



TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Estudio epidemiológico de tuberculosis y análisis de hepatotoxicidad por tratamiento en una sub-población, Uruguay 2015

Autores:

Bres. Baldassari Valentina

Cardozo Ignacio

Greising Gabriela

, Requena Nicolás

, Velázquez Ana

Orientador:

Dra. Perendones Mercedes.

Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa.

Clínica Médica "2" Hospital Pasteur.

Facultad de Medicina.

Universidad de la República - Uruguay.

ÍNDICE

ÍNDICE	2
RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS	8
METODOLOGÍA	9
RESULTADOS.....	11
CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVA.....	17
BIBLIOGRAFÍA.....	20
AGRADECIMIENTOS	22
ANEXO 1.....	23
ANEXO 2.....	24

RESUMEN

Introducción: La tuberculosis es una enfermedad causada por Mycobacterium Tuberculosis, con prevalencia y morbimortalidad en ascenso. Su tratamiento sigue un plan basado en 4 drogas. La mayoría de los casos de lesiones hepáticas inducidas por drogas (DILI) son debidos a respuestas metabólicas idiosincráticas o reacciones inesperadas a la medicación, el diagnóstico se apoya en el modelo CIOMS.

Objetivos: Determinar las características epidemiológicas de la tuberculosis en Uruguay en el año 2015. Determinar la presencia de hepatotoxicidad por drogas antituberculosas en una sub-población analizada.

Metodología: Estudio retrospectivo, observacional, analítico, casos y controles. La población de estudio son los pacientes de ambos sexos, mayores de 15 años, con diagnóstico y tratamiento por tuberculosis en Uruguay, 2015. Para el análisis de la hepatotoxicidad farmacológica por el tratamiento se revisaron las historias clínicas de la sub-población de pacientes internados en el Hospital Pasteur durante el 2015.

Resultados: Existieron 857 casos nacionales de tuberculosis. Predomina en el sexo masculino, franja etaria de los 35 a 44 años y a forma de presentación pulmonar. La sub-población de 24 pacientes internados en el Hospital Pasteur presentó características epidemiológicas similares a las de la población general. Se registró un único caso de hepatotoxicidad farmacológica, que mejoró una vez instaurado el tratamiento alternativo.

Conclusiones: Incremento de la incidencia de tuberculosis en Uruguay, en grupo de población activa. No es posible realizar conclusiones sobre hepatotoxicidad por el bajo número de casos encontrados. Necesidad de contar con una base de datos nacional unificada que permita conocer ésta y otro tipo de información.

Palabras claves: Tuberculosis. Formas de presentación. Hepatotoxicidad.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad de carácter infecto-contagiosa causada por *Mycobacterium Tuberculosis*, también conocido como bacilo de Koch. La misma se transmite por vía aérea, principalmente mediante la tos o estornudos que generan gotas de Fluggè que permanecen en suspensión en el aire de espacios no ventilados. En su mecanismo de transmisión es importante el tiempo de exposición, siendo necesaria para el contagio una exposición de lapso prolongado.

Su forma de presentación más frecuente es la infección pulmonar. Por vía linfática puede diseminarse al resto del organismo, originando las formas de presentación extra-pulmonar: ganglionar, cerebro y sus meninges, nefro-urológica y ósea. ^(1,2)

Se considera diagnóstico positivo de tuberculosis el hallazgo del bacilo de Koch en estudios directos (estudio de expectoración-baciloscopia o lavado bronquio-alveolar) y/o de cultivo (expectoración o tejidos obtenidos de biopsia guiados por sospecha clínica o imagenológica) y/o valores de adenosin deaminasa (ADA) con criterios diagnósticos en estudios de líquido pleural o cefalorraquídeo. En los últimos años se incorpora la utilización de técnicas de biología molecular, como la reacción en cadena de polimerasa (PCR GeneXpert) positiva en secreciones respiratorias. ^(1,3-5)

La prueba de derivado proteico de tuberculina (PPD) es un test llevado a cabo para el diagnóstico precoz de la infección por *M. Tuberculosis*. La misma consiste en la inyección subcutánea del derivado proteico, esperando la reacción a la misma luego de 24-48 hs. Se considera positiva si el halo reactivo en la epidermis es mayor a 10 mm. En personas inmunodeprimidas se considera positiva con valores mayores a 5 mm. Este tipo de test normalmente se realiza como screening en poblaciones de riesgo tales como personas privadas de libertad, inmunodeprimidos o personas con contactos. En nuestro país se realizaba ésta, dentro de la campaña de la lucha antituberculosa. Desde hace 2 años se carece de ella ya que su fabricación internacional esta discontinuada. ^(2,3,6)

La aplicación de nuevas técnicas de detección de tuberculosis latente, como las técnicas inmunológicas (IGRAS – interferón gama reléase assay) del tipo Quantiferón, no están disponibles en todos los centros por su alto costo. ⁽⁶⁾

Históricamente es conocida la elevada mortalidad de esta enfermedad previa al descubrimiento de los antibióticos y la implementación de la vacuna en el esquema nacional de vacunación. Luego de esto, la misma disminuyó significativamente, manteniéndose estable por un lapso de tiempo junto con la incidencia de esta enfermedad.

En la década del 90, con la aparición del Virus de Inmunodeficiencia Humano (VIH), el descenso en la incidencia de tuberculosis se ha enlentecido e incluso estancado. En nuestro país año a año se ha detectado un aumento en el número de casos, debido principalmente a la infección presente en pacientes VIH positivos no tratados.^(2,3)

Según datos brindados por la Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa se detectan aproximadamente dos casos de tuberculosis al día en nuestro país (en 2014 se diagnosticaron 793 casos nuevos y 64 que ya habían sido tratados).⁽⁷⁾

En lo que respecta a su tratamiento, hoy en día se sigue un plan prolongado basado en 4 drogas (isoniazida, pirazinamida, rifampicina y etambutol). Las mismas se administran en dos fases de la siguiente manera:

Fase 1 – rifampicina 150 mg, isoniazida 75 mg, pirazinamida 400 mg y etambutol 275 mg a dosis fija en una única pastilla de lunes a sábados por dos meses.

Fase 2 - isoniazida 15 mg/k/día en una sola toma antes del desayuno con dosis máxima de 900 mg y rifampicina 600 mg en adultos en una sola toma 1 hora antes del desayuno. Debe administrarse por 4 meses dos veces a la semana con un intervalo inter-dosis mayor de 72-96 horas.⁽⁴⁾

Como complicación del tratamiento farmacológico, la aparición de hepatotoxicidad (HTX) vinculada al mismo, surge en los últimos años como un problema más importante de lo que inicialmente se pensaba, que constituye un problema sanitario relevante, que obliga a adoptar medidas con el fin de prevenir y solucionar el mismo.

La reacción medicamentosa adversa se define como la aparición de efectos deletéreos no intencionales que aparecen bajo dosis farmacológicas con fines profilácticos y terapéuticos.

Estas reacciones adversas se determinan mediante la presencia de al menos una alteración de las siguientes en el perfil hepático:

A) el aumento de alanino aminotransferasa (ALT) mayor a dos veces su límite superior de la normalidad.

B) aumento de la concentración de bilirrubina directa (BD) sérica mayor a dos veces el límite superior de la normalidad.

C) aumento de aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA) y la concentración total de bilirrubina total (BT), con al menos una de ellas que supere dos veces su límite superior de normalidad.

Existen dos tipos de HTX: la intrínseca e idiosincrásica. La HTX intrínseca, o dosis dependiente, es predecible y reproducible, y ocurre con una minoría de fármacos. Mientras algunas de estas hepatotoxinas actúan directamente sobre el hepatocito, otras lo hacen a través de un compuesto tóxico generado durante su metabolismo, cuyo ejemplo más característico es el paracetamol.

La HTX idiosincrásica, en cambio, ocurre de modo impredecible, no se relaciona con la dosis y no es reproducible en animales de experimentación. Esta última a su vez se divide en idiosincrasia metabólica e inmunoalérgica. ⁽⁷⁻¹⁶⁾

Los medicamentos pueden causar una amplia gama de lesiones hepáticas, tanto agudas como crónicas. ⁽⁷⁾

La mayoría de los casos de lesiones hepáticas inducidas por drogas (DILI - drug-induced liver injury) son el resultado de respuestas metabólicas idiosincrásicas o reacciones inesperadas a la medicación. Ha sido sugerido un modelo de tres pasos del mecanismo DILI. Según este modelo, las drogas o sus metabolitos causan primero estrés celular directo (vía intrínseca), desencadenan respuestas inmunológicas (vía extrínseca), y/o perjudican directamente la función de las mitocondrias. Luego, esta primer acción puede conducir a una alteración de la permeabilidad

mitocondrial, que en el tercer y último paso puede iniciar la muerte celular apoptótica o necrótica.

(8)

Existen modelos para el diagnóstico de DILI; el más utilizado es el modelo de Roussel Uclaf Causality Assessment Model (RUCAM) o Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS).

CIOMS incluye cuatro dominios: tiempo de exposición al fármaco y su relación con la lesión, factores de riesgo, descartar otras causas y la presencia de lesión reportada anteriormente (Anexo 1). Para determinar la severidad de la lesión se utiliza la escala de clasificación de gravedad de Aithal (Anexo 2).

No existen datos nacionales sobre la presencia de hepatotoxicidad durante el tratamiento anti-tuberculoso, por lo que el presente estudio busca difundir la realidad nacional sobre esta patología, ya que los resultados obtenidos en estudios internacionales no siempre son extrapolables a las características de nuestra población (genética, cultura, exposición a diferentes factores, etc.).

Consideramos que dicha información puede ser de utilidad a la hora de la toma de decisiones sanitarias a nivel nacional.

OBJETIVOS

Generales:

- Determinar las características epidemiológicas de la tuberculosis en Uruguay en el año 2015.
- Determinar la presencia de hepatotoxicidad, su forma de presentación y evolución por drogas antituberculosas en una subpoblación analizada.

Específicos:

- Definir la distribución epidemiológica de la tuberculosis en Uruguay en el 2015 según sexo, edad y procedencia geográfica.
- Definir la forma clínica de la tuberculosis (pulmonar, extrapulmonar) en Uruguay en el 2015.
- Analizar la misma en el grupo de pacientes con VIH recibiendo o no tratamiento antirretroviral (TARV).
- Definir la presencia de hepatotoxicidad causada por el tratamiento antituberculoso en una sub-población de pacientes tratados por tuberculosis.
- Determinar el patrón de hepatotoxicidad (lesional, colestásico, ambos), la severidad y evolución en esta población.
- Reconocer en esta población la presencia de algún factor favorecedor (sexo, edad, presencia de otras noxas hepáticas, etc)

METODOLOGÍA

La población de estudio son los pacientes con diagnóstico positivo, con su correspondiente tratamiento para tuberculosis, registrados en la Comisión Honoraria de la Lucha Antituberculosa en el año 2015.

El estudio incluye en su muestra a todos los pacientes que se encuentran en la base de datos de la Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa, mayores de 15 años, de ambos sexos, con diagnóstico y tratamiento por tuberculosis, en el período comprendido entre el 1° de enero del 2015 hasta el 31 de diciembre del 2015 inclusive, en Uruguay.

Se analizó una subpoblación de los pacientes que en dicho período de tiempo estuvieron internados en el Hospital Pasteur, donde se realizó el diagnóstico y comenzó el tratamiento de la tuberculosis.

El estudio es retrospectivo, observacional, analítico, de tipo casos y controles. Es no identificable, ya que se encuentra anonimizado de acuerdo a las leyes vigentes en nuestro país (decreto 379/008), para mantener la confidencialidad de la información de los pacientes.

El proyecto fue sometido al Comité de Bioética del Hospital Pasteur y cuenta con la autorización de la Dirección Técnica de dicha Institución para su realización. Asimismo, cuenta con la autorización de la Jefatura del Programa Tuberculosis de la Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa.

Las variables que el estudio toma en cuenta para su correcto análisis a partir de la base de datos de la Comisión Honoraria de la Lucha Antituberculosa son: sexo (dicotómica, cualitativa de escala nominal), edad según rangos (cualitativa de escala ordinal), departamento de procedencia (politómica, cualitativas de escala nominal), VIH (dicotómica, cualitativa de escala ordinal), pacientes VIH positivo recibiendo tratamiento antirretroviral al momento del diagnóstico (dicotómica, cualitativa de escala ordinal), y sitio afectado por la tuberculosis (pulmonar, extrapulmonar o ambas), siendo esta última variable politómica, cualitativa de escala nominal.

Visto que para el análisis de la presencia de hepatotoxicidad es necesario contar con información que no estaba disponible en la base de datos informatizada de la Comisión Honoraria de la Lucha Antituberculosa (como por ejemplo, el perfil hepático) y que las fichas individuales están en los distintos centros (dispensarios) dispersos por todo el país; fue necesario recurrir a una subpoblación de pacientes, de los cuales tuviéramos toda la información disponible.

Es así que se eligió a los pacientes que durante el año 2015 estuvieron internados en el Hospital Pasteur, comenzando y realizándose el tratamiento para la tuberculosis.

De los pacientes internados se analizó la historia clínica obteniendo datos, como el sexo, edad, presencia de VIH y si reciben tratamiento antirretroviral al momento del diagnóstico, y forma de presentación (cada una de estas variables fue interpretada de la forma ya referida), a los efectos de determinar el perfil epidemiológico de dicha población y poder compararlo con la población general.

Se interpretó el perfil hepático (determinación de ALT, AST, BT, BD y FA), debiendo contar con uno previo y, por lo menos, otro posterior al inicio del tratamiento antituberculoso (variables cualitativas de escala nominal). Se consideró la presencia de hepatotoxicidad cuando cumplía con los criterios diagnósticos referidos en la introducción, apoyados por la escala de CIOMS. Se consideró la gravedad según la escala de Aithal. Se determinó la evolución clínica del paciente (mejoría del perfil hepático, mortalidad).

Además, se valoró la presencia de enfermedades hepáticas previamente diagnosticadas (cirrosis y su etiología), presencia de hepatitis B y/o C según serología específica realizada, consumo de alcohol, tabaco y drogas ilegales, y la exposición a fármacos inmunosupresores.

Las variables antes mencionadas serán analizadas mediante el programa SPSS (versión23), la comparación de variables continuas se realizó con Test de Chi cuadrado con un alfa del 5%.

RESULTADOS

a) Características epidemiológicas de la tuberculosis en Uruguay en el año 2015.

Durante el 2015 se registraron 857 casos de tuberculosis en Uruguay.

Las variables epidemiológicas edad y sexo se muestran en la gráfica 1 y en la tabla 1 respectivamente. Mientras que en la gráfica 2 se presenta la relación entre ambas variables.

Gráfica 1– Intervalos etarios pacientes con tuberculosis Uruguay 2015 (n = 857)

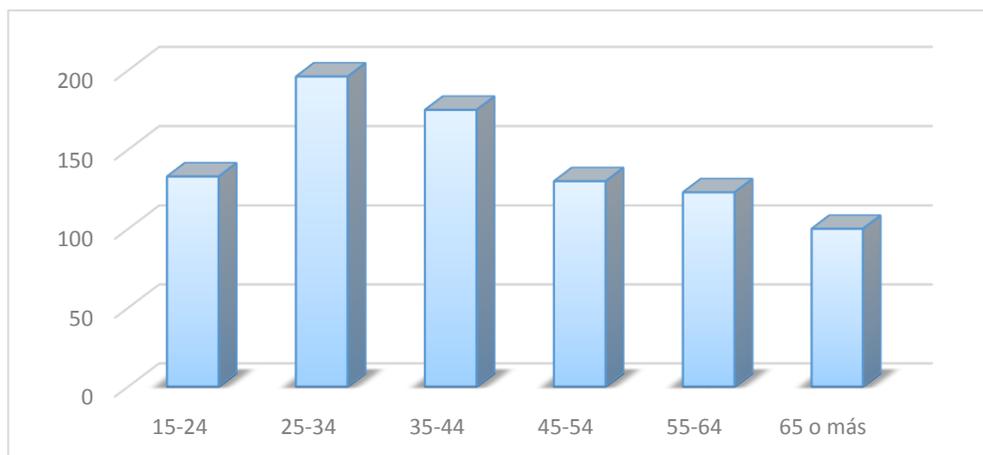
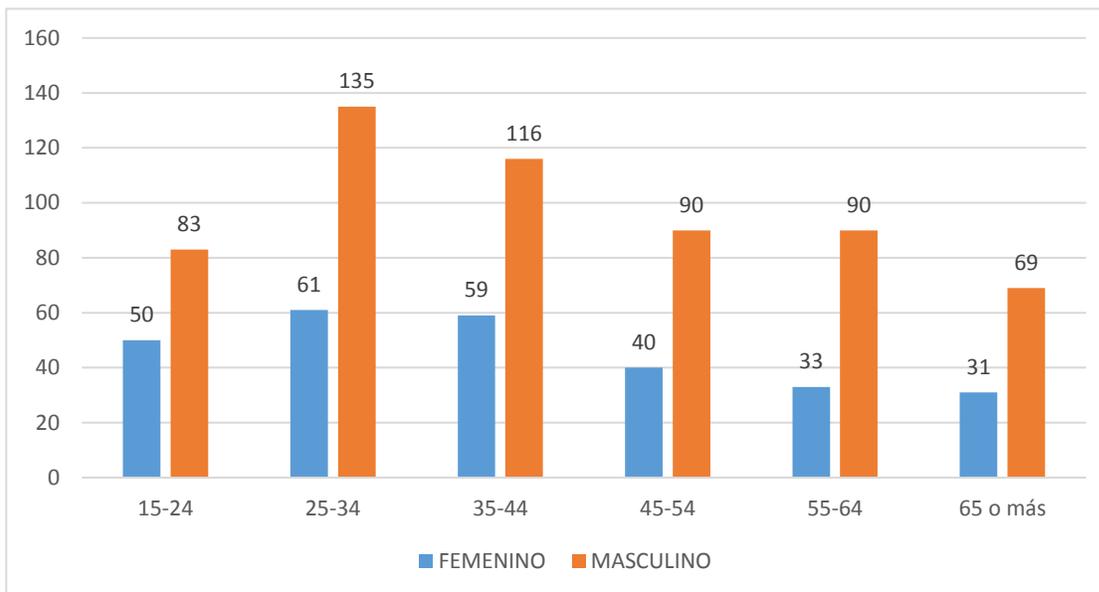


Tabla 1 – Distribución por sexo pacientes con tuberculosis Uruguay 2015 (n = 857)

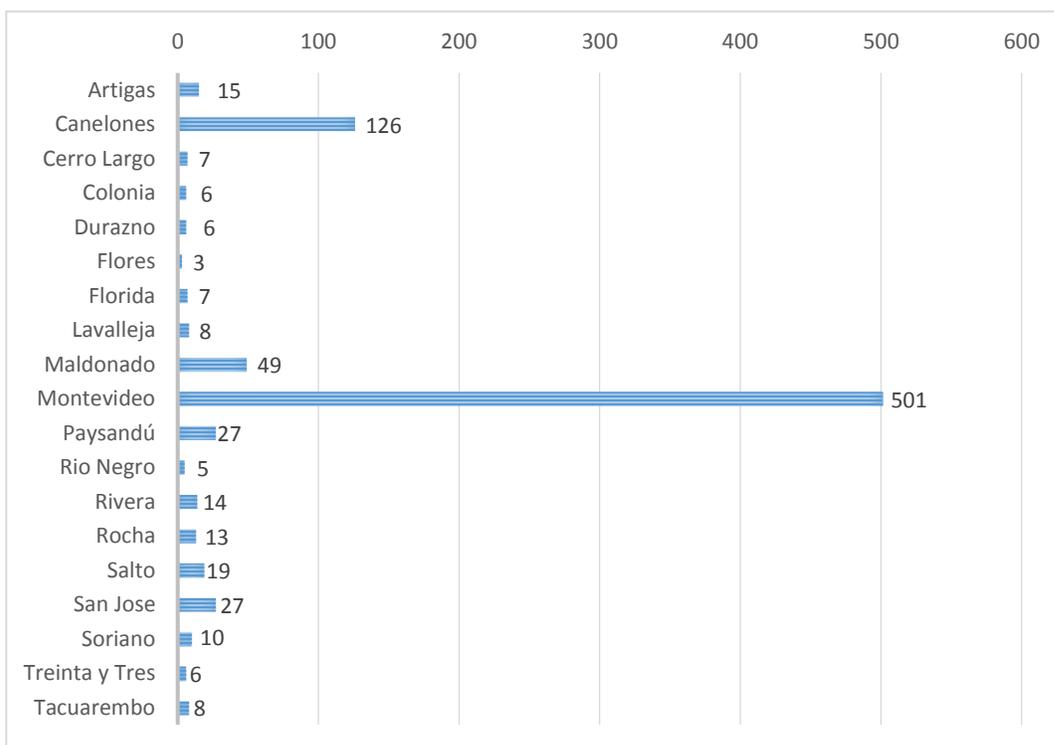
		Recuento	%
Género	F	274	32,0%
	M	583	68,0%
	Total	857	100,0%

Gráfica 2 –Relación edad y sexo población pacientes con tuberculosis Uruguay 2015 (n = 857)



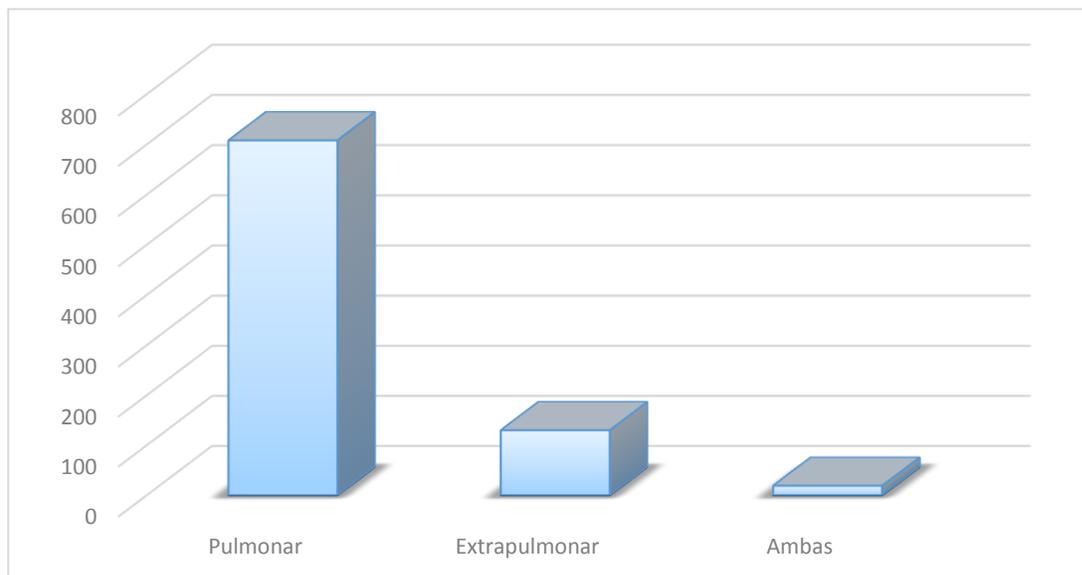
En la gráfica 3 se presenta la procedencia por departamento.

Gráfica 3 – Procedencia de los casos de tuberculosis Uruguay 2015 (n=857)



En cuanto a su forma de presentación, se presenta en la gráfica 4. Predomina la forma pulmonar

Gráfica 4 – Forma de presentación de la tuberculosis en Uruguay 2015 (n = 857)



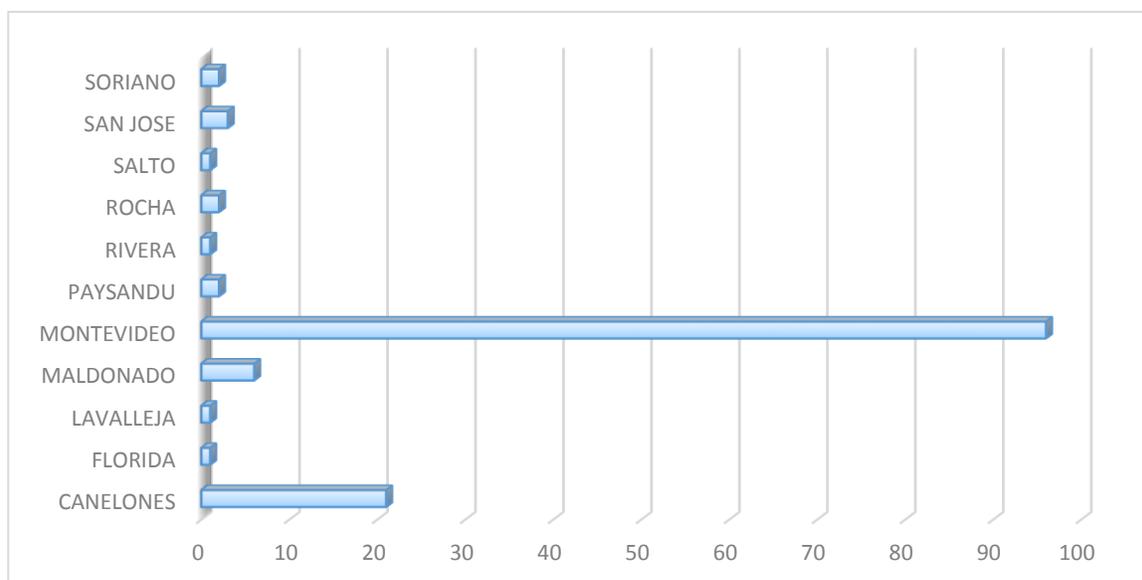
En cuanto a la presencia de VIH, encontramos que 136/857 (15,87%) de los casos de tuberculosis eran pacientes VIH positivos, y que 76/136 (55,88%) de los pacientes con VIH positivo se encontraba recibiendo tratamiento antirretroviral.

El mayor porcentaje de VIH positivos se encuentra en el grupo etario de 35 a 44 años (35,29%), seguido por las dos franjas etarias concomitantes (25 a 34 y 45 a 54 años).

También, podemos visualizar que en lo que se refiere a prevalencia por departamento, Montevideo es el que tiene la mayor cantidad de personas con VIH positivo, seguido de Canelones y Maldonado, en segundo y tercer lugar respectivamente (Gráfica 5).

De las 9/93 personas privadas de libertad que fueron diagnosticados con tuberculosis en el 2015 eran VIH positivas (9,67%).

Gráfica 5 – Prevalencia por departamento de casos de tuberculosis Uruguay 2015 con diagnóstico positivo de VIH (n = 136)



En cuanto a la forma clínica de presentación 101/136 pacientes con VIH lo hicieron como una tuberculosis pulmonar, 28/136 a forma extrapulmonar y 7/136 presentaron ambas formas clínicas; siendo estas relaciones estadísticamente significativas (p 0.03 y 0.06 respectivamente) cuando se las compara con los 607/721 pacientes sin VIH que se presentaron con forma pulmonar, 102/721 a forma extrapulmonar y 12/721 con ambas formas de presentación.

El análisis de la forma de presentación (pulmonar, extrapulmonar o ambos) en el grupo de 136 pacientes con VIH según si recibían o no terapia antirretroviral (76 tratados vs 60 no tratados) no mostró diferencias estadísticamente significativas.

b) Presencia de hepatotoxicidad, su forma de presentación y evolución por drogas antituberculosas en una sub-población analizada.

24 pacientes fueron diagnosticados e iniciaron tratamiento antituberculoso en el Hospital Pasteur en el período analizado.

Sus características epidemiológicas en cuanto a edad y sexo se representan en la gráfica 6 y en la tabla 2 respectivamente.

Gráfica 6 – Intervalos etarios pacientes con tuberculosis internados en Hospital Pasteur en 2015 (n = 24)

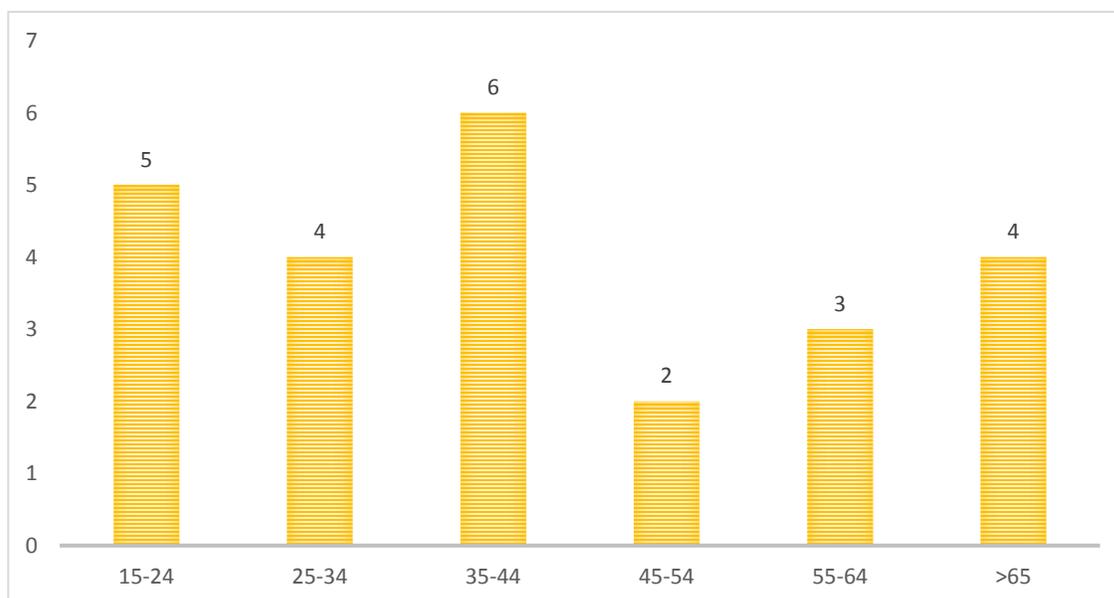
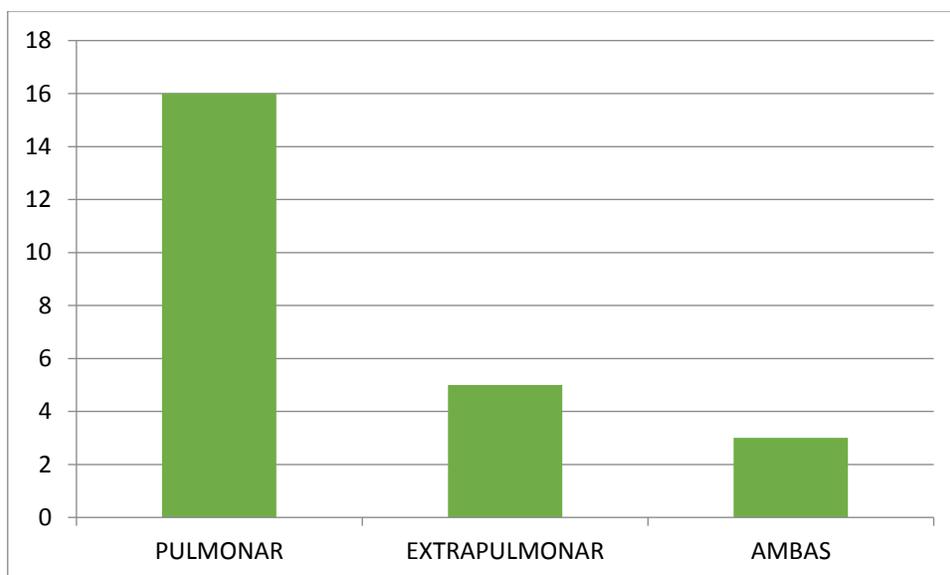


Tabla 2 – Distribución por sexo pacientes con tuberculosis internados en Hospital Pasteur en 2015 (n = 24)

Género	Recuento		%
	F	M	
	7	17	29,16%
			70,84%
Total	24		100,0%

La forma de presentación de la tuberculosis en los pacientes internados en el hospital se representa en la gráfica 7.

Gráfica 7 – Forma de presentación de la tuberculosis en pacientes internados en Hospital Pasteur en 2015 (n = 24)



En cuanto al análisis de la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad, en esta población encontramos que 5/24 (FR = 0,208) tenían diagnóstico de VIH; 9/24 (FR = 0,375) tenían consumo de alcohol en rango tóxico (mayor a 1gr etanol/kg/día), 1/24 (FR = 0,042) tenía asociado una hepatitis B crónica, 2/24 pacientes (FR = 0.083) tenían un consumo prolongado de prednisona, y finalmente 5/24 (FR = 0,208) eran consumidores de dos o más sustancias ilegales. No se encontraron pacientes internados con presencia de cirrosis hepática ni hepatitis C.

Se registró 1 caso de hepatotoxicidad por el tratamiento antituberculoso en el grupo analizado (FR = 0.042).

Se trata de una paciente de sexo femenino de 23 años, procedente de la zona rural de Toledo, Canelones. Se destaca que se encontraba en tratamiento por lupus eritematoso sistémico desde hacía más de un año con prednisona 40mg/día. Se presentó como una tuberculosis meníngea. En cuanto a su diagnóstico de hepatotoxicidad, presentó un patrón colestásico (según criterios de CIOMS) moderado en su severidad (según criterios de Aithal). Se suspendió el tratamiento antituberculoso con mejoría del perfil hepático a las 72 hs, instalando el tratamiento alternativo posteriormente. Presentó buena evolución, con perfil hepático normal al alta.

CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVA

Se asiste a un incremento en la incidencia de tuberculosis en el Uruguay para el año 2015. Durante el 2014 la incidencia fue de 24.7 casos cada 100.000 habitantes. ⁽⁷⁾ Teniendo en cuenta que en el último censo nacional la población mayor de 15 años de Uruguay era de 2.703.347 habitantes ⁽¹⁷⁾, la incidencia de tuberculosis fue de 31,7 casos cada 100.000 habitantes.

De la población general diagnosticada con tuberculosis se observó que el mayor porcentaje de casos se encuentra entre los 25- 44 años de vida (43,29%), presentando valores similares en el resto de los rangos etarios, a excepción de los pacientes mayores de 65 años, donde se observa una leve disminución.

En cuanto al sexo predomina en los varones aproximadamente 2:1 (68,03 % vs 31,97 % respectivamente).

Es importante destacar que el grupo con mayor incidencia corresponde a la franja poblacional laboralmente más activa de la sociedad, lo que genera costos perdidos por ausentismo laboral, a lo que se suma los costos sanitarios por días de internación. A su vez, esta franja presenta un gran número de contactos, lo que supondría un potencial aumento de la incidencia, con todo lo que esto conlleva.

Por otra parte, se evidencia que Montevideo es el departamento que abarca más de la mitad de los casos de tuberculosis, lo cual es consistente con el hecho de que es el departamento con mayor densidad demográfica del país, que presenta un anillo de suburbanidad y también condiciones socioeconómicas favorables para el desarrollo de esta enfermedad. Le siguen Canelones y Maldonado, siendo este hecho también remarcable, ya que estos tres departamentos son los mismos tres que poseen el mayor número de habitantes según el último censo nacional. ⁽¹⁷⁾

Esto lleva a plantear la necesidad de buscar estrategias de diagnóstico precoz diferenciado, debiéndose instrumentar planes más intensos en las zonas antes mencionadas.

En cuanto a la forma de presentación, sigue predominando la pulmonar, por lo que es fundamental tener la sospecha clínica de esta afección en toda persona que consulte con síntomas de la esfera respiratoria, para estar atentos a su despistaje.

Se detecta un alto número de casos en pacientes VIH positivos (15,8%), lo que los coloca en estadio SIDA de su enfermedad de base, llamando la atención que sólo el 55,8 % de los mismos se encontraban recibiendo tratamiento antirretroviral.

Esto demuestra una falencia en el sistema de salud, ya sea por la no detección de los casos de VIH o el no tratamiento de los casos diagnosticados; sin duda son múltiples las situaciones que llevan a ésto (condición socio-económica de este grupo poblacional, falta de adherencia a los tratamientos, etc), pero es uno de los puntos donde se debe seguir insistiendo en políticas de salud.

Nuevamente, el mayor porcentaje de VIH positivo se encuentra en los pacientes de 35 a 44 años, superponiéndose con la franja etaria de pacientes con diagnóstico positivo de tuberculosis, anteriormente mencionados.

La forma de presentación pulmonar es también la más frecuente y estadísticamente significativa en este grupo cuando se la compara con los pacientes sin VIH, lo que lleva a intensificar su diagnóstico en este grupo poblacional, sabiendo además de la posibilidad de coexistencia de agentes patógenos en los mismos; la tuberculosis debe buscarse siempre.

Otro grupo de personas con alto impacto de tuberculosis son los privados de libertad (10,8 %), existiendo un grupo menor con diagnóstico de VIH (FR = 0,0967). Debemos destacar que en ambos grupos se hace fundamental la detección de tuberculosis latente, por tratarse de poblaciones de alto riesgo y “cerradas”; por lo que frente a la no existencia de PPD se podría plantear el uso de Quantiferón, ya que los costos económicos y sanitarios de tener la enfermedad son mayores a los costos del estudio.

El análisis de los pacientes internados en el Hospital Pasteur ($24/857 = 2,8\%$) muestra un comportamiento similar a la población general con tuberculosis, predominando el sexo masculino (FR: 0,71), en la franja etaria entre los 35 a 44 años (FR: 0,25) y con forma de presentación pulmonar (FR: 0.66).

Por tratarse de una población internada la prevalencia de pacientes con VIH y tuberculosis es mayor (FR 0.21), lo que tiene implicancias con la severidad de ambas patologías y condiciones socio-económicas de los pacientes.

Solo 1/24 de los pacientes presentó hepatotoxicidad, destacando que el mismo contaba con un consumo diario de prednisona durante el último año y presentó una buena evolución con el cambio al tratamiento alternativo. Nuevamente estamos frente a un grupo de población susceptible para el desarrollo de tuberculosis donde se deben instrumentar estrategias de diagnóstico precoz en forma inmediata.

En suma:

- Incremento de la incidencia de tuberculosis en el año 2015 en población masculina y activa, reconociéndose tres departamentos de alto impacto.
- Alta asociación VIH/SIDA con tuberculosis y sobre todo pacientes sin tratamiento específico.
- Forma de presentación clínica predominante: pulmonar, debe mantenerse alta sospecha clínica para su diagnóstico.
- Sin métodos actuales de detección de tuberculosis latente (carencia nacional de PPD).
- Falta una base de datos nacional unificada y a tiempo real, que permita conocer datos más allá de los presentados tanto por la Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa como por nosotros.
- La búsqueda de hepatotoxicidad solo fue posible en 1/24 pacientes, lo que impide sacar conclusiones genéricas.

Proponemos:

- Crear base de datos nacional informatizada.
- Establecer nuevas y diferentes estrategias nacionales de detección.
- Contar con una herramienta para diagnóstico precoz en grupos poblacionales de riesgo (VIH, PPL, inmunosuprimidos).
- Continuar con la búsqueda de hepatotoxicidad para conocer la situación nacional en futuros trabajos de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez De Marco J. Definición y patogenia. [citado el 31 de Mayo de 2016] Disponible en: <http://www.chlaep.org.uy/descargas/publicaciones/definicion-y-patogenia.pdf>
2. Rodriguez De Marco J. Epidemiología. [citado el 31 de Mayo de 2016] Disponible en: <http://www.chlaep.org.uy/descargas/publicaciones/epidemiologia.pdf>
3. Rodríguez De Marco J. Evolución en el Uruguay. [citado el 31 de Mayo de 2016] Disponible en: <http://www.chlaep.org.uy/descargas/publicaciones/evolucion-en-el-uruguay.pdf>
4. Rodríguez De Marco J. Jornada regional de actualizaciones programáticas. [citado el 31 de Mayo de 2016] Disponible en: http://www.infectologia.edu.uy/images/stories/pdf/4_guias_clinicas/tb/actualizacion_tuberculosis_2011_uy.pdf
5. Beige J, Lokies T, Schaberg U, Finckh M, Fischer H, Mauch H et al. Evaluation of a Mycobacterium tuberculosis PCR Assay. J.Clin Microbiology. 1995; 1: 90 – 95
6. Arias Guillén A. Avances en el diagnóstico de la infección tuberculosa. Arch Bronconeumol 2011; 47: 521-30 DOI: 10.1016/j.arbres. 2011.06.018
7. Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y enfermedades prevalentes. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis: informe epidemiológico año 2014 [citado el 6 de Octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.chlaep.org.uy/descargas/programas-control-tuberculosis/estadisticas/2014-cifras-definitivas.pdf>
8. Tejada Cifuentes F. Hepatotoxicidad por Fármacos. Rev Clínica Med Fam. 2010; (3):177–91. Disponible en: <http://www.revclinmedfam.com/PDFs/006f52e9102a8d3be2fe5614f42ba989.pdf>

9. Suk KT, Kim DJ. Drug-induced liver injury: present and future. *Clin Mol Hepatol*. 2012; 18 (3): 249–57. DOI: 10.3350/cmh.2012.18.3.249
10. Servin- Caamaño AI, Alexanderson- Rosas EG. Toxicidad hepática inducida por fármacos y herbolaria. *Rev Med Hosp Gen Méx* 2012;75(4):230–7.
11. Robles M, Andrade RJ. Hepatotoxicidad por antibióticos: actualización en 2008. *Rev Esp Quimioter*. 2008;21(4):224–33.
12. Chilo Nuñez H. El citocromo P450 y su rol en la hepatotoxicidad inducida por las drogas. *Enf. Ap Dig*. 1999. Disponible en:
<http://s3.amazonaws.com/lcp/sallomara/myfiles/citocromoP450.pdf>
13. Padda MS, Sanchez M, Akhtar AJ, Boyer JL. Drug-induced cholestasis. *Hepatology*. 2011; 53 (4): 1377-87. DOI: 10.1002/hep.24229
14. Lozano-Lanagrán M, Robles M, Lucena MI, Andrade RJ. Hepatotoxicity in 2011: advancing resolutely. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2011;103(9):472–9.
15. Encinas A, Pulido L, Fernández M, Cano JM. Formación continuada del médico práctico: Factores asociados a la hepatotoxicidad por fármacos. *Rev Elsevier*.2009;390–4
16. Metushi I, Uetrecht J, Phillips E. Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity: then and now. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 81 (6): 1030-6 DOI: 10.1111/bcp.12885.
17. Instituto Nacional de Estadística. 6to Censo Nacional de Personas. Año 2011. [citado el 6 de Octubre de 2016] Disponible en:
<http://www3.ine.gub.uy:82/Anda4/index.php/catalog/243/export>

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Comisión Honoraria de la Lucha Antituberculosa, en particular a la Dra. Mariela Contreras, Sra. Raquel Moran y Sra. Dora Viña, por su tiempo, disposición y apoyo a este trabajo. En igual medida, agradecen al Departamento de Registros Médicos del Hospital Pasteur por facilitar la búsqueda de las historias clínicas.

ANEXO 1

Escala Council for the International Organization of Medical Sciences / Roussel Uclaf Causality Assessment Method, para la evaluación de la causalidad fármaco/hepatitis tóxica.

Parámetro	Puntuación	
1. Cronología		
Relación temporal desde la ingesta hasta la aparición del cuadro clínico	+1 → +2	
Desde la retirada del fármaco hasta la aparición	+1 → 0	
Curso de la reacción (normalización tras retirada)	-2 → +3	
2. Otros factores de riesgo		
Edad	+1 → 0	
Alcohol	+1 → 0	
Embarazo	+1 → 0	
3. Medicación concomitante		-3 → 0
4. Otras causas no farmacológicas (otras patologías, hepatitis virales, autoinmunes, infecciones, enfermedades genéticas, insuficiencia, tumores, etc.)		-3 → +2
5. Existencia de casos descritos en la bibliografía		0 → 2
6. Respuesta frente a una nueva exposición		-2 → +3

ANEXO 2

Escala de clasificación de la gravedad (Aithal et al., Clin Pharmacol Ther 2011)

Categoría	Gravedad	Definición
1	Leve	Elevación de los niveles séricos de ALT / FA cumpliendo criterios de DILI, pero la bilirrubina total sérica < 2 x LSN
2	Moderado	Elevación de los niveles séricos de ALT / FA cumpliendo criterios de DILI, y la bilirrubina total sérica \geq 2 x LSN, ó hepatitis sintomática
3	Grave/Severo	Elevación de los niveles séricos de ALT / FA cumpliendo criterios de DILI y concentración de bilirrubina total \geq 2 x LSN y uno de los siguientes: Internacional Normalized Ratio \geq 1.5 Ascitis y/o encefalopatía , duración de la enfermedad < 26 semanas, y en ausencia de cirrosis hepática subyacente Fallo de otro órgano probablemente atribuido al evento de DILI (i.e. renal, pulmonar)
4	Fatal o Transplante	Muerte o transplante hepático durante el evento de DILI

ALT: alaninoaminotransferasa, FA: Fosfatasa alcalina, LSN: Limite superior de Normalidad, DILI: del inglés *Drug Induced Liver Injury*.