

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

ALTERACION DE PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA CON EL USO  
DE AGENTES ANTITUBERCULOSOS

Estudio transversal realizado en 53 pacientes tratados en el Hospital Infantil de  
Infectología y Rehabilitación en los meses de febrero - mayo de 1995.

TESIS

*Presentada a la Honorable Junta Directiva de la  
Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala.*

POR

**CESAR IVAN GONZALEZ BARRIOS**

*En el acto de investidura de:*

**MEDICO Y CIRUJANO**

Guatemala, junio de 1995

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

R

**MINISTERIO DE SALUD PUBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL  
HOSPITAL INFANTIL DE INFECTOLOGIA Y REHABILITACION**

9a. Avenida 7-01 Zona 11, Teléfonos: 723532 - 722270  
Ciudad de Guatemala, C. A.

05  
T (7333)  
C. 3

Ot. 107-95  
RefCABA/acgl

Guatemala, 9 de junio de 1995

Doctor  
Edgar De León Barillas  
Director de la Unidad de Tesis  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala

Doctor De León:

Por medio de la presente, el suscrito Director Ejecutivo del Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación, hace constar que el estudiante de esa Facultad CESAR IVAN GONZALEZ BARRIOS, con carnet No. 8912898 realizó su tesis "ALTERACION DE PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA CON EL USO DE AGENTES ANTITUBERCULOSOS", para optar al título de Médico y Cirujano, en este centro asistencial, bajo las normas del Programa Académico /Docente Asistencial de Enfermedades Infecciosas Pediátricas Integrado del HIIR/HR.

El mencionado estudiante cumplió con los requisitos exigidos por esta institución, por lo cual esta Dirección ha reconocido el trabajo efectuado.

Atentamente

DR. CARLOS A. RIOS ALVAREZ  
DIRECTOR EJECUTIVO H.I.I.R.  
COORDINADOR ACADEMICO DOCENTE  
PROGRAMA ENFERMEADES INFECCIOSAS  
PEDIATRICAS HR/HIIR.





FORMA C

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

Guatemala, 5 de junio de 1995  
DP-091-95

Director Unidad de Tesis  
Centro de Investigaciones de las  
Ciencias de la Salud - Unidad de Tesis

Se informa que el: BACHILLER EN CIENCIAS Y LETRAS CESAR IVAN GONZALEZ  
Título o diploma de diversificado, Nombres y ape-

BARRIOS

89-12898


Carnet No. \_\_\_\_\_

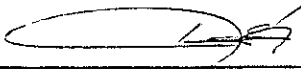
datos completos

Se ha presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado:  
ALTERACION DE PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA CON EL USO DE

AGENTES ANTITUBERCULOSOS

cuyo autor, asesor(es) y revisor nos responsabilizamos de los conceptos metodología, confiabilidad y validez de los resultados, pertinencia de las conclusiones y recomendaciones, así como la calidad técnica y científica del mismo, por lo que firmamos conformes:

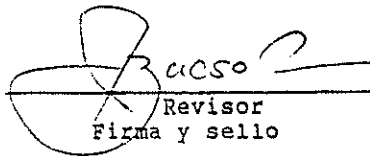
  
Firma del estudiante



Asesor  
Firma y sello personal

DR. JUAN ANTONIO GONZALEZ  
MEDICO Y CIRUJANO  
COLEGIADO 5664

DR. ALBERTO RIBERO LAZ  
MEDICO Y CIRUJANO  
COL. 2145

  
Revisor  
Firma y sello

Registro Personal 11048

COLEGIADO 2,943

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
DE LA  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FORMA D

HACE CONSTAR QUE:

1 (La) Bachiller: CESAR IVAN GONZALEZ BARRIOS

arnet Universitario No. 89-12898

a presentado para su Examen General Publico, previo a optar al

itulo de Médico y Cirujano, el trabajo de Tesis titulado:

ALTERACION DE PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA CON EL USO DE AGENTES

ANTI-TUBERCULOSOS

trabajo asesorado por: DR. PABLO ANTONIO PACHECO SOLIS


revisado por: DR. JAIME ALBERTO BUESO

quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite,  
firma y sella la presente

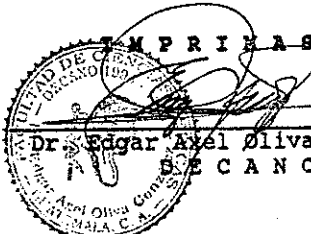
ORDEN DE IMPRESION:

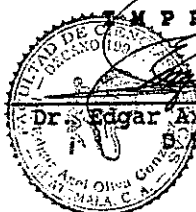
Guatemala, 5 de junio de 1995

DR. EDGAR DE LEON BARRILLAS  
por Unidad de Tesis

  
DR. RADA CASTILLO RODAS  
DIRECTOR  
CENTRO DE INVESTIGACIONES  
DE LAS CIENCIAS DE LA SALUD

IMPRESION:

  
Dr. Edgar Axel Oliva Gonzalez  
DECANO



## INDICE

CONTENIDO	PAGINA
I. INTRODUCCION	1
II. DEFINICION DEL PROBLEMA	2
III. JUSTIFICACION	3
IV. OBJETIVOS	4
V. REVISION BIBLIOGRAFICA	5
VI. METODOLOGIA	14
VII. PRESENTACION DE LOS RESULTADOS	20
VIII. ANALISIS DE RESULTADOS	25
IX. CONCLUSIONES	26
X. RECOMENDACIONES	27
XI. RESUMEN	28
XII. BIBLIOGRAFIA	29
XIII. ANEXOS	31

## I INTRODUCCION

La tuberculosis no es una enfermedad derrotada, es una enfermedad que afecta a un buen número de personas en Guatemala, por ser un país en desarrollo y debido a las malas condiciones de vida, mala nutrición, hacinamiento, etc son condicionantes para la adquisición de la enfermedad.

Actualmente la tuberculosis es tratada con isoniazida, rifampicina, pirazinamida; en un periodo de 6 - 9 meses, pudiendose con esto controlar la enfermedad, teniendo aún un margen no limitado por la resistencia bacteriana. Sin embargo se ha reportado toxicidad hepática con el uso de estos agentes antituberculosos en el grupo pediátrico.

Se decidió realizar el presente estudio para evaluar la función hepática por medio de pruebas sanguíneas de función hepática en los pacientes tratados por tuberculosis con dos o más medicamentos. Se tomo la totalidad de pacientes tratados en 1 de febrero al 1 de mayo de 1995 y que cumplieron los criterios de inclusión que se describiran posteriormente.

Se elaboró una boleta recolectora de datos, la cual alcanzó su objetivo al evaluar la función hepática, y relacionar la presencia de toxicidad hepática con edad, sexo, número de drogas y tiempo de administración.

Entre otros resultados se concluyó que el 75.5% de los pacientes estudiados presentaban una o más pruebas de función hepática alterada; el 60 % de los pacientes con afección hepática no presento ningún síntoma que sugiera este problema.

Este estudio es importante, pues actualmente en el Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación se tratan aproximadamente 468 pacientes por año, sin que estos tengan una evaluación de la función hepática.

## II. DEFINICION DEL PROBLEMA.

La tuberculosis es la enfermedad infecciosa más frecuente en humanos. su prevalencia mundial es de 30 millones e incidencia anual de 10 millones de casos nuevos. Esta ligada a factores socio-económicos y culturales, los que constituyen fuente de infección constante. Tiene alta morbilidad-mortalidad en países atrasados como Guatemala, donde en 1988 se reportaron un total de 1.126 casos bacilíferos nuevos y se trataron 4.246 casos. ( 1.2 ) En el Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación fueron tratados 368 pacientes en 1994 los cuales fueron sometidos a un tratamiento promedio de 6 meses sin haberse medido la frecuencia de toxicidad hepática. ( 4.5.6 )

En las últimas 4 décadas, los agentes antituberculosos más usados son: isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol; generalmente son administrados en un periodo de 6 - 9 meses, siendo reportada la hepatotoxicidad en tres de ellos ( Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida ). ( 3,6,7 ) Existen razones para afirmar que este régimen de tratamiento es eficaz para la cura de la tuberculosis, pero se sabe relativamente poco de la toxicidad que producen estos medicamentos en niños (5,6,7,8,9). Se ha reportado varios casos de hepatotoxicidad severa en niños, tratados con régimen de isoniazida-rifampicina-pirazinamida. Esta podría evitarse si se detectan los síntomas-prodrómicos de intoxicación hepática y se controla la función hepática por medio de laboratorios de gabinete entre ellos bilirrubinas, transaminasas y fosfatasa alcalina. ( 11,12,13 )

### III. JUSTIFICACION

La importancia de realizar el estudio en el Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación, se debe a que es uno de los lugares donde más son utilizados los agentes antituberculosos, principalmente en el Dispensario Antituberculoso, siendo los más usados (Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida). Los que provocan una serie de efectos adversos, entre ellos toxicidad hepática. Los fármacos administrados durante periodos prolongados (6-9 meses), sin que se tenga una evaluación de función hepática, presentándose en algunos de estos pacientes signos y síntomas de toxicidad hepática. Este riesgo puede disminuirse con una evaluación cuidadosa mensual de los pacientes que reciben estos fármacos, con el objeto de detectar síntomas prodrómicos de disfunción hepática (orexia, malestar general, fatiga, náusea, ictericia) y corroborarlos con laboratorios de gabinete, como lo son las pruebas de función hepática (4,5).

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central



#### IV. OBJETIVOS

##### GENERAL

-Evaluación de la función hepática en niños tuberculosos tratados con Isoniazida , Rifampicina Pirazinamida en el Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación durante los meses de febrero mayo de 1.995.

##### ESPECIFICOS

- Detectar los síntomas tempranos que se relacionen con alteración de las pruebas de función hepática
- Determinar proporción y porcentaje de pacientes que desarrollan hepatotoxicidad.
- Correlacionar la presencia de Toxicidad hepática con edad , sexo , número de drogas y tiempo administración.

## V. REVISION BIBLIOGRAFICA

## TUBERCULOSIS

## HISTORIA NATURAL DE LA TUBERCULOSIS.

La primera vez que un bacilo de Koch llega a un pulmón virgen, el bacilo tuberculoso es arrastrado por la corriente aérea hasta las partes más periféricas del parénquima, alcanzando generalmente las regiones subpleurales. La primera infección se produce en cualquier segmento al azar, afectando con mayor frecuencia los tercios medios de los pulmones. De regla la transmisión se lleva a cabo cuando una persona inhala uno o más bacilos contenidos en el núcleo de una gotita de Pflüger, que es el material infectante, que un tuberculoso bacilífero nebuliza a su alrededor al toser, hablar, reír, gritar, cantar o estornudar. En los lugares en que no se pasteuriza la leche de vaca, la puerta de entrada es orodigestiva para el *Mycobacterium bovis*, siendo significativa, penetrando estos a través del tejido linfático de la orofaringe o de la mucosa intestinal, determinando en un complejo primario extrapulmonar. ( 1,2, 21, 22)

La llegada del bacilo de Koch a los alveolos produce una inflamación inespecífica, inicialmente de grado mínimo, caracterizada por hiperemia, edema e infiltración a base de polimorfo nucleares. A las 48 horas ocurre respuesta monocitaria, constituida por los macrófagos los cuales fagocitan al germen, las micobacterias se multiplican libremente dentro de los macrófagos, pudiendo llegar a destruirlos, liberándose en el medio extracelular, algunos son transportados por la circulación linfática o dentro de los macrófagos hacia los ganglios hiliares y del mediastino; desde allí se vacían hacia la sangre venosa y se diseminan por todo el organismo. ( 14,21,22)

Actualmente se acepta que durante la primera infección se produce siempre una bacteremia silenciosa, mediante la cual se siembra con diversa fortuna por todo el cuerpo el bacilo tuberculoso, asentándose con preferencia donde se encuentra el sistema retículo endotelial abundante. La posibilidad de que se establezca en uno u otro órgano parece depender, en gran medida, de la tensión parcial de oxígeno. Así se explicaría el desarrollo de tuberculosis en órgano que tiene la tensión parcial de oxígeno más elevada del organismo que es el pulmón. ( 2, 14)

En lo que respecta al modo de adquisición de la enfermedad se ha reportado que en un 96% de las veces es a través de la inhalación de las partículas y que en el 4% restante es a través de otras vías como tracto gastrointestinal, piel, etc.

La primera infección con el bacilo tuberculoso generalmente tiene lugar en la edad infantil y casi siempre se asienta en los pulmones. Durante las primeras semanas después de la llegada de los microorganismos, no hay evidencias clínicas ni radiológicas de que haya producido cambio alguno. En realidad, la mayoría de veces, sólo nos enteramos de este crucial evento porque entre las 2 y 10 semanas después de ocurrida la infección, la reacción a la tuberculina se hace positiva. ( 14,22)

La primoinfección o enfermedad primaria es más común verla en la población pediátrica, esta puede cursar asintomática con viraje tuberculínico y ser capaz de originar manifestaciones clínicas en el paciente, y ello dependerá de la cantidad de inoculación al inicio de la infección. ( 21)

La tuberculosis aún no es una enfermedad derrotada, principalmente en los países en vías del desarrollo ya que las malas condiciones de vida, el hacinamiento y la mala nutrición contribuyen a ello. Es necesario hacer mención que cuando un individuo es infectado por el bacilo tuberculoso, tiene un 10% de que su organismo controle la infección y que continúe como sano infectado. (21)

#### ETIOLOGIA.

El género *Mycobacterium* actualmente se clasifica en el orden de los actinomicetos y en la familia de las micobacterias. El *Mycobacterium tuberculosis* es un bacilo delgado, ligeramente curvado, de 1-4 micrones de longitud media, que se tiñe de forma irregular, dando un aspecto de cuentas de rosario. Posee la pared celular más compleja de todas las bacterias conocidas, que le da ciertas propiedades, la alcohol-acido resistencia, porque son ricas en lípidos, y en proteínas. Posee propiedades biológicas como lo son: es un parásito estricto, no tiene toxicidad primaria, aerobio, de multiplicación lenta, virulencia variable, tiene muchos antígenos y el daño depende de respuestas del huésped. (1, 2, 14, 21, 22)

#### EPIDEMIOLOGIA.

La mayor susceptibilidad se da en la lactancia y los primeros cuatro años de vida se ha estimado cuando menos el 35% de casos infectados, es probable que la dosis infecciosa para lactantes sea menor de 10 microorganismos. Antes de la quimioterapia había número igual de afectados en cuanto al sexo, en la actualidad el índice de casos y el de la mortalidad es mayor en países subdesarrollados, entre varones de edad avanzada. La nutrición es una condición que disminuye la resistencia de la tuberculosis en relación a factores socioeconómicos ya que la enfermedad es inversamente proporcional al grado de nutrición. Durante los años 1990-1992 se confirmaron por la Dirección General de Servicios de Salud 5,538 casos de tuberculosis pulmonar por 100,000 habitantes y de 0-4 años 265 x 100,000 habitantes. (1, 2, 21)

#### CLASIFICACION. (21)

La tuberculosis infantil se puede clasificar en cuatro tipos principales:

- 1.- Tuberculosis inaparente. Es la que se presenta en un niño menor de 4 años, que no habiendo sido vacunado con BCG tiene PPD positivo, sin manifestaciones clínicas o radiológicas demostrables.
- 2.- Complejo Primario Simple. Es lo que hemos considerado de preferencia hasta ahora.
- 3.- Primoinfección progresiva. Incluye tanto la progresión del foco primario como sus diseminaciones linfohematogénicas precoces.
- 4.- Tuberculosis secundarias o de tipo adulto. comprende todas las formas pulmonares como las extrapulmonares.

#### CUADRO CLINICO.

La primoinfección, al momento de la conversión tuberculínica, puede determinar algunas manifestaciones sistémicas inespecíficas, como febrículas, pérdida del apetito, irritabilidad, desinterés en los juegos, aplanamiento de la curva pondero-estatural y variable compromiso del estado general, fácilmente atribuibles a una infección viral. También puede aparecer eritema nodoso y

terato-conjuntivitis flictenular, que actualmente son más frecuentemente causadas por otras enfermedades. En algunos niños la sintomatología es más significativa, incluyendo fiebre elevada, baja peso, tos y expectoración de variable intensidad y, más raramente, hemoptisis. Pueden ocurrir síntomas adicionales secundarios a la afectación masiva de los ganglios linfáticos que es característica de la infección primaria, por ejemplo, compresión, obstrucción o erosión de las estructuras mediastínicas por los ganglios linfáticos aumentados de tamaño. Los síntomas pulmonares secundarios al aumento de tamaño de los ganglios paratraqueales y peribronquiales consisten en tos corriente, estridor y sibilancias. ( 1, 2, 14, 21, 22)

#### DIAGNOSTICO. ( 21)

El diagnóstico de la primoinfección en el niño se hace en base de :  
 Antecedentes de exposición a casos contagiosos.  
 Conversión tuberculínica ( PPD).  
 Manifestaciones sistémicas inespecíficas. (fiebre).  
 Síntomas respiratorios ( tos, expectoración )  
 Radiología: complejo primario.  
 Bacteriología positiva ( baciloscopias y cultivos).

En este momento hacemos una radiografía de tórax, ésta puede resultar normal o bien mostrar una de los componentes del llamado complejo primario. Clásicamente éste consiste en una lesión renquinmota, que adopta la forma de un pequeño infiltrado de tipo neumónico o bronconeumónico, que constituye el foco primario, siendo recomendable pedir siempre una radiografía lateral, además de la pósterio-anterior, para la mejor visualización de las adenopatías del mediastino.

El diagnóstico de la tuberculosis descansa en tres pilares de diferente importancia clínica: la bacteriológica, la radiológica y la reacción a la tuberculina o PPD.

El diagnóstico actual de la tuberculosis se basa esencialmente en las mismas técnicas bacteriológicas que nos enseñó Koch hace más de cien años, pero ahora las nuevas técnicas diagnósticas de la tuberculosis son: Métodos de cultivo radiométrico ( BACTEC), métodos químicos, detección de ácidos nucleicos, determinación de antígenos bacterianos, métodos de recombinación de los ácidos nucleicos y nuevas reacciones cutáneas.

#### FRARMACOS ANTITUBERCULOSOS.

Los fármacos usados en el tratamiento de la tuberculosis pueden dividirse en dos categorías principales, los de primera línea combinan el máximo nivel de eficacia con un grado aceptable de toxicidad; éstos incluyen: Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol y Estreptomicina. La administración de éstos medicamentos se debe dar durante seis a nueve meses, considerando un tratamiento efectivo para todas las formas de enfermedad causadas por cepas sensibles al medicamento. ( 4,5,6 )

**ISONIAZIDA:**

La isoniazida todavía se considera como el fármaco primario para la quimioterapia de la tuberculosis. Es el más barato y con mejor absorción por la vía oral, y en el cual se tiene datos por investigadores que desarrolla hepatotoxicidad. (3,4,5)

**Historia:**

El descubrimiento de la isoniazida fué algo fortuito, en 1945, Chorine informó la acción tuberculostática de la nicotinamida. El examen de los compuestos relacionados con ella reveló actividad tuberculostática de muchos derivados de la piridina; entre ellos se encontraban 1 congeneres del ácido nicotínico. Como se sabía que las tiosemicarbazonas inhibían el crecimiento de la tuberculosis, se sintetizó, y el material inicial para ésta síntesis fué el ester del ácido isonicotínico; el primer intermediario fué la isonicotinilhidrazida (isoniazida). (3,4,5,6)

El derivado isopropil de isoniazida, iproniazid (1-isonicotinil-2-isopropilhidrazida), también inhibe la multiplicación del bacilo tuberculoso.

**Actividad Antibacteriana:**

La isoniazida, es bacteriostática para los bacilos en reposo, pero bactericida para los bacilos en división. La concentración tuberculostática mínima es de: 0.025 a 0.05 g/ml. El fármaco tiene una selectividad notable por las micobacterias. Los mutantes resistentes se encuentran entre las poblaciones de micobacterias sensibles con una frecuencia aproximada de 1 en 10<sup>-7</sup>. (3,4,5,6)

**Mecanismo de Acción:**

Aunque el mecanismo de acción de la isoniazida se desconoce, se han propuesto varias hipótesis; éstas incluyen: efectos sobre lípidos, biosíntesis de ácidos nucleicos y glucólisis. Siendo la más aceptada hasta el momento la inhibición de la síntesis del ácido micólico y algunos componentes importantes de la pared de la bacteria. (5,6)

**Absorción, Distribución y Excreción**

Se absorbe con facilidad, por las vías oral o parenteral, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 3 a 5 g/ml, de una a dos horas después de la ingestión de la dosis. Se difunde fácilmente hacia todos los líquidos y células corporales, siendo detectado en cantidades significativas en los líquidos pleural, ascítico, LCR y material caseoso. Se excreta por la orina en un 75 a 90%, en mayor parte como metabolitos de la acetilación enzimática (acetilisoniazida) e hidrólisis enzimática (ácido isonicotínico).

**Efectos Adversos:**

Los efectos adversos que produce la isoniazida sobre el hígado se pueden demostrar clínicamente bioquímicamente e histológicamente, siendo casi indistinguible de una hepatitis viral. (11,14)

Muchos efectos se han observado con el uso de la isoniazida, pero la hepatotoxicidad es el mas importante, ya que se han reportado muchos casos de daño hepático severo, reportando necrosis hepática tóxica y una alteración enzimática del hígado. ( 15,16,17 )

Es importante recordar y señalar a todo el personal pediátrico y médico el uso del medicamento, ya que es prescrito extensamente en el grupo pediátrico; sin evaluar los beneficios y riesgos que conlleva el uso de este medicamento. ( 11,13,15,16 ).

El proceso patológico característico es la formación de puentes y la necrosis multilobular (17,18). Se han formulado dos tipos o categorías del daño hepático producido por la isoniazida, siendo descrito en niños y adolescentes una hepatitis subclínica ( anictérica) y otra con daño hepatocelular ( elevación de pruebas hepáticas). Los mecanismos responsables del daño hepático no estan bien dilucidados, aunque se sabe que se debe a uno de sus metabolitos, siendo este la acetilhidralazina. (4,5,11,14) Primeramente la droga es acetilada e hidrolizada a acetilhidrazina y ácido isonicónico, recientemente se encontró que la acetilhidrazina es oxidada por el sistema p-450 en un potente intermediario acetilado, el cual produce una necrosis hepática. El grado de acetilación esta bajo control genético, siendo más facil tener daño hepático en las personas que son acetiladores lentos (7,9,11). Se han identificado muchos factores de riesgo entre ellos el sexo femenino, altas dosis de isoniazida, el uso conjunto con otros medicamentos como rifampicina y pirazinamida, así como anestesia. (15,16,17,19 ).

El uso conjunto con rifampicina con isoniazida induce mas rápidamente el desarrollo de una hepatitis tóxica, alcanzandose un 10 - 20 % de ocurrencia. (18,19 ).

Seguimiento:

Debe hacerse una cuidadosa evaluación mensual de los enfermos que reciben este fármaco con el objeto de detectar síntomas prodrómicos de hepatitis ( anorexia , malestar, fatiga, náuseas e ictericia), la mayor parte de los casos de hepatitis se producen en 6 - 30 días de iniciando el tratamiento, produciendo una alteración de las transaminasas, bilirrubinas y la fosfatasa alcalina.( 12,14,15)

#### RIFAMPICINA

La rifampicina constituye un grupo de antibioticos macrocíclicos complejos, de estructura similar, es un potente antituberculoso y un antibiótico usado para otras bacterias, clamidias y virus. (8,9,10 ). Es un derivado del estreptomices mediterranei.

La rifampicina es soluble en solventes orgánicos y en agua en ph ácido.

Actividad Antibacteriana.

La rifampicina inhibe el crecimiento de la mayoría de las bacterias gram-positivas y gram-negativas, bacterias entéricas, micobacterias, clamidias y poxivirus. (4,5,6). Concentraciones de 0.005 a 0.2 g/ml de rifampicina inhiben el crecimiento de M. tuberculosis in vitro.

### Resistencia Bacteriana.

Los microorganismos, incluyendo las micobacterias pueden desarrollar una rápida resistencia a rifampicina, como un proceso en un paso, siendo resistentes una de cada 10 a 10 bacilos tuberculosos. (5,6,7,13)

### Mecanismo de Acción.

Inhibe la ARN polimerasa ADN dependiente de las micobacterias y otros microorganismos, llevando a la supresión de la iniciación de la formación de las cadenas en la síntesis de ARN, siendo bactericida para los microorganismos intracelulares y extracelulares.

### Absorción, distribución y excreción.

La administración de Rifampicina oral es bien absorbida luego de una dosis de 600 mgs., produce un concentración plasmática máxima en dos a cuatro horas. Después de su absorción en el tracto gastrointestinal la Rifampicina se elimina con rapidez, entra en la circulación enterohepática sufriendo una desacetilación progresiva, de modo tal que seis horas después de su ingesta casi todo el antibiótico se encuentra en la bilis siendo excretada en ella en un 43%, y un 30-40% en la orina. Penetra bien todos los tejidos llegando a niveles terapéuticos en pulmón, secreciones bronquiales, LCR, pleura, hígado, orina y bilis. El medicamento le da a muchas secreciones un color anaranjado.

### Efectos Adversos:

Muchos son los efectos indeseables, y todos los médicos deben evaluar los riesgos en el uso de este medicamento: el órgano blanco es el hígado, produciendo una inhibición de la conjugación de bilirrubina, así como de su transporte produciendo daño hepático. (7,11,16,17)

La Rifampicina, causa daño al hígado y frecuentemente produce muchos efectos adversos, éstos aumentan en pacientes que son inactivadores lentos de la droga, más aún que toman conjuntamente con Isoniazida, el problema más notable es el desarrollo de ictericia, muchos factores han sido identificados y entre ellos el sexo masculino, el uso conjunto de isoniazida a altas dosis (9,15,16,17). Se sabe que la rifampicina es un potente inductor enzimático del hígado, y en los acetiladores rápidos de isoniazida quizá puede desarrollar más rápidamente hepatitis. (16,17,18) Se ha observado cambios predominantemente en las concentraciones séricas de Fosfatasa Alcalina, Bilirrubinas y transaminasas, especialmente la glutámico pirúvica, llegando a casos extremos de daño hepático severo. (14,15,19). Otro efecto importante encontrado recientemente es la acción de rifampicina de detoxificación y conjugación del mecanismo enzimático del hígado, dado que rifampicina es un poderoso inductor de las enzimas microsomiales, su administración produce una disminución de la vida media de otros medicamentos. (7,17,20)

### Seguimiento:

La mayor parte de los casos de hepatitis se producen en el primer mes de tratamiento, y se sugiere una evaluación mensual del paciente para detectar síntomas prodrómicos y así corroborarlos con prueba de función hepática como la fosfatasa alcalina, transaminasas y bilirrubinas. (11,13,15)

## AZINAMIDA

pirazinamida es una pirazina sintética análoga de la nicotinamida. Es escasamente soluble en el agua y de bajo costo. ( 4,5 )

### Actividad Antibacteriana

tiene actividad bactericida in vitro solo con pH ligeramente ácido. Los bacilos tuberculosos dentro de los monocitos son destruidos por el fármaco en una concentración de 12.5 microgramos. ( 6,7 )

### Mecanismo de Acción.

se desconoce. ( 4,5,6 )

### Absorción, distribución y excreción.

absorbe bien en el tracto gastrointestinal y se distribuye en todo el organismo en forma amplia. El principal mecanismo de excreción es la filtración glomerular; es hidrolizada a ácido pirazinoico luego hidroxilada a ácido 5 hidroxipirazinoico. ( 4,5,6,8 )

### Efectos Adversos.

La lesión hepática es el efecto colateral más común y grave de la pirazinamida. Aparece signos y síntomas de hepatopatía en cerca de 15 % de los pacientes, y con ictericia en un 3 %. Es necesario someter a estudios de función hepática a los pacientes que serán y son tratados con pirazinamida, ya que se ha encontrado elevación de resultados bioquímicos, principalmente de las transaminasas; además estudios histológicos que revelan a la microscopía de luz un patrón compatible con daño tóxico directo sobre la célula hepática siendo una regeneración hepatocelular, necrosis focal, células celulares, cuerpos acidófilos e hiperplasia de las células de Kupffer, además de megamitocondrias e hiperplasia del retículo endoplásmico liso. ( 16,17,18,19 )

### Tratamiento:

se puede lograr efectos clínicos satisfactorios con este medicamento, pero su toxicidad puede ser importante, en particular el deterioro de la función hepática. ( 11,13,15,16 )

## TÉCNICAS DIAGNOSTICAS EN HEPATOPATIAS.

La diversidad de las funciones hepáticas normales y su alteración variable con los muchos trastornos que pueden afectar al hígado imposibilitan el uso de una sola prueba para medir la función hepática global. Como no hay pruebas aplicables universalmente, deben de seleccionarse las más apropiadas, de acuerdo al problema clínico, y considerar su utilidad y sus riesgos, e interpretar los resultados según la correlación con los datos clínicos.



## PRUEBAS EN SANGRE DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO:

### Bilirrubinas:

El estudio que no ocupa mide los niveles séricos de bilirrubina, que es el pigmento predominante de la bilis, deriva de la biliverdina, metabolito que se forma por catabolismo de la hemoglobina. Bilirrubina después de ser producida en las células reticuloendoteliales, se liga a la albúmina y transportada al hígado, órgano en que es conjugada con glucorónido por acción enzimática de glucoroniltransferasa. El compuesto resultante es el diglucorónido de bilirrubina, se excreta en la bilis. La conjugación y excreción eficaz de la bilirrubina depende de la función satisfactoria del sistema hepatobiliar. (10,12,13,20)

Las determinaciones espectrofotométricas de bilirrubina miden dos fracciones del pigmento:

- 1.- la fracción hidrosoluble que da una reacción indirecta con el reactivo y consta de bilirrubina conjugada (como mono y diglucorónido).
- 2.- la fracción liposoluble de reacción directa, que representa la bilirrubina no conjugada.

### Fosfatasa Alcalina

La prueba de fosfatasa alcalina es muy sensible a la presencia de obstrucción mínima de las vías biliares, y constituye un indicador primario de lesiones expansivas del hígado. En ausencia de enfermedad ósea o embarazo, los valores altos de fosfatasa alcalina suelen deberse a un trastorno funcional de las vías biliares. Su aumento indica una mayor síntesis de la enzima en los hepatocitos y el epitelio de las vías biliares más que una regurgitación por obstrucción. Los incrementos ligeros o moderados ocurren en personas con trastornos del parénquima hepático. (11,13,16,17,20)

### Transaminasa Glutámico Pirúvica

La transaminasa glutámico pirúvica en suero, una de las dos enzimas que catalizan la transferencia reversible de un grupo amino en el ciclo del ácido tricarbónico o cítrico (de Krebs), se necesita para la producción de energía por parte de los tejidos, esta surge fundamentalmente en el citoplasma del hepatocito, cuando ocurre daño al hepatocito la transaminasa glutámico pirúvica pasa al torrente sanguíneo antes de que ocurra ictericia, con lo cual aumentan los niveles normales, y a menudo vuelven a sus límites normales durante días o semanas. (9,10,15,18,20)

## VI. METODOLOGIA

A. TIPO DE ESTUDIO: Transversal descriptivo.

B. SELECCION DEL SUJETO DE ESTUDIO: Se tomó en el estudio a los pacientes con Diagnostico de tuberculosis, y que tuvieran tratamiento instituido con dos o mas drogas, con un tiempo minimo de tratamiento de 4 semanas..

C. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se tomo el total de la población que se encuentra actualmente en tratamiento antituberculoso , y que se le diagnostico tuberculosis del primero de febrero hasta el primero de mayo de 1995.

D. CRITERIOS DE INCLUSION.

- Tuberculosis diagnosticada.
- Niños < de 12 años.
- Pacientes que iniciaron tratamiento antituberculoso desde el 1 de febrero al 1 de mayo de 1995.
- Pacientes sin antecedentes de enfermedad hepática previa.
- Pacientes tratados con dos o mas drogas, por un periodo minimo de 4 semanas.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

- Pacientes sin diagnóstico de tuberculosis confirmada.
- Pacientes mayores de 12 años.
- Pacientes que no esten en tratamiento antituberculosos.
- Pacientes tratados con mas de tres drogas.
- Pacientes con hepatopatías.

E. DEFINICION DE VARIABLES.

Variables.

- Dependiente: Función hepática
- Independiente: Sexo, edad, Número de Drogas, Tiempo de administración , Sintomas.

VARIABLE	DEFINICION	ESCALA OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
SEXO	DIFERENCIA CONSTITUCIONAL Y FISICA ENTRE EL HOMBRE Y LA MUJER.	SE EVALUO POR SIMPLE OBSERVACION.	NOMINAL 1. MASCULINO 2. FEMENINO
EDAD.	TIEMPO EN AÑOS TRASCURRIDOS DESDE LA FECHA DE NACIMIENTO.	SE PREGUNTO LA EDAD EN AÑOS CUMPLIDOS.	NUMERICA CONTINUA EXPRESADA EN AÑOS.
SINTOMAS	DATOS SUBJETIVOS SOBRE DETERMINADA ENFERMEDAD.	SE PREGUNTO EL TIPO DE SINTOMA	ORDINAL 1. ANOREXIA 2. MALESTAR GENERAL 3. NAUSEA 4. ICTERICIA
TIEMPO DE ADMINISTRACION	PERIODO DE TIEMPO EN EL CUAL SE ADMINISTRO UN TRATAMIENTO	SE TOMO DESDE LA FECHA QUE SE INICIO EL TRATAMIENTO.	ORDINAL A. 1 MES. B. 2 MESES
FUNCION HEPATICA	PRUEBAS SANGUINEAS QUE EVALUAN LA FUNCION DEL HIGADO.	MEDICION PLASMATICA DE BILIRRUBINA, TRANSAMINASA, FOSFATASA ALC.	CUANTITATIVO NOMINAL DICOTONICA NORMAL ALTERADA
NUMERO DE DROGAS.	NUMERO DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA EL TRATAMIENTO.	SE TOMO EL DATO DE LA FICHA CLINICA	ORDINAL 1. DOS DROGAS 2. TRES DROGAS

## RECURSOS

- I. Materiales. Espectrofotometro.  
Gradillas.  
Pipetas.  
Centrifuga.  
Guantes.
- II. Físico. Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación.
- III. Humanos: -Personal médico y paramédico, de laboratorio del Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación  
-Investigador.

## IV. PROCEDIMIENTO.

Prueba de laboratorio efectuada: Bilirrubina total.

## Material Requerido:

- Espectrofotometro a una temperatura calculada y una absorbancia de 340nm.
- Cubetas especiales para espectrofotometro.

Calibración: El uso del espectrofotometro fue calibrado para una absorbancia de 6.22 a 340 nm.  
Procedimiento: La temperatura para que se diera la reacción fue de 30 °C, con un intervalo aceptable de 25 a 37 °C.

Se preparó el reactivo de Sigma Diagnostics.

Se colocó el espectrofotómetro a 340nm, con un valor cero de referencia del agua.

Se agregó a la cubeta 1.0 ml del reactivo de Sigma.

Se agregó a la misma cubeta 0.1ml de la muestra sanguínea.

Se esperó la reacción del reactivo con la muestra por 90 segundos.

Se procedió a leer la absorbancia en el espectrofotómetro

Se determinó la absorbancia por minuto así:

$$\text{BILIRRUBINA TOTAL} = \frac{\text{A por minuto} \times \text{Volumen Total} \times 1000}{\dots}$$

$$6.22 \times \text{luz absorbida} \times \text{Volumen de la muestra}$$

Donde:

A por minuto: absorbancia por minuto a 340nm

Volumen Total: 1.1ml

6.22: Constante de molaridad absorbida a 340nm.

Luz absorbida: 1cms

1000: Conversion de unidades por ml por litro

Se tomo como valor normal el valor de 1 - 1.1U/LT

## 2. Prueba de laboratorio efectuada: Alanina-amino-transferasa.

### Material Requerido:

- Espectrofotómetro a una temperatura calculada y una absorbancia de 340 nm.
- Cubetas especiales para espectrofotómetro.

Calibración: El uso del espectrofotómetro fue calibrado para una absorbancia de 6.22 a 340nm.

### Procedimiento:

La temperatura para que se diera la reacción fue de 30 oC, con un intervalo aceptable de 25-37 oC.

- Se preparó el reactivo Sigma Diagnostics.
- Se colocó el espectrofotómetro a 340nm con un valor cero de referencia del agua.
- Se agregó a la cubeta 1.0 ml del reactivo de Sigma Diagnostics.
- Se agregó a la misma cubeta 0.1 ml de la muestra sanguínea.
- Se esperó la reacción del reactivo con muestra por 90 segundos.
- Se procedió a leer la absorbancia en el espectrofotómetro.
- Se determinó la absorbancia por minuto así:

$$\text{ALT ( U/LT.)} = \frac{\text{A por minuto} \times \text{Volumen Total} \times 1000}{5.4 \times \text{luz absorbida} \times \text{Volumen de la muestra}}$$

- Donde: - A por minuto: absorbancia por minuto a 340nm
- Volumen total : 1.1ml
  - 5.4 : constante de molaridad absorbida a 340nm
  - Luz absorbida: 1 cm
  - 1000: Conversión de unidades por ml por litro.

Se tomo como valor normal de referencia de 29 - 30 U/LT.

## 3. Prueba de laboratorio efectuada: Fosfatasa alcalina.

### Material Requerido:

- Espectrofotómetro a una temperatura calculada y una absorbancia de 405 nm.
- Cubetas especiales para espectrofotómetro.

Calibración: El uso de espectrofotómetro fue calibrado para una absorbancia de p-notrofenol de 11 - 405nm.

Procedimiento: La temperatura para que se diera la reacción fue de 30 oC, con un intervalo aceptable de 25 a 37 oC.

- Se preparó el reactivo por Sigma Diagnostics.
- Se colocó el espectrofotómetro a 405 nm con un valor cero de referencia del agua.
- Se agregó a la cubeta 1.0 ml del reactivo Sigma.
- Se agregó la misma cubeta 0.1 ml de la muestra sanguínea.
- Se esperó la reacción del reactivo con la muestra por 90 segundos.

- Se procedió a leer la absorbancia en el espectofotómetro.
- Se determinó la absorbancia por minuto así:

$$\text{Fosfatasa Alcalina} = \frac{\text{A por minuto} \times \text{Volumen total} \times 1000}{18.45 \times \text{luz absorbida} \times \text{Volumen de la muestra}}$$

Donde: A por minuto= Absorbancia por minuto a 405 nm.,

- Volumen total : 1.02 ml
- Volumen de la Muestra: 0.02ml
- 18.45: Constante de molaridad absorbida para el p-nitrofenola 405 nm.
- Luz absorbida: 1 cm.
- 1000: Conversión de unidades por ml por litro.

Se tomó como valor normal para la fosfatasa alcalina 20 - 150 U/LT.

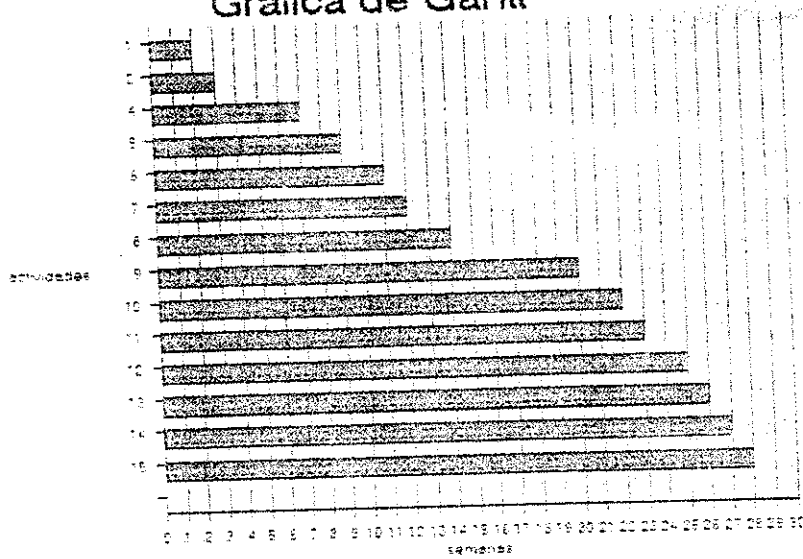
#### H. PLAN DE LA RECOLECCION DE LOS DATOS.

Se procedió a buscar en los libros de registro a los pacientes tratados desde 1 de febrero al 1 de mayo de 1995; y luego se procedió a citarlos por medio de telegramas a los pacientes encontrados, de los cuales se presentaron 53 pacientes, luego cuando se presentaron se llenó la boleta de recolección (anexo 1) posteriormente se tomó la muestra sanguínea por el método ya conocido, para ser luego procesada por el laboratorio del Hospital Infantil de infectología y Rehabilitación.

#### I. ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACION.

Se solicitó autorización al Director del Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación para realizar el estudio. Se solicitó autorización a los familiares de los pacientes, aunque este no se trata de un procedimiento que pueda causar daño físico y por el contrario dió beneficio al detectar una posible intoxicación hepática, los resultados fueron puestos a disposición de los médicos tratantes y pacientes; en algunos casos condujeron a modificar las dosis de los medicamentos..

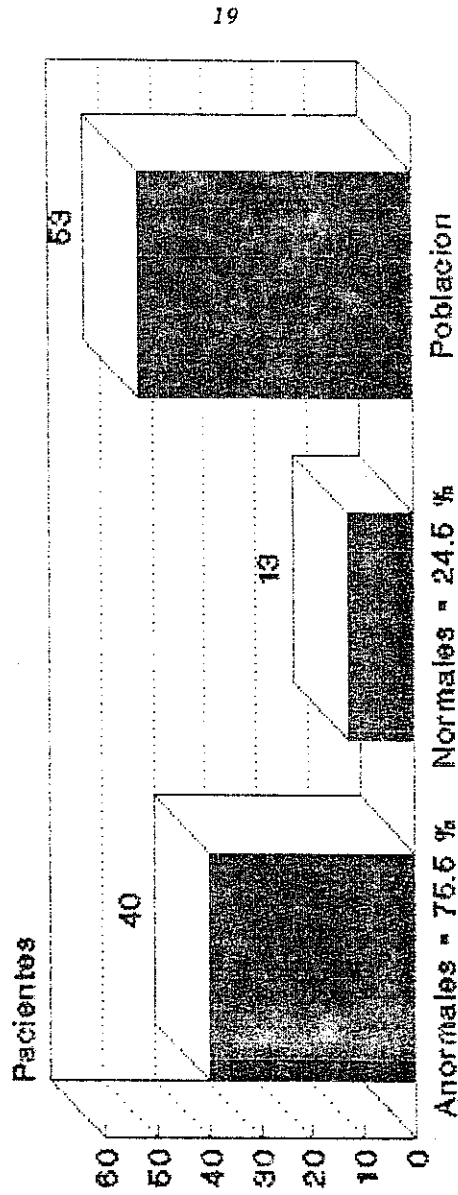
## Grafica de Gantt



1. Selección del proyecto de investigación.
2. Elección del asesor y revisor.
3. Recopilación del material bibliográfico.
4. Elaboración del diseño de investigación conjuntamente con el asesor.
5. Aprobación del proyecto por el departamento de docencia del HUR.
6. Aprobación del proyecto por la coordinación de tesis.
7. Diseño del instrumento para la recopilación de datos.
8. Ejecución del trabajo de campo.
9. Procesamiento de datos y elaboración de gráficas.
10. Análisis y discusión de resultados.
11. Elaboración de conclusiones y recomendaciones.
12. Presentación del informe final.
13. Aprobación del informe final.
14. Impresión del informe final y trámites administrativos.
15. Exámen público en defensa de tesis.

# GRAFICA No. 1

## NUMERO DE PACIENTES CON ALTERACION DE PRUEBAS SANGUINEAS DE FUNCION HEPATICA



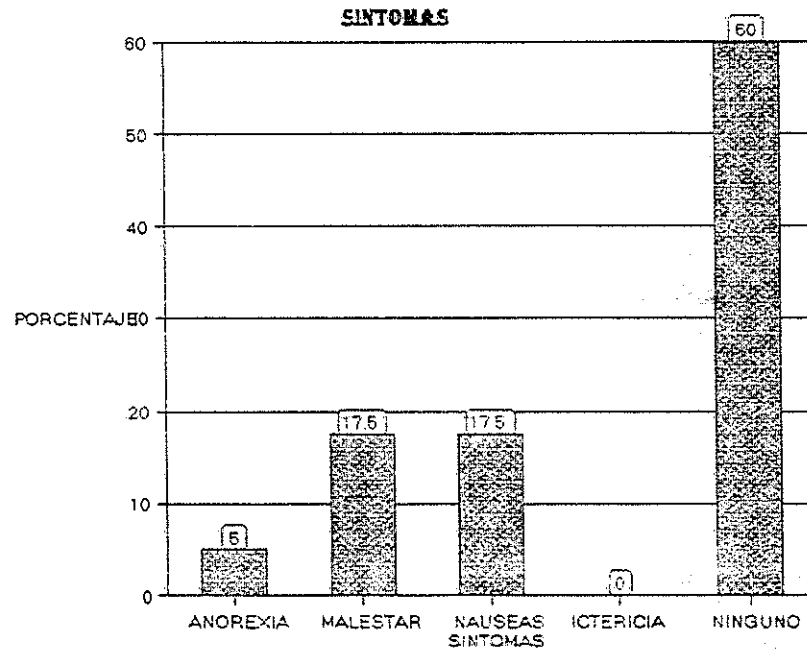
Resultado de pruebas

■ Pacientes

FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

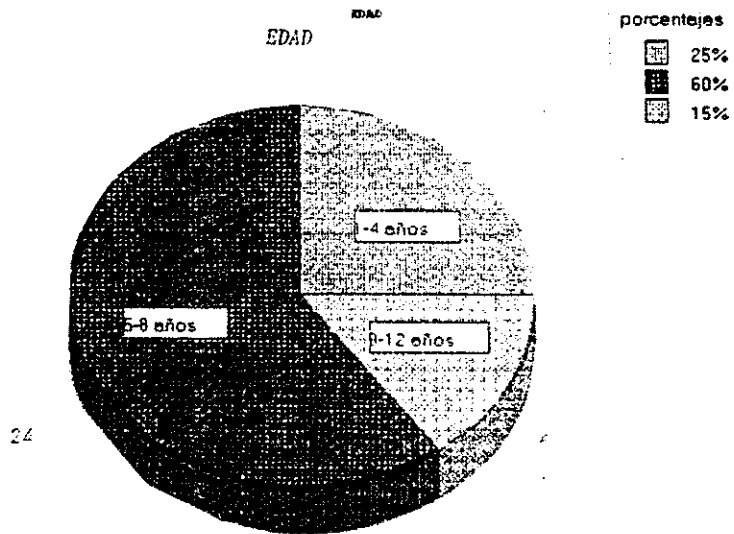


GRAFICA No. 2  
SINTOMAS MAS FRECUENTES EN PACIENTES CON ALTERACION  
DE PRUEBAS HEPATICAS



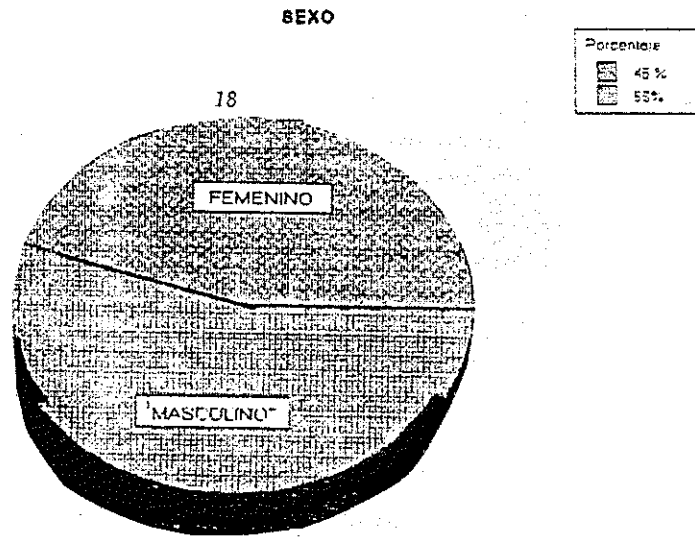
FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

GRAFICA No. 3  
PACIENTES CON ALTERACION DE PRUEBAS HEPATICAS  
SEGUN EDAD



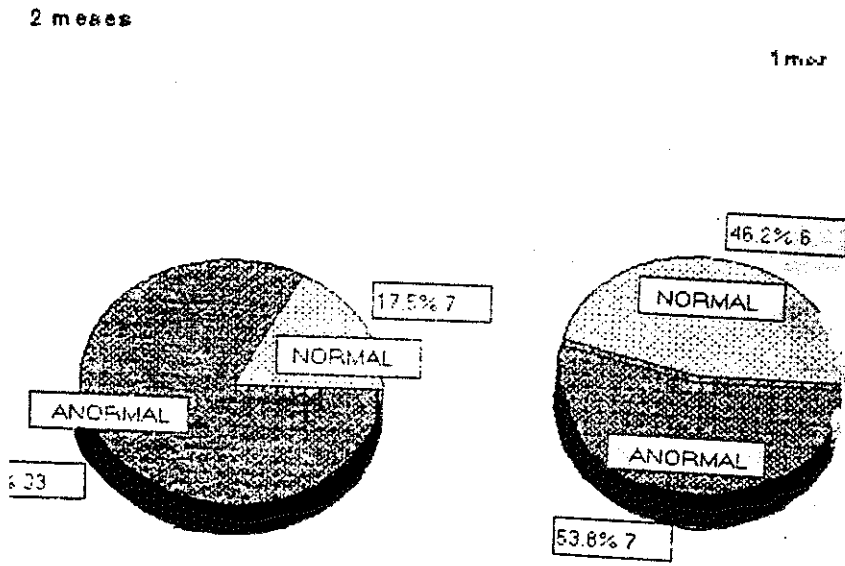
FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

GRAFICA No. 4  
PACIENTES CON ALTERACION DE PRUEBAS HEPATICAS  
SEGUN SEXO



FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

GRAFICA No. 5  
PACIENTES CON ALTERACION DE LA FUNCION HEPATICA  
SEGUN EL TIEMPO DE ADMINISTRACION DEL MEDICAMENTO

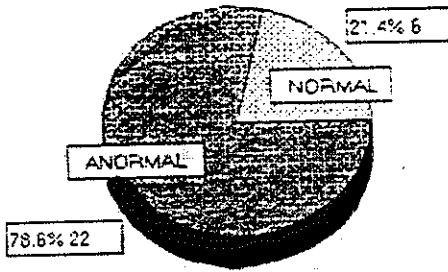


NTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

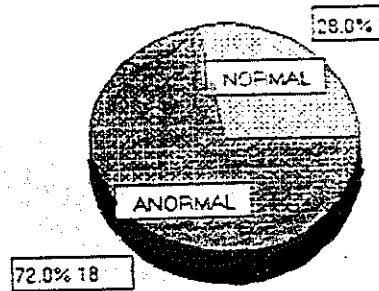


GRAFICA No. 6  
PACIENTES CON ALTERACION DE LA FUNCION HEPATICA  
SEGUN NUMERO DE MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS

2 MEDICAMENTOS



3 MEDICAMENTOS



FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

## VIII. ANALISIS DE RESULTADOS.

## Grafica No. 1

De un total de 53 pacientes que fueron sometidos a pruebas de función hepática, se encontró que el 75.5 % de los pacientes presentaron una o más pruebas anormales, pues fueron 40 pacientes con resultados anormales.

## Grafica No. 2

Representa el número de pacientes con alteración de pruebas sanguíneas de función hepática asociado a los síntomas al momento de la toma de la muestra. Se puede apreciar que el 17.5% de los pacientes presentó síntomas generales, otro porcentaje igual náuseas y 5% anorexia, demostrando los datos anteriores que no es frecuente encontrar síntomas manifiestos de la enfermedad, pues fácilmente estos síntomas se pueden encontrar o relacionar con la misma tuberculosis, ya que el 11.33% de la población estudiada presentó sintomatología sin tener alteración de las pruebas hepáticas. Por esta razón el no encontrar síntomas de enfermedad hepática no debe ser motivo para no hacer controles periódicamente.

## Grafica No. 3 y 4

Este cuadro hace referencia de los pacientes con alteración de pruebas hepáticas en relación a la edad, se encontró que el grupo más afectado fue el de 5 - 8 años, siguiéndole el de 1 - 4 años y por último el de 9-12 años, este predominio del grupo etario puede responder a distribución de la población estudiada, pues la mayoría de pacientes estudiados estaban comprendidos en este rango de edad. El sexo fue afectado de igual forma, siendo afectados 22 pacientes masculinos que representan un 55% y 18 pacientes femeninos que representan un 45%, no representando un resultado significativo.

## Grafica No. 5

Se muestra el número de pacientes afectados según el tiempo de tratamiento, en este caso es evidente, que la alteración de las pruebas hepáticas, está en relación al tiempo de tratamiento, ya que a las cuatro semanas de tratamiento solo 7 pacientes fueron afectados (53.85% total de pacientes con 4 semanas de tratamiento), y a las 8 semanas 33 pacientes más (82.5% del total de pacientes con 8 semanas de tratamiento), esto sugiere que puede ocurrir daño hepático desde las cuatro semanas de tratamiento, y por esto es necesario hacer una evaluación mensual durante los meses de tratamiento.

## Grafica No. 6

Es lógico pensar que con una mayor cantidad de medicamentos administrados, es más factible que ocurra alteración de las pruebas de función hepática, sin embargo éste estudio revela que el 78.57% de los pacientes que tomaron dos medicamentos fueron afectados y el 72% de los que tomaron tres o más medicamentos, esto sugiere que puede haber una droga la cual es más hepatotóxica y que esta alteración de las pruebas hepáticas no se deba al número de drogas administradas, si no a la presencia de una droga específica en el tratamiento.

## IX. CONCLUSIONES.

1. Los síntomas más frecuentemente asociados a alteración de pruebas de función hepática fueron malestar general y náuseas.
2. El 60% de los pacientes con alteración de las pruebas hepáticas, no presentó algún síntoma de afección hepática.
3. El 75.5% de los pacientes estudiados presentaron alteración de uno o más de las pruebas de función hepática.
4. El grupo etáreo más afectado fue el comprendido entre los 5-8 años, representando el 60%.
5. El sexo más afectado fue el masculino, representando el 55%.
6. El número de medicamentos no se relaciona directamente con la aparición de alteraciones de pruebas hepáticas, pues en el estudio se encontró que de los pacientes afectados el 52% tomaron solo dos drogas.
7. El tiempo de administración de medicamentos se relaciona directamente con la alteración de pruebas de funcionamiento hepático, ya que se encontró que con un mes de tratamiento se afectaron solo 7 pacientes y con 2 meses de tratamiento fueron 33 pacientes.

## X. RECOMENDACIONES

Realizar un examen físico a cada paciente tratado con agentes antituberculosos, en busca de signos o síntomas que sugieran alteración hepática.

Realizar pruebas sanguíneas de función hepática a todos los pacientes tratados con agentes antituberculosos cada cuatro u ocho semanas de tratamiento.

Informar a todo el personal médico y paramédico en salud, los riesgos del uso de los agentes antituberculosos, ya que es prescrito extensamente en el grupo pediátrico, sin evaluar los beneficios y riesgos que conlleva el uso de estos medicamentos.

Realizar estudios para identificar las drogas que son potencialmente las que puedan causar alteración a la función hepática normal.



## XI. RESUMEN.

El presente es un estudio de tipo transversal, realizado en el Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación, en el periodo comprendido entre el primero de febrero al 1 de mayo de 1995, y principal objetivo fué evaluar la función hepática en niños tuberculosos tratados con Isonizid, Rifampicina y Pirazinamida.

Se tomó como muestra el universo completo de niños tratados por tuberculosis, de los cuales 53 pacientes llenaron los criterios de inclusión del estudio, siendo estos: tuberculosis diagnosticada, niños menores de 12 años, pacientes que iniciaron el tratamiento del 1 de febrero al 1 de mayo de 1995, ausencia de antecedentes de enfermedad hepática previa y que fueron tratados con dos o tres medicamentos.

Para hacer la extracción sanguínea, se solicitó la autorización de los padres de familia, y luego procedió a extraer 6 cc. de sangre venosa, la cual fué procesada en el laboratorio del Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación, para así obtener los resultados de los valores de laboratorio de Fosfatasa Alcalina, Bilirrubina Total y Transaminasa Glutámico Piruvica.

Concluye este estudio que 40 de 53 pacientes estudiados, presentaron una o más pruebas de función hepática alterada, representando así un 75.5% de la población estudiada. los síntomas que más frecuentemente se observaron fueron malestar general y anorexia, y en un 60% no se observó ningún síntoma. Por esta razón se recomienda realizar pruebas de función hepática mensualmente y realizar un examen físico a todos los pacientes en base de síntomas y signos que indiquen alteración hepática.

## XII BIBLIOGRAFIA

- 1.- Muy, Elisa. Prevalencia de infección tuberculosa en menores de 12 años: estudio realizado en la aldea Santa Maria Cauque, departamento de Sacatepéquez, noviembre de 1989-1990. Tesis (medico y cirujano). Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Medicas, 1990 pp 9-28.
- 2.- Per, Pedro. Tuberculosis infantil: Revisión de historias clinicas de pacientes tratados en el Hospital Infantil de Infectologia y Rehabilitación. 1988-1992. Tesis (Medico y Cirujano). Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Medicas, 1993. pp 5-24.
- 3.- Gerald Mandell. Agentes Antimicrobianos, En Su Farmacologia Clinica 8a. edición, Mexico, Mc Graw Hill . 1992, pp 1110-1127.
- 4.- Jawetz E. Medicamentos antimicrobianos. En Farmacologia basica y Clinica. 4a. edición. Mexico, El Manual Moderno. 1991. pp 584-588.
- 5.- Van Scoy R. E. et al Antituberculous Agents. Mayo Clinic February, 1992; Vol 67(1:179-187).
- 6.- Sanders W. E. et al Rifampin, Diagnosis and treatment. Annals of Internal Medicine. July 1976. 85(1): 82-85.
- 7.- Stein M. T. et al Clinical Hepatotoxicity of Isoniazid in Children. Pediatrics. October 1979. 64(4): 499-505.
- 8.- NIH Conference, 4a., 1976, Bethesda, Maryland and Washington D.C., Isoniazid liver injury: Clinical Spectrum, Pathology, and probable pathogenesis. Annals of Internal Medicine. February 1976, 84(2): 181-192.
- 9.- Zand R. et al: Inhibition and induction of cytochrome P450E1-catalyzed oxidation by Isoniazid in humans; Clinical Pharmacology and Therapeutics. August 1993. 54(2): 142-149.
- 10.- O'Brien R.J. Hepatotoxicity from Isoniazid and Rifampin Among Children Treated for Tuberculosis. Pediatrics, October 1983. 72(4): 491-499.

- 11.- Stinga, H.T. et al; Hepatotoxic reactions in children with severe tuberculosis treated with Isoniazid-Rifampin. Pediatrics infectious disease. May 1985. 4(1):270-273.
- 12.- Brasfield, D.M. et al; Isoniazid Hepatotoxicity in Childhood. Pediatrics. August 1976. 58(2): 291.
- 13.- Van Darle, M.C. et al; Hepatotoxicity of Rifampicin and Isoniazid in Children. Journal of pediatrics. May 1975. 86(5): 739-741.
- 14.- Podolsky, D. et al Tecnicas Diagnosticas en Hepatopatias. En Principios de Medicina Interna de Harrison. 14 ed. Mexico: Interamericana 1991. t(2) pp 1611-1615.
- 15.- Bailey W. et al The effect of Isoniazid on Transaminase Levels; Annals of Internal Medicine. Aug. 1974 81:(2): 200-204.
- 16.- Pilheu, J. A. et al Estudio del Hgado con microscopia de luz y electronica en pacientes tuberculosos que reciben Rifampicina e Isoniazida. Medicina: Buenos aires; 41(4):439-445, 1981.
- 17.- Chahud, A. et al Hepatotoxicidad por drogas antituberculosas del esquema cuadruple. Revista gastroenterologica del Peru. Ene-Mar 1987. 7(1): 41-58.
- 18.- Chahud, A. et al Reacciones adversas a drogas antituberculosas. Revista Gastroenterologica del Peru. Jul-Dic 1987 7(3): 187-197.
- 19.- Pilheu, J. et al Acción de la Pirazinamida sobre el hgado de los enfermos tuberculosos: Estudio ultraestructural. Medicina, Buenos Aires; Dic 1985. 45(1): 9-15.
- 20.- Hamilton H.K. Enzimas del Hgado En su Diagnostico Clinico Mexico : Interamericana, 1985 pp 1189(117-120).
- 21.- Farga, Vitorino. Tuberculosis. Chile:Segunda Edición. Mediterraneo, 1993. pp 1 -320
- 22.- Vaughan, V.C.; En su: Tratado de Pediatría. 14 edición : Interamericana. 1992 t(1) pp 673-681

## XIII ANEXOS

## I. BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

1. SEXO    1. Masculino .    2. Femenino.

2. EDAD. \_\_\_\_\_

3. SINTOMAS. 1. Anorexia. 2. Malestar General. 3. Nauseas. 4. Ictericia. 5. Ninguno.

4. TIEMPO DE ADMINSTRACION.    A. 1 mes.    B. Dos meses.

5. NUMERO DE DROGAS.    1. Dos drogas .    2. Tres drogas.

6. PRUEBAS SANGUINEAS.

BILIRRUBINAS. \_\_\_\_\_ U/l.

TRANSAMINASA \_\_\_\_\_ U/l.

FOSFATASA ALCALINA \_\_\_\_\_ U/l.

1950

