicamentos se puede clasificar en dos grandes tipos de reacciones: intrínsecas e idiosincrásicas.

- Reacciones intrínsecas: son predecibles y dependientes de la dosis.
- Reacciones idiosincrásicas: pueden ocurrir con cualquier dosis, tienen un período de latencia variable desde días hasta meses, se producen por un mecanismo inmune o de manera indirecta por un metabolito. La toxicidad hepática producida por la terapia antituberculosa se debe fundamentalmente a este segundo tipo de reacción<sup>4</sup>.

5.6.4. **Diagnóstico y patrones de toxicidad hepática.** La expresión clínica de la toxicidad hepática es muy variada por lo que puede simular cualquier enfermedad hepática. El tipo de lesión depende fundamentalmente de la célula hepática predominantemente afectada. Así, la lesión de los hepatocitos puede producir hepatitis aguda o crónica, esteatosis, hepatitis colestásica, necrosis o tumores. De todas estas alteraciones, las más frecuentes son la necrosis hepatocelular y la hepatitis colestásica. Como consecuencia de la variedad de lesiones, los hallazgos clínicos y de laboratorio relacionados con la toxicidad hepática incluyen un amplio espectro de signos y síntomas, desde elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas, sin progresión a pesar de continuar el tratamiento, hasta la falla hepática fulminante. El diagnóstico clínico puede ser muy difícil y se requiere un alto grado de sospecha clínica para llegar a él; se basa fundamentalmente en una historia clínica exhaustiva y en descartar otras causas de lesión hepática. Los criterios diagnósticos para definir toxicidad hepática por medicamentos antituberculosos son los mismos que para otros medicamentos; surgieron en 2001, de un consenso integrado por el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos y la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas; dichos criterios fueron los siguientes:

- Elevación mayor de tres veces por encima del límite superior normal para las aminotransferasas GOA (glutamicoxaloacética) y GP (glutamicopirúvica) y de dos veces para la fosfatasa alcalina (FA), sin síntomas.
- Elevación de las aminotransferasas (GOA y GP) mayor de tres veces el límite superior de lo normal con presencia de síntomas.
- Elevación de las aminotransferasas (GOA y GP) mayor de cinco veces el límite superior de lo normal con o sin presencia de síntomas.

- Incremento de las bilirrubinas más de dos veces el valor normal. Es importante resaltar que con frecuencia el patrón de alteración hepática ocasionado por los medicamentos antituberculosos es mixto<sup>4</sup>.

### 5.7. Toxicidad Hepática Por Isoniazida

En 1974 Bailey y colaboradores reportaron que el 12% de los pacientes en tratamiento con isoniazida presentaban elevaciones de las aminotransferasas hasta 205 veces por encima del valor normal. Pocos años después, el United States Public Health Service Cooperative Surveillance Study estimó que el riesgo de toxicidad hepática por isoniazida era de 20,7 por cada 1.000 pacientes tratados, y reportó 8 muertes. Estudios posteriores señalaron que las frecuencias de falla hepática y de muerte eran mucho menores (mortalidad alrededor de 0,001%) y plantearon que la alta incidencia reportada en series anteriores se debía a la inclusión de pacientes con un criterio de gravedad menor<sup>4</sup>.

### 5.8. Toxicidad Hepática Por Rifampicina

Este medicamento bactericida, derivado de la rifamicina B, se sumó a la terapia antituberculosa en 1962. Actúa por inhibición de la ARN polimerasa dependiente de ADN, formando un complejo estable medicamento-enzima que lleva a suprimir la síntesis de ARN. El mecanismo de toxicidad hepática propuesto para este medicamento, al igual que para la isoniazida, es una alteración en los fosfolípidos de la membrana secundaria a un aumento del estrés oxidativo pero, teniendo en cuenta las diferencias en el patrón de lesión hepática, se propone que la rifampicina alteraría la captación hepática de sales biliares y bilirrubina, compitiendo con estos compuestos por la unión con

proteínas intracelulares, modificando de esta manera la excreción de bilirrubina y llevando a la aparición de un cuadro colestásico. Más tardíamente se incrementa la producción de glucurónido de bilirrubina, con aumento de la excreción biliar y normalización de los niveles del mismo, debido a la inducción enzimática de la rifampicina<sup>4</sup>.

### **5.9. Toxicidad hepática por pirazinamida**

De todos los medicamentos antituberculosos, la pirazinamida es el que tiene mayor probabilidad de producir daño hepático. Se han descrito casos de falla hepática fulminante, hepatitis crónica activa y hepatitis granulomatosa. El mecanismo de toxicidad está relacionado con la dosis; sin embargo, algunos reportes de casos como el de Corbella y colaboradores en 1995 sugirieron un mecanismo de hipersensibilidad. Con este medicamento se ha reportado toxicidad hepática en 15% de los pacientes que reciben diariamente 40 a 50 mg/kg por más de 2 meses, pero cabe resaltar que la dosis actual es de 15 a 30 mg/kg con un máximo de 2 g/día y por solo 2 meses<sup>4</sup>.

## 6. Operacionalización De Las Variables

<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Indicador o categoría</b>	<b>Tipo</b>	<b>Nivel de medición</b>	<b>Índice</b>
<b>Edad</b>	Edad en años cumplidos del paciente	Años	Cuantitativa discreta	Razón	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar
<b>Género</b>	Sexo	Masculino - femenino	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
<b>Procedencia/residencia</b>	Lugar de procedencia/residencia	Ciudad - departamento/urbano - rural	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
<b>Estrato</b>	Estrato socioeconómico	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	Cualitativa	Ordinal	Porcentaje

<b>ALT</b>	Enzima que se encuentra en las células del hígado.	Normal (0-30) - Aumentada (<30)	Cualitativa	Ordinal	Porcentaje
<b>AST</b>	Enzima que se encuentra en corazón, hígado y tejido muscular.	Normal (0-30) - Aumentada (<30)	Cualitativa	Ordinal	Porcentaje
<b>Fosfatasa Alcalina</b>	Enzima encargada de eliminar grupos fosfatos de varias moléculas fosforiladas.	Normal (0-130) – Aumentada (<130)	Cualitativa	Ordinal	Porcentaje
<b>Bilirrubinas Totales</b>	Pigmento biliar que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos.	Normal - Aumentada	Cualitativa	Ordinal	Porcentaje

## **7. Diseño Metodológico**

### **7.1. Tipo de Estudio**

Serie de casos clínicos. Este estudio cumple estas características ya que se describió a un grupo de pacientes que fueron atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo en el 2018, los cuales recibieron el mismo esquema de tratamiento para la enfermedad que padecían (tuberculosis) y presentaron alteración de enzimas hepáticas. Estas alteraciones se evidenciaron por pruebas de función hepática y se acuñaron en la historia clínica de cada paciente.

### **7.2. Área de Estudio**

El área de estudio del presente proyecto es el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, que es un centro hospitalario público, situado en la ciudad de Neiva (Colombia), que presta servicios de salud de la alta complejidad. Ofrece el mejor servicio en salud del sur del país y es una entidad pública de categoría especial, descentralizada del Departamento del Huila<sup>15</sup>.

### **7.3. Población**

Pacientes con diagnóstico de tuberculosis que han recibido tratamiento para dicha enfermedad en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva (Huila).

#### **7.4. Muestra**

En el estudio se utilizó un muestreo por conveniencia. Se estudiaron los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de tuberculosis en el 2018 por el laboratorio del hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. En la recolección de los pacientes se tuvo en cuenta los siguientes parámetros:

##### **7.4.1. Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con tratamiento antituberculoso de primera línea
- Pacientes con tratamiento antituberculoso cuarta categoría.

##### **7.4.2. Criterio de exclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de caso probable de tuberculosis con baciloscopia negativa
- pacientes con exposición a otros hepatotóxicos.
- pacientes con diagnóstico de tuberculosis que no se encuentren dentro del año a los que se encuentra sujeto este estudio.

#### **7.5. Estrategias Para Controlar Las Variables De Confusión**

7.5.1. **Sesgo de medición.** Información recolectada directamente por el autor, entrenado en la interpretación de los resultados basado en los parámetros del laboratorio.

7.5.2. **Sesgo de selección.** Para controlar este sesgo se realizó una búsqueda de todos los pacientes con diagnóstico de tuberculosis y se cruzó con la base de datos de reportes de pruebas serológicas del laboratorio clínico del hospital evitando así la pérdida de pacientes y depurando aquellos que no tenían confirmado el diagnóstico.

## 7.6. Técnicas Y Procedimientos Para La Recolección De Datos

La técnica empleada en este proyecto de investigación fue la revisión documental, en la cual se analizaron las historias clínicas de pacientes mayores de 18 años que ingresaron en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, Huila en el año 2018, con diagnóstico de tuberculosis y que recibieron tratamiento antituberculoso. Para ello, se requirió el aval del comité de bioética de dicho hospital, quienes nos proporcionaron una base de datos de los pacientes con esta afección durante esta fecha. Además, nos asignaron un usuario y contraseña para acceder al sistema INDIGO, lugar donde se registran las historias clínicas. Posteriormente, los participantes de este proyecto tomaron 14 pacientes, quienes cumplían con los criterios de inclusión y se procedió a diligenciar el instrumento.

## 7.7. Instrumento Para Recolección De Información

El instrumento empleado para la recolección de la información necesaria para el desarrollo del presente proyecto “**ALTERACIONES DEL PERFIL HEPATICO EN PACIENTES**

**MAYORES DE 18 AÑOS CON TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE LA CIUDAD DE NEIVA**”, fue elaborado mediante un formato de cuestionario, teniendo en cuenta las variables cuantitativas y cualitativas consideradas necesarias para el cumplimiento de los objetivos del proyecto, se incluyeron en el instrumento variables sociodemográficas como: edad, género, estrato social y lugar de procedencia, además de las variables del perfil hepático en donde se tuvieron en cuenta las enzimas más relacionadas con daño hepático según la literatura universal. Las preguntas diseñadas fueron en su mayoría abiertas. (Ver anexo A)

#### **7.8. Prueba Piloto**

La prueba piloto se efectuó en el mes de febrero del año 2020, luego de la aprobación del estudio por el comité de ética del HUHMP. Se escogieron 2 pacientes al azar de la base de datos proporcionada por el hospital, se realizó la búsqueda de su historia clínica y los paraclínicos realizados, posteriormente se procedió a diligenciar el instrumento con los datos sociodemográficos y los exámenes de laboratorio pertinentes, para finalmente y con base a la tabla de codificación de variables realizar el diligenciamiento de la base de datos realizada en el software, Excel. Posterior a esta prueba piloto, cuyos resultados fueros satisfactorios, se obtuvo el aval del investigador principal, para continuar con el proceso de recolección de datos.

#### **7.9. Codificación Y Tabulación**

Los datos se tabularon en una base de datos utilizando el programa Excel 2016 IOS, para agrupación y codificación de variables.

<b>Variables</b>	<b>Categoría</b>	<b>Código</b>
Edad	Numérico	No aplica
Género	M	0
	F	1
Procedencia	Rural	0
	Urbana	1
Estrato Socioeconómico	0	0
	1	1
	2	2
	3	3
	4	4
	5	5
Enzima ALT	Normales	0
	Aumentadas	1
Enzima AST	Normales	0
	Aumentadas	1
Fosfatasa Alcalina	Normales	0
	Aumentadas	1
Bilirrubinas Totales	Normales	0
	Aumentadas	1

Tratamiento	Categoría I	0
Antituberculoso	Categoría IV	1

*Tabla 1.* Codificación de Variables

#### 7.10. Fuentes de Información

En el presente proyecto la principal fuente de información fue secundaria, teniendo en cuenta que los datos para el diligenciamiento del instrumento se obtuvieron del registro de los resultados de laboratorio e historia clínica de los pacientes incluidos en el estudio

#### 7.11. Plan de Análisis de los resultados

Para los análisis de datos de este trabajo de investigación se utilizó el programa SPSS 25.0, con que él se halló la frecuencia que tenía cada variable para así establecer la relación que existe de que una persona mayor de 18 años con diagnóstico de tuberculosis que reciba tratamiento contra esta enfermedad infecto contagiosa presente alteraciones en algunas enzimas del perfil hepático.

#### 7.12. Consideraciones Éticas

El presente estudio se realizó previa autorización del comité de ética del hospital universitario de Neiva. Para efectos de esta investigación se clasifica en la categoría tipo A, que hace referencia a una investigación sin riesgo según el artículo 11, debido a que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

considerándose que la técnica y el método de investigación será mediante la recolección de datos de la historia clínica. El autor se compromete mantener total confidencialidad del contenido de las historias clínicas y de todo tipo de información que sea revisada sobre los pacientes que participarán en el estudio a realizar, tanto del investigador como de los colaboradores y mantener en reserva y no divulgar ningún dato personal de las historias clínicas u otros documentos revisados a través de un acuerdo de confidencialidad. Para el paciente este estudio tendrá un costo beneficio que lo ayudará conocer mejor su enfermedad, los efectos adversos del manejo medico de su enfermedad y una adecuada orientación médica.

7.12.1. **Alcance.** Este proyecto busca ser el estímulo necesario para el desarrollo de estudios multicéntricos, que permitan validar nuevas conductas en los servicios médicos que garanticen el diagnóstico y el tratamiento oportuno de esta entidad patológica cada vez más común en nuestro medio.

**Nota:** anexo el acuerdo de confidencialidad (Ver anexo B) y la aprobación del Comité de Ética-Bioética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva (Ver anexo C).

## **8. Análisis de los Resultados**

Una vez obtenidos los datos de 14 pacientes, se tabularon en una base de datos, elaborada en el programa de análisis y visualización de datos, Excel 2016, posteriormente se procedió a realizar el análisis estadístico mediante el programa SPSS 25.0, en el cual se realizó el procesamiento de todas las variables que se encontraban detalladas en la base de datos.

<i>Variables sociodemográficas</i>				
<i>PACIENTE</i>	<i>GENERO</i>	<i>EDAD</i>	<i>ESTRATO SOCIOECONOMICO</i>	<i>PROCEDENCIA</i>
1	HOMBRE	65	3	URBANO
2	HOMBRE	41	3	URBANO
3	HOMBRE	51	3	URBANO
4	HOMBRE	64	3	URBANO
5	HOMBRE	48	3	URBANO
6	HOMBRE	65	5	URBANO
7	HOMBRE	32	2	URBANO
8	HOMBRE	55	2	URBANO
9	HOMBRE	59	2	URBANO
10	HOMBRE	22	1	RURAL
11	MUJER	33	3	URBANO
12	MUJER	61	3	URBANO
13	MUJER	37	3	URBANO
14	MUJER	26	1	RURAL

Tabla 2. Características sociodemográficas de los pacientes con tratamiento antituberculoso en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo en el año 2018.

**Fuente:** Propia

En la tabla 2 se observa el análisis estadístico de las variables sociodemográficas de los 14 pacientes incluidos en este estudio. Lo que se puede visualizar con respecto a la primera variable que corresponde al género de los pacientes, es que la mayor frecuencia corresponde al género masculino. En cuanto a la variable de edad se puede afirmar que el paciente más joven con diagnóstico confirmado de tuberculosis tiene una edad de 22 años y el paciente más longevo con este mismo diagnóstico tiene una edad de 65 años.

En lo que respecta a las variables de lugar de procedencia y el estrato socioeconómico, se puede afirmar que el mayor número de pacientes proviene del área urbana y su mayoría son pertenecientes al estrato socioeconómico 3

ALT		AST		FOSFATASA ALCALINA		BILIRRUBINA TOTAL	
	FRECUENCIA		FRECUENCIA		FRECUENCIA		FRECUENCIA
<b>NORMAL</b>	8	<b>NORMAL</b>	10	<b>NORMAL</b>	8	<b>NORMAL</b>	14
<b>AUMENTADA</b>	6	<b>AUMENTADA</b>	4	<b>AUMENTADA</b>	6	<b>AUMENTADA</b>	0
<b>TOTAL</b>	14	<b>TOTAL</b>	14	<b>TOTAL</b>	14	<b>TOTAL</b>	14

Tabla 3. Variables del perfil hepático de los pacientes con tratamiento antituberculoso en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo en el año 2018.

En la tabla 3 se detalla el análisis estadístico referente a las enzimas del perfil hepático. Lo que se puede observar referente a la primera variable de la tabla que es la enzima ALT es que 6 pacientes presentan un resultado elevado teniendo en cuenta que el valor de referencia para definir la elevación de esta enzima es de 30 U/l. Con referente a la enzima AST correspondiente a la segunda variable visualizada en la tabla, se encontró que 4 pacientes presentaron elevación de esta misma, esto teniendo en cuenta que el valor de referencia para definir elevación esta enzima es de 37 U/L. En lo que respecta a la enzima fosfatasa alcalina, el punto de referencia para definir una elevación de esta misma es de 130 UI/L, el análisis estadístico encontró que un total de 6 pacientes presentaban un aumento inusual. Ahora bien

referente a la bilirrubina total, ningún paciente presentó elevación de esta misma, teniendo como valor de referencia para definir elevación de esta enzima 1.0 mg/ dL

## **9. Discusión**

En este estudio se incluyó 14 pacientes que ingresaron Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva que presentaron alteraciones del perfil hepático con el tratamiento antituberculoso en el 2018.

A pesar de que en muchos trabajos de investigación hacen referencia a que uno de los factores de riesgo para presentar alteraciones en el perfil hepático en un paciente que ha recibido

tratamiento antituberculoso, es el sexo femenino<sup>4</sup>. En este se encontró que la población más afectada eran los hombres, tal como se muestra en un estudio realizado en el Hospital Estatal de Santa María (HESM), en el estado de Río de Janeiro, Brasil, en donde la muestra la constituían principalmente los hombres (la cual era 2 veces mayor respecto a las mujeres)<sup>16</sup>. El tratamiento de primera línea para la tuberculosis (isoniazida, piracinamida, rifampicina y etambutol) el cual se debe dar combinado para erradicar la infección por dicho agente, ha demostrado la alteración de las enzimas hepáticas de manera muy frecuente<sup>4</sup>. Aunque en este estudio se encontró que para las enzimas hepáticas medidas, menos del 50% de los pacientes estudiados presento alteración de estas enzimas.

De los 14 pacientes que participaron en este estudio, 6 de ellos presentaron elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) y 4 hicieron elevación de la aspartato aminotransferasa (AST), lo cual se corrobora con un estudio hecho por el Departamento de Medicina de la Universidad de Ranchi, India<sup>5</sup>, en el que se concluye que las aminotransferasas aumentan progresivamente respecto al tiempo de terapia del paciente con tratamiento antituberculoso, aunque en este mismo artículo se evidencia que al terminar dicho tratamiento, las aminotransferasas tienden de nuevo a la normalidad. Según el consenso del Comité Coordinador de Control de Tuberculosis de Departamento de Salud de Hong Kong, este descenso de las enzimas hepáticas a la normalidad al completar el esquema antituberculoso se debe probablemente relacionado a la resolución de los microgranulomas hepáticos de la tuberculosis<sup>17</sup>.

La fosfatasa alcalina (FA) se elevó en 6 de los 14 pacientes de este estudio. Un trabajo de investigación realizado en Irán, en donde se evaluó las reacciones adversas de los antituberculosos en pacientes hospitalizados<sup>8</sup>, se comenta que la rifampicina es el fármaco,

que por lo general, causa colestasis, lo que conlleva a elevar la fosfatasa alcalina y la bilirrubina. Pero otro estudio en el que hablan sobre el hígado y la terapia antituberculosa aclara que esta enzima no tiene utilidad alguna en esta afección y que su significado puede ser controvertido<sup>10</sup>.

En este trabajo de investigación, ningún participante presento elevación de la bilirrubina total e indirecta y solo uno presento elevación de la bilirrubina directa, lo cual se controvierte con lo que se ha encontrado en muchos artículos, como uno realizado en el sur de etiopia, en el que de 124 pacientes 10 hicieron alteración de la bilirrubina total, la cual se resolvió en un periodo de 21 días<sup>18</sup>. Esto se podría explicar, como se mencionó anteriormente, por la rifampicina, la cual está asociada principalmente con colestasis y por consiguiente en el aumento de las bilirrubinas.

Ahora bien es importante aclarar que la limitación más importante que tuvo este estudio fue el elevado número de pacientes con historias clínicas incompletas que dificulto la recolección de la información, ya que repetidas ocasiones no se contaban con todos los datos del perfil hepático, por tal motivo es necesario recalcar la importancia de la realización de los Paraclínicos completos en los servicios de medicina interna del hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Para tener un mejor enfoque en los pacientes con alteraciones del perfil hepática por administración de tratamiento antituberculoso y también para facilitar la realización de otros estudios de investigación.

## **10. Conclusiones**

Con este estudio se procuró evaluar la frecuencia en las que los pacientes desarrollaban alteraciones del perfil hepático posterior al uso de tratamiento antituberculoso.

Los resultados dejaron en evidencia las siguientes conclusiones:

- Al concluir esta investigación se cumple con el objetivo general planteado:  
“Identificar la frecuencia de las alteraciones de la función hepática en la población mayor de 18 años con tratamiento antituberculoso en el hospital

universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva (Huila) en el año 2018”.

- Se detallaron las variables sociodemograficas de todos los pacientes incluidos en este estudio.
- Se documentaron alteraciones de perfil hepático puesto que hay una frecuencia considerablemente importante de pacientes con elevación de los niveles séricos de las enzimas hepáticas.

## **11. Recomendaciones**

1. Se recomienda realizar estudios multicéntricos en la región surcolombiana con tamaño muestral significativo, para poder lograr relaciones estadísticas entre variables sociodemograficas, antecedentes patológicos y enzimas hepáticas, que permitan validar decisiones medicas que eviten alteraciones del perfil hepático.

2. Se recomienda a los servicios del hospital universitario que tratan a los pacientes con diagnóstico confirmado de tuberculosis la realización periódica de todo el perfil hepático.

### **Referencia Bibliográfica**

1. Pai M, Behr M, Dowdy D. y col. Tuberculosis. Nature Reviews Disease Primers [Internet]. 2016.Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrdp201676>
2. Jeong I, Park J-S, Cho Y-J, Yoon HI, Song J, Lee C-T, Lee J-H. Drug-induced Hepatotoxicity of Anti-tuberculosis Drugs and Their Serum Levels. Journal of Korean

- Medical Science [Internet]. 2015;(2):167–172.Disponible en:  
<https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2015.30.2.167>
3. Reyes GA, Carvajal GD, Tapias ML, Sabbagh LC. Hepatotoxicidad por isoniazida en un paciente con enfermedad de Crohn. Reporte de caso y revisión de la literatura. Revista colombiana de Gastroenterología [Internet]. 2016 (4). Disponible en:  
[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-99572016000400015](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572016000400015).
  4. Gómez Calzada UE, Agudelo Berruecos Y, Berrouet Mejía MC, Escobar Toledo IE. Toxicidad hepática por medicamentos antituberculosos [Internet]. Iatreia. 2008 [citado 2019]. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S012107932008000100005](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012107932008000100005).
  5. Prasad U, Kumar JM, Madhu K. A Study of Changes in Liver Enzymes (ALT & AST) with Antitubercular Treatment in Newly Diagnosed Sputum Smear Positive Patients At Rims, Ranchi [Internet]. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences. 2017  
Disponible en:  
[https://pdfs.semanticscholar.org/1868/7003712d944f89dcbccac719ae3deb397ebe.pdf?\\_ga=2.226679773.1753874402.15994351212077909189.1599435121](https://pdfs.semanticscholar.org/1868/7003712d944f89dcbccac719ae3deb397ebe.pdf?_ga=2.226679773.1753874402.15994351212077909189.1599435121).
  6. Cheuk-ming T, Wing-wai Y, Chi-chiu L, Yuk-choi C. MONITORING FOR HEPATOTOXICITY DURING ANTITUBERCULOSIS TREATMENT. [Internet]. 2002. Disponible en: [https://www.info.gov.hk/tb\\_chest/doc/hepatotoxicity.pdf](https://www.info.gov.hk/tb_chest/doc/hepatotoxicity.pdf)
  7. Padmapriyadarsini C, Bhavani PK, Tang A, Ponnuraja C, Narendran G, Hannah E. Early changes in hepatic function among HIV–tuberculosis patients treated with nevirapine or efavirenz along with rifampin-based anti-tuberculosis therapy.

- International Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2013 [2019]; (12): Pages e1154–e1159. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S120197121300266X#!>
8. GHOLAMI K, KAMALI E, HAJIABDOLBAGHI M, SHALVIRI G. Evaluación de las reacciones adversas de los antituberculosos en pacientes hospitalizados. *Pharmacy Pract (Granada)* [Internet]. 2006;(4). Disponible en:  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1885-642X2006000300006](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1885-642X2006000300006)
  9. Ramappa V, Aithal G. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* [Internet]. 2012;. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3940184/>
  10. AGUAYO M, RODRÍGUEZ JC. Hígado Y Terapia Antituberculosa. *Revista chilena de enfermedades respiratorias* [Internet]. 2011;(24):53–57. Disponible en:  
[https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-73482011000100010](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482011000100010)
  11. Tejada Cifuentes, F. (2010). Hepatotoxicidad por Fármacos. *Revista Clínica De Medicina De Familia*, (3). Recuperado de  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-695X2010000300006](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2010000300006)
  12. Minsalud.gov.co [Internet]. Bogotá: Ministerio de salud; 2012. Disponible en  
<https://www.minsalud.gov.co>
  13. Dorronsoro I, Torroba L. Microbiología de la tuberculosis. *SciELO* [Internet]. 2007 [citado 25 abril 2020];(30). Disponible en:  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272007000400006](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000400006)
  14. Vargas R, Bayona M, Ante LA. Tuberculosis, una Enfermedad de Ayer, de Hoy y del Futuro. *REVISTA MEDICINA* [Internet]. 2013 [citado 25 abril 2020];(35):227–2236.

Disponible en: <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/102-5#:~:text=RESUMENLa%20tuberculosis%20es%20una%20enfermedad,proporci%C3%B3n%20de%20la%20poblaci%C3%B3n%20mundial>.

15. Hospitalneiva.gov.co [Internet]. Neiva: Hospital Universitario Hernando Moncaleano.  
Disponible en <http://hospitalneiva.gov.co>
16. Abreu Santos E, Saraiva Gonçalves JC, Fleuryb M, Kritskid A, Oliveirae M, Velasquef L, Lapae Silvacd JR, de Cássia Estrelaag R. Relationship of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and genetic polymorphisms in CYP2E1 and GST. The Brazilian Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2019 [citado 7 septiembre 2020];(6):381-. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867019304453#:~:text=risk%20for%20DILI-,Conclusion,only%20one%20of%20these%20genotypes>.
17. Cheuk-ming T, Wing-wai Y, Chi-chiu L, Yuk-choi C. MONITORING FOR HEPATOTOXICITY DURING ANTITUBERCULOSIS TREATMENT. [Internet]. 2002 [citado 7 septiembre 2020];. Disponible en:  
[https://www.info.gov.hk/tb\\_chest/doc/hepatotoxicity.pdf](https://www.info.gov.hk/tb_chest/doc/hepatotoxicity.pdf)
18. Abera W, Cheneke W, Abebe G. Incidence of antituberculosis-drug-induced hepatotoxicity and associated risk factors among tuberculosis patients in Dawro Zone, South Ethiopia: A cohort stud. Int J Mycobacteriol [Internet]. 2016 [citado 7 septiembre 2020];:14–20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26927985/>



# **Anexos**

## Anexo A: Instrumento

<b>ALTERACIONES DEL PERFIL HEPATICO EN PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS CON TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO EN un HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN EL AÑO 2018</b>		
<b>Características Sociodemográficas</b>		
Edad: _____ (años)	Género: F: _____ M: _____	
Procedencia:	Ciudad: _____	Departamento: _____
	Rural: _____	Urbana: _____
	Estrato: _____	
<b>Hallazgos Paraclínicos</b>		
ALT	Valor ALT: _____	Normal: _____
		Aumentada: _____
AST	Valor AST: _____	Normal: _____
		Aumentada: _____
FOSFATASA ALCALINA	Valor FA: _____	Normal: _____
		Aumentada: _____
BILIRRUBINAS TOTALES	Valor TBIL: _____	Normal: _____
		Aumentada: _____
BILIRRUBINAS DIRECTA	Valor DBIL: _____	Normal: _____
		Aumentada: _____
	Valor IBIL: _____	Normal: _____

BILIRRUBINAS INDIRECTA		Amentada: _____
---------------------------	--	-----------------

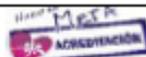
Anexo B: Acuerdo de Confidencialidad

	FORMATO	
		FECHA DE EMISIÓN: ABRIL 2018
	ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES	VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001G
		PÁGINA: 1 de 2

Yo, CHRISTIAN ERNESTO MELGAR BURBANO, identificado con cédula de ciudadanía número 79723571 expedida en la ciudad de Neiva como investigador principal del proyecto ALTERACIONES DEL PERFIL HEPATICO EN PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS CON TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO. HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO. NEIVA 2019-2020, que se realizará en la E.S.E. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, me comprometo a:

1. Mantener total confidencialidad del contenido de las historias clínicas y de todo tipo de información que sea revisada sobre los pacientes que participarán en el estudio a realizar.
2. Velar porque los coinvestigadores y demás colaboradores en esta investigación guarden total confidencialidad del contenido de las historias clínicas revisadas y de todo tipo de información.
3. Mantener en reserva y no divulgar ningún dato personal de las historias clínicas u otros documentos revisados.
4. Obtener de las historias clínicas solamente los datos necesarios de acuerdo con las variables que se van analizar en el trabajo.
5. Utilizar los datos recolectados solamente para el cumplimiento de los objetivos de esta investigación y no de otras subsiguientes.
6. Ser responsable y honesto en el manejo de las historias clínicas y de todo documento que se revise y que esté bajo custodia de la E.S.E. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.
7. Continuar guardando la confidencialidad de los datos y respetando todos los puntos de este acuerdo aun después de terminado el proyecto de investigación.
8. Asumir la responsabilidad de los daños, prejuicios y demás consecuencias profesionales civiles y /o penales a que hubiere lugar en el caso de faltar a las normas éticas y legales vigentes para la realización de investigación con seres humanos.

Por medio del presente acepto y estoy de acuerdo con las condiciones y provisiones contenidas en este documento. En prueba de ello, se firma a los 2 días, del mes de noviembre del año 2019.

 <p>HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO Empresa Social del Estado</p>	FORMATO	
		FECHA DE EMISIÓN: ABRIL 2018
	ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES	VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001G PÁGINA: 2 de 2

NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

CHRISTIAN ERNESTO MELGAR BURBANO

**FIRMA** Christian Ernesto Melgar Burbano  
C.C. 79723571  
Teléfono:  
Email: cemb1878@hotmail.com

Los coinvestigadores, identificados como aparece al pie de su firma, aceptan igualmente todos los puntos contenidos en este acuerdo.

NOMBRE COINVESTIGADOR 1

DAVID CAMILO IZQUIERDO CORDOBA

**FIRMA**  
C.C. 1075299816  
Teléfono: 3138447942  
Email: camilo\_left16@hotmail.com

NOMBRE COINVESTIGADOR 2

KAROL TATIANA NOCUA ROLDAN

**FIRMA**  
C.C. 10753122829  
Teléfono: 3176712662  
Email: Karol.nocua@hotmail.com

NOMBRE COINVESTIGADOR 3

NICOLÁS TOVAR PUELLO

**FIRMA**  
C.C. 1075306807  
Teléfono: 3053998041  
Email: racer.97@gmail.com

NOMBRE COINVESTIGADOR 4

ENGIE ESTEFANÍA URUEÑA SABOGAL

**FIRMA**  
C.C. 1075297184  
Teléfono: 3142306025  
Email: estefaniausabogal@gmail.com

**Soporte legal:** De acuerdo con la Política de Seguridad de la Información de la E.S.E Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y el Gerente y sus colaboradores se comprometen a buenas prácticas en la gestión de los aspectos organizativos de la Seguridad de la Información, del uso, el mantenimiento y la protección de los datos, la información y los activos relacionados siguiendo las pautas establecidas en la norma ISO 27001.

Referente a cumplir con los lineamientos éticos establecidos según la Resolución N° 008430 de 1993, "Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud".

Anexo C: Aprobación Comité de Ética-Bioética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo

	<b>FORMATO</b>	
		<b>FECHA DE EMISIÓN:</b> <b>MARZO 2018</b>
	<b>OFICIO DE NOTIFICACIÓN DE LAS OBSERVACIONES A LOS INVESTIGADORES</b>	<b>VERSIÓN: 01</b>
		<b>CÓDIGO: GDI-INV-F-001C</b>
		<b>PÁGINA: 1 de 1</b>

Neiva, 08 de Noviembre del 2019

**DE:** Comité de Ética Bioética e Investigación

**PARA:** Investigador principal y Co-investigadores

**ASUNTO:** Observaciones proyecto de investigación

<b>Nombre del Proyecto</b>	Alteraciones del perfil hepático en pacientes mayores de 18 años con tratamiento antituberculoso. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva 2019-2020
<b>Investigador Principal</b>	Christian Ernesto Melgar Perdomo
<b>Coinvestigadores</b>	Karol Tatiana Nocua R., David Camilo Izquierdo C., Nicolás Tovar P., Engie Estefanía Urueña S.
<b>Documentos Revisados</b>	Formato resumen proyecto de investigación - acuerdo de confidencialidad - consentimiento informado
<b>Fecha de evaluación y Número de Acta de la sesión correspondiente</b>	29-10-19 010-009
<b>Observaciones del Estudio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aclarar las fechas de periodo de estudio, ya que no hay claridad sobre el mes de inicio y el mes de finalización del proyecto</li> </ul>

Sin otro particular,

**DIRLEY LOSADA P.**

Presidente del Comité de Ética, Bioética e Investigación