



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

**Prevalencia de complicaciones hepáticas inducidas por
medicamentos antituberculosos en pacientes atendidos en el
Hospital Monte Sinaí en el periodo 2022 al 2024**

AUTOR (ES):

**Naranjo Méndez Jonathan Paúl
Aragundi Arteaga María del Carmen**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de
MÉDICO**

TUTOR:

Dr. Espinoza Godoy Alessandri Rafael

Guayaquil, Ecuador

28 de mayo del 2025



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **Jonathan Paúl Naranjo Méndez y María del Carmen Aragundi Arteaga**, como requerimiento para la obtención del título de **MÉDICO**

TUTOR (A)

f.

Dr. Espinoza Godoy Alessandri Rafael

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____

Aguirre Martínez, Juan Luis

Guayaquil, 28 de mayo del año 2025



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Nosotros, Jonathan Paúl Naranjo Méndez y María del Carmen Aragundi Arteaga

DECLARAMOS QUE:

El Trabajo de Titulación, **Prevalencia de complicaciones hepáticas inducidas por medicamentos antituberculosos en pacientes atendidos en el Hospital Monte Sinaí en el periodo 2022 al 2024** previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de nuestra total autoría.

En virtud de esta declaración, nos responsabilizamos del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, 28 de mayo del año 2025

LOS AUTORES

f.  Firmado electrónicamente por:
**MARIA DEL CARMEN
ARAGUNDI ARTEAGA**
Validar únicamente con FirmaEC

f.  Firmado electrónicamente por:
**JONATHAN PAUL
NARANJO MENDEZ**
Validar únicamente con FirmaEC

María del Carmen Aragundi Arteaga **Jonathan Paúl Naranjo Méndez**



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Nosotros, **Jonathan Paúl Naranjo Méndez** y **María del Carmen Aragundi Arteaga**

Autorizamos a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Prevalencia de complicaciones hepáticas inducidas por medicamentos antituberculosos en pacientes atendidos en el Hospital Monte Sinaí en el periodo 2022 al 2024**, cuyo contenido, ideas y criterios son de nuestra exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, 28 de mayo del año 2025

LOS AUTORES

f.  Firmado electrónicamente por:
MARIA DEL CARMEN
ARAGUNDI ARTEAGA
Validar únicamente con FirmaEC
María del Carmen Aragundi Arteaga

f.  Firmado electrónicamente por:
JONATHAN PAUL
NARANJO MENDEZ
Validar únicamente con FirmaEC
Jonathan Paúl Naranjo Méndez

REPORTE COMPILATIO



INFORME DE ANÁLISIS
magister

Prevalencia de complicaciones hepáticas inducidas por medicamentos antituberculosos en pacientes atendidos en el Hospital Monte Sinaí en el periodo 2022 al 2024

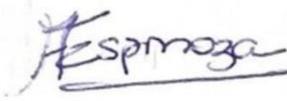


Nombre del documento: 3er Borrador, Naranjo, Aragundi, P74.pdf
ID del documento: 470a277883e982fe85c99e6425678a17bac60b40
Tamaño del documento original: 1.21 MB
Autor: Jonathan Naranjo Mendez

Depositante: Jonathan Naranjo Mendez
Fecha de depósito: 8/5/2025
Tipo de carga: url_submission
fecha de fin de análisis: 8/5/2025

Número de palabras: 20.046
Número de caracteres: 142.724

Ubicación de las similitudes en el documento:



FIRMA DEL TUTOR

AGRADECIMIENTO

Con el corazón lleno de gratitud, agradezco a Dios, fuente de vida, sabiduría y fortaleza, por haberme sostenido en cada paso de este largo camino. Sin Su guía y misericordia, este logro no habría sido posible.

A mis padres, Rosa Méndez y José Naranjo, por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad, muchos de mis logros se los debo a ustedes. Gracias por ser siempre un ejemplo de fe y amor incondicional.

A mis hermanas Belén, Nicole, gracias por brindarme su apoyo en toda esa etapa, por su paciencia, y por las palabras de aliento cuando más las necesitaba. Su compañía ha sido una bendición invaluable para mí.

A mis docentes, a lo largo de la carrera, quienes con su vocación y entrega me inspiraron a lograr convertirme en un profesional comprometido con la vida y el bienestar de los demás.

A mis amigos y compañeros de camino, por compartir risas, desvelos y aprendizajes. Cada uno dejó una huella en este proceso.

Y a mi querida gata Manchas, por su reconfortante compañía en toda esta etapa universitaria. En cada noche de estudio, aquellos días que sentía que no podía seguir, tu compañía me dio fuerzas para no rendirme, aunque ya no estes en este mundo, tu presencia siempre vivirá en mi corazón.

Gracias a todos los que, de una u otra manera, formaron parte de esta etapa. Este logro también es de ustedes.

Naranjo Méndez Jonathan Paúl.

En primer lugar, quiero agradecer a Dios, quien ha sido mi guía durante todo este proceso, Gracias, por iluminar mi camino y por darme la fuerza para superar los momentos de incertidumbre y dificultad. Mi fe ha sido el pilar que me ha sostenido y me ha impulsado a seguir adelante, confiando en que todo es posible gracias a él.

A mis queridos padres, Fabian Aragundi y Martha Arteaga cuya amorosa dedicación y sacrificio me han dado todo lo necesario para llegar hasta aquí. Gracias por todo su apoyo, por enseñarme a luchar por mis sueños y no rendirme ante cualquier obstáculo que se presente. Esta tesis es tan solo un reflejo de todo lo que me han brindado durante todos estos años de mi vida. Los amo incondicionalmente y siempre estaré más que agradecida por todo lo que han hecho por mí.

A mis queridos abuelos, José Luis Aragundi, Venus Andrade, Jorge Arteaga y Gina Arteaga ustedes han sido una inspiración constante en mi vida, son la base de todo lo que soy, sin su amor incondicional, este logro no habría sido posible.

A mis amigos, por ser incondicionales, apoyarme en todo momento y alentarme siempre. A mis docentes, por su compromiso con nuestro desarrollo intelectual y emocional quienes me inspiraron ha ser mejor cada día.

Por último, quiero agradecerme a mí misma, por haber tenido esa valentía de soñar, de no rendirme y aprender de cada paso incluso cuando el camino parecía difícil de alcanzar.

Aragundi Arteaga María del Carmen.

DEDICATORIA

Con profunda gratitud y amor, dedico este trabajo de tesis a mis padres, Rosa Méndez y José Naranjo, quienes han sido mi mayor inspiración, bendición y pilares fundamentales en mi vida. Gracias por su amor incondicional, por sus oraciones silenciosas, por levantarme en cada caída y por creer siempre en mí incluso cuando yo dudaba. Su fe y su fuerza han sido luz en mi camino.

A mis hermanas Nicole y Belén, por ser mi refugio seguro, mi apoyo y mis compañeras incondicionales en esta aventura de vida, por darme una mano cuando más lo necesitaba en varios trabajos, no habría llegado hasta donde estoy sin ustedes.

A mi querida gata Manchas, compañera leal y silenciosa, que con su presencia me llenó de ternura los días de estudio, soledad y cansancio. Su compañía me ayudó mucho en toda mi etapa de formación.

Y, sobre todo, agradezco a Dios, por darme la vida, la vocación y la fortaleza para cumplir este sueño. A Él encomiendo cada paso que viene, con humildad y esperanza.

Naranjo Méndez Jonathan Paúl.

A mi padre, Fabián Aragundi, por ser mi guía, mi fuente de fortaleza y la luz en este camino. Gracias por enseñarme con tu ejemplo que no existe meta inalcanzable cuando se trabaja con pasión, esfuerzo y perseverancia. Cada logro que hoy celebro lleva tu huella y todo es gracias a ti.

Aragundi Arteaga María del Carmen.



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

Dra. Mayo Galban Caridad Isabel
DOCENTE DE LA CARRERA

f. _____

MGS. Yépez Mancero Violeta de las Mercedes
DOCENTE DE LA CARRERA

f. _____

Dr. Vásquez Cedeño Diego Antonio
DOCENTE DE LA CARRERA

ÍNDICE GENERAL

Resumen	XIV
Introducción	2
Desarrollo	4
Capítulo 1. Tuberculosis Pulmonar	4
1.1 Epidemiología	4
1.2 Etiología	4
1.3 Factores De Riesgo	5
1.4 Transmisión	6
1.5 Fisiopatología	6
1.6 Diagnóstico	7
1.7 Tratamiento	14
1.8 Complicaciones	17
Capítulo 2. Tuberculosis Extrapulmonar	18
2.1 Definición	18
2.2 Epidemiología	18
2.3 Etiología	18
2.4 Factores De Riesgo	19
2.5 Tipos De Tuberculosis Extrapulmonar	19
Capítulo 3. Lesiones Hepáticas Inducidas Por Antituberculosos	41
3.1 Definición De Hepatotoxicidad	41
3.2 Epidemiología	41
3.3 Etiología	41
3.4 Factores De Riesgo	42

3.5	Fisiopatología.....	42
3.6	Diagnóstico.....	44
3.7	Tratamiento.....	45
3.8	Prevención.....	49
	Materiales Y Métodos.....	50
	Resultados.....	55
	Discusión.....	63
	Conclusiones.....	66
	Recomendaciones.....	67
	Referencias Bibliográficas.....	68

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1.</i> Resumen de la enfermedad EXPTB, órganos afectados, presentación clínica, edad de aparición y recomendaciones para terapia adyuvante o cirugía	35
<i>Tabla 2.</i> Sexo.....	55
<i>Tabla 3.</i> Edad.....	55
<i>Tabla 4.</i> Prevalencia de complicaciones hepáticas.....	56
<i>Tabla 5.</i> Tipo de complicaciones hepáticas	57
<i>Tabla 6.</i> Características clínicas de las complicaciones hepáticas.....	59
<i>Tabla 7.</i> Tiempo que demoran en aparecer las complicaciones hepáticas ...	60
<i>Tabla 8.</i> Grados de hepatotoxicidad de los pacientes que desarrollaron complicaciones hepáticas	61

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Sexo</i>	55
<i>Figura 2. Edad</i>	56
<i>Figura 3. Prevalencia de complicaciones hepáticas</i>	57
<i>Figura 4. Tipo de complicaciones hepáticas</i>	58
<i>Figura 5. Características clínicas de las complicaciones hepáticas</i>	60
<i>Figura 6. Tiempo que demoran en aparecer las complicaciones hepáticas</i>	61
<i>Figura 7. Grados de hepatotoxicidad de los pacientes que desarrollaron complicaciones hepáticas</i>	62

RESUMEN

Introducción. El tratamiento de la tuberculosis puede causar daño hepático inducido por medicamentos, especialmente en pacientes con factores de riesgo. **Objetivo.** Determinar la prevalencia de complicaciones hepáticas inducidas por medicamentos antituberculosos en pacientes atendidos en el Hospital Monte Sinaí en el periodo 2022 al 2024. **Metodología.** Estudio con nivel descriptivo, tipo transversal, retrospectivo, observacional y mixto. **Resultados.** El 71,4% de los pacientes con tuberculosis en tratamiento con medicamentos antituberculosos fueron hombres, con un promedio de edad de $44,33 \pm 12,858$ años. La prevalencia de complicaciones hepáticas inducidas por estos medicamentos fue del 17,9%, siendo la insuficiencia hepática (45%) y la hepatitis tóxica (25%) las más comunes. Los síntomas más frecuentes fueron ascitis y dolor abdominal (15% cada uno). Las complicaciones hepáticas se presentaron principalmente después de 6,65 semanas de tratamiento. La mayoría de los pacientes (55%) mostró hepatotoxicidad de grado 2, lo que indica complicaciones moderadas. **Conclusiones.** Las complicaciones hepáticas en pacientes con tuberculosis tratados con medicamentos antituberculosos son relativamente comunes, moderadas en su mayoría, y suelen aparecer en las primeras semanas de tratamiento

Palabras Claves

Hepatotoxicidad, tuberculosis pulmonar, tuberculosis extrapulmonar, tratamiento antituberculoso, lesión hepática inducida por fármacos, complicaciones hepáticas.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB), causada por *Mycobacterium tuberculosis*, es una enfermedad antigua y una de las principales causas de muerte a nivel global, superando al VIH/SIDA. En 2020, aproximadamente 9,9 millones de personas contrajeron TB, con la mayoría de los casos concentrados en el Sudeste Asiático (43%), África (25%) y el Pacífico Occidental (18%). Las regiones del Mediterráneo Oriental, las Américas y Europa reportaron menores proporciones (1,2). Para el año 2022, la prevalencia de TB en Ecuador está concentrada principalmente en la Zona 8, con el 51% de los casos, seguida por la Zona 5 con el 17% y la Zona 7 con el 10%. La tasa de éxito del tratamiento para tuberculosis sensible ha disminuido del 76.4% en 2019 al 69.2% en 2021, mientras que para la tuberculosis drogorresistente, solo el 39.8% de los pacientes completaron exitosamente el tratamiento en 2020 (3).

Para que el tratamiento sea eficaz para la TB, dependerá más que nada del uso temprano de los medicamentos antituberculosos de primera línea, aunque estos pueden causar reacciones adversas, entre las cuales la más común que se puede dar es la lesión hepática inducida por fármacos (ATLI). La incidencia de ATLI va a variar entre un 5% y el 28% de los pacientes, influenciada por factores como el sexo, la edad, la coinfección con VIH o hepatitis B, la malnutrición. Cabe mencionar que el 37% de los pacientes con TB y VIH que se encuentran coinfectados desarrollan daño hepático tras haber empezado el tratamiento, destacando la importancia tanto de la definición como del monitoreo consistente para una evaluación más precisa (1,2).

Una definición común de ATLI es un aumento emergente del tratamiento en la alanina aminotransaminasa sérica mayor de tres o cinco veces el límite superior de lo normal, con o sin síntomas de hepatitis, respectivamente (4). Los fármacos de primera línea, como la Isoniazida (INH), Rifampicina (RFP), Pirazinamida (PZA) y Etambutol (EMB) son conocidos por causar reacciones adversas, siendo la hepatotoxicidad una de las más graves. La ATLI puede llevar a la interrupción del tratamiento y aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad. Aunque los fármacos alternativos pueden ser menos eficaces, el

seguimiento continuo y la prevención son cruciales para manejar estos efectos adversos y asegurar la adherencia al tratamiento (5).

Por lo tanto, en respuesta a la necesidad de diagnóstico más efectivo de TB, Ecuador ha incrementado significativamente el uso de pruebas moleculares, aumentando el número de equipos de 10 en 2012 a 63 en 2022, y realizando 28,456 pruebas moleculares en 2022 (3). Además, se ha considerado durante mucho tiempo que el nivel de peroxinitrito generado en el hígado es un biomarcador clave para la predicción y medición de la ATLI (6).

DESARROLLO

CAPÍTULO 1. TUBERCULOSIS PULMONAR

1.1 Epidemiología

La tuberculosis (TB) es la principal causa de muerte por un patógeno infeccioso. Cada día, aproximadamente 4,000 personas mueren y 30,000 se infectan con TB. En 2019, se estimaron 10 millones de casos de TB en el mundo, con 1.2 millones de muertes entre personas VIH negativas y 208,000 muertes adicionales en personas VIH positivas. Las regiones del sudeste asiático y del Pacífico occidental concentran el 58% de los casos globales, mientras que África, aunque tiene menos casos totales, presenta una tasa de 281 casos por cada 100,000 habitantes, más del doble del promedio mundial de 133. A pesar de la disminución anual de la incidencia y las muertes por TB, la reducción no es lo suficientemente rápida para cumplir con los objetivos de la estrategia conocida como: Fin de la TB, que busca reducir las tasas en un 35% entre los años 2021 y 2025 (7,8).

El 5-10% de los 1.7 mil millones de personas infectadas con *Mycobacterium tuberculosis* desarrollarán la enfermedad en algún momento de su vida, y cada persona con TB sin tratar puede contagiar entre 10 y 15 personas al año. En retrospectiva, la TB resistente a los medicamentos ha sido un desafío que en ocasiones es difícil combatir, sobre todo en entornos con recursos limitados. Durante el 2020, se llegaron a notificar alrededor de 206,030 casos de TB resistentes a la rifampicina, el 3.3% de los casos nuevos y un 18% de los pacientes que previamente han sido tratados. Las tasas de retorno tras un tratamiento exitoso en entornos con mayor incidencia alcanzaron un 4,10 por cada 100 personas-año, siendo relacionadas a factores como un tratamiento subóptimo o de vulnerabilidad inmunológica. Sin embargo, la mortalidad en personas que han sido abordadas previamente por TB es tres veces mayor que en la población general (7,8).

1.2 Etiología

La tuberculosis en humanos es causada por bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC), que incluye a *M. tuberculosis* y *M.*

africanum. Los linajes de MTBC se dividen en "antiguos" (como *M. africanum* y el linaje 1) y "modernos" (como los linajes 2 y 4). Estos linajes varían en su distribución geográfica, virulencia y comportamiento clínico. Por ejemplo, los linajes 1 y 3 se asocian más complejos con tuberculosis extrapulmonar, mientras que el linaje 2 muestra una mayor propensión a desarrollar resistencia a los fármacos. *M. africanum*, por su parte, progresa más lentamente hacia la enfermedad activa en comparación con los linajes más modernos (9,10).

A nivel mundial, la mayoría de los casos de tuberculosis se deben principalmente por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, cabe mencionar que *Mycobacterium africanum* es el responsable de hasta del 50% de los casos en África occidental. Por otro lado, *Mycobacterium bovis*, que puede llegar a infectar tanto a los animales como a humanos, es otra causa sumamente importante de tuberculosis en países en desarrollo, principalmente a través del consumo de productos animales no pasteurizados. Un dato importante de esta cepa es que conlleva un alto riesgo de contraer una enfermedad extrapulmonar, al igual que *Mycobacterium africanum*, en comparación con *Mycobacterium tuberculosis* que raras puede llegar a hacerlo. (9,10).

1.3 Factores de Riesgo

Los factores de riesgo para la TB incluyen la inmunosupresión, especialmente por infección por VIH o diabetes, el contacto cercano y prolongado con personas infectadas, condiciones de vida precarias como el hacinamiento, la edad joven (particularmente en niños) y la exposición a múltiples pacientes con TB. Por otro lado, los factores de riesgo para la TB recurrente abarcan el tratamiento subóptimo, que incluye la falta de adherencia a los medicamentos y resistencia a los fármacos, un estado inmunológico comprometido (como la coinfección con VIH), la alta prevalencia de TB en la comunidad, y las condiciones de vida que facilitan la exposición a nuevos contagios o la reactivación de una infección previa (8,11,12).

1.4 Transmisión

La TB se transmite principalmente a través de la inhalación de pequeñas gotas respiratorias que contienen *Mycobacterium tuberculosis*, expulsadas por personas con TB pulmonar. Estas gotitas, de 1 a 5 micras, llegan a los alvéolos pulmonares, donde los bacilos son fagocitados por los macrófagos. La respuesta inmunitaria del huésped forma granulomas alrededor de los bacilos, confinando la infección y provocando lo que se conoce como infección tuberculosa latente (ITBL) (10).

1.5 Fisiopatología

La tuberculosis pulmonar comienza cuando una persona inhala gotas de aerosol que contienen *Mycobacterium tuberculosis*, expulsadas al toser, estornudar o hablar por alguien con tuberculosis activa. Estas gotas atraviesan el tracto respiratorio y, en algunos casos, eluden las defensas mucociliares, llegando a los alvéolos. Una vez allí, los bacilos son fagocitados por los macrófagos alveolares. Estos macrófagos intentan destruir las bacterias mediante la liberación de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el interferón gamma (IFN- γ). Sin embargo, *M. tuberculosis* puede inhibir la fusión del fagosoma con el lisosoma, permitiendo que los bacilos sobrevivan dentro de los macrófagos y creando un nicho en el que la bacteria persiste en un estado de baja replicación o latencia (10,13,14).

La respuesta inmune adaptativa se activa con la llegada de linfocitos al sitio de la infección, lo que a su vez va a desencadenar la formación de granulomas. Cabe mencionar que estos granulomas están compuestos principalmente por macrófagos, células epitelioides, células gigantes multinucleadas y una capa externa de linfocitos. Cuya función es contener la infección y de esa forma evitar que el bacilo se disemine. Conforme pase los días el granuloma madura y luego se produce una fibrosis que rodeara una masa de macrófagos, limitando el crecimiento bacteriano. En la mayoría de los casos, los granulomas ayudan evitando la progresión hacia la tuberculosis activa, y el paciente de esta manera permanecerá asintomático, en un estado de tuberculosis latente (10,13,14).

En un menor grupo de pacientes, el granuloma pierde su estabilidad debido a necrosis caseosa y licuefacción en el centro, lo que libera los bacilos de *M. tuberculosis* hacia el tejido pulmonar y el torrente sanguíneo. Esto causa la progresión a tuberculosis activa, caracterizada por daño pulmonar, cavitación y síntomas respiratorios como tos crónica, fiebre y pérdida de peso. Las células involucradas, como macrófagos espumosos, representan la destrucción tisular y la diseminación bacteriana. La enfermedad activa puede llevar a la diseminación extrapulmonar a través de la sangre, afectando otros órganos. La conversión de tuberculosis latente a activa es habitual en pacientes inmunodeprimidos, como aquellos con VIH, desnutrición o bajo tratamiento inmunosupresor (10,13,14).

1.6 Diagnóstico

1.6.1 Manifestaciones clínicas

La TB presenta una variedad de síntomas que pueden dividirse tanto en locales como en sistémicos. Los síntomas locales van a estar relacionados directamente con la infección en los pulmones y suelen manifestarse a través de tos persistente, acompañado de producción de esputo y, en algunos casos, hemoptisis. La disnea, el dolor torácico y las sibilancias también son muy comunes, especialmente cuando existe daño pulmonar extenso, como la formación de cavidades o la existencia de derrames pleurales. La tos prolongada, que dura más de tres semanas, es un síntoma característico, y en fases avanzadas de la enfermedad puede presentarse las típicas bronquiectasias y bronquitis crónica. Cuando se llega a dar la destrucción del tejido pulmonar, va a dar lugar a complicaciones graves como una hemoptisis masiva (10,13,15).

Los síntomas sistémicos reflejan el impacto de la tuberculosis en todo el cuerpo. Entre ellos destacan la fiebre, generalmente más pronunciada durante la noche, y los sudores nocturnos, relacionados con los ciclos circadianos y la respuesta inmunitaria. Además, la pérdida de peso involuntaria y la caquexia son signos comunes, resultado de la anorexia prolongada y la respuesta inflamatoria del cuerpo, particularmente por la liberación de citocinas como

TNF- α . Estos síntomas sistémicos afectan la homeostasis del cuerpo y reflejan el estado avanzado de la enfermedad en muchos casos (10,13,15).

1.6.2 Evolución de la enfermedad

La tuberculosis puede presentarse en dos fases: primaria y postprimaria. La fase primaria se refiere al inicio de la enfermedad clínica dentro de un año de la infección inicial por *Mycobacterium tuberculosis* y ocurre generalmente tras la primera exposición al bacilo, y es más común en niños o personas con un sistema inmunológico debilitado. Suele ser asintomático o presentar síntomas leves. La prevalencia de la tuberculosis primaria también ha aumentado en adultos, representando hasta el 34% de los casos en este grupo, especialmente en países desarrollados. Por otro lado, la tuberculosis postprimaria, también conocida como reactivada, es más frecuente en adultos y ocurre cuando el bacilo se reactiva, generalmente debido a la inmunosupresión. En esta fase, los síntomas suelen ser más graves y están relacionados con la destrucción progresiva del tejido pulmonar, lo que puede llevar a la formación de cavidades y la diseminación de la infección dentro de los pulmones (10,13,15).

Desde una perspectiva radiológica, la TB primaria suele manifestarse principalmente por medio de cuatro entidades: la consolidación en el lóbulo inferior y medio, enfermedad miliar, la linfadenopatía y el derrame pleural. Mientras que la tuberculosis postprimaria va a presentar hallazgos característicos como nódulos centrolobulillares, cavitación, consolidación y engrosamiento de la pared bronquial. Se entiende que la fisiopatología de la tuberculosis primaria se produce mediante la inhalación de gotitas cargadas de bacilos, que invaden a los alvéolos pulmonares y comienzan a replicarse en los macrófagos alveolares, dando lugar a la formación de granulomas. A medida que las horas y los días pasan, se desarrolla una hipersensibilidad retardada, llevando a una reacción positiva a la tuberculina y a la necrosis caseosa en el foco pulmonar, formando el complejo primario o el conocido complejo de Ghon. A medida que la enfermedad progresa, puede manifestarse de varias formas, incluyendo progresión local, diseminación

broncogénica, hematogena y linfática. La extensión de la infección inicial está influenciada por factores como la virulencia del patógeno y la respuesta inmune del huésped (10,16).

1.6.3 Radiografía

Los hallazgos radiográficos de la TB varían significativamente entre niños y adultos, siendo más comunes en la población pediátrica la enfermedad del lóbulo inferior, adenopatía y derrames pleurales. En contraste, los adultos generalmente presentan tuberculosis de reactivación en el lóbulo superior. Sin embargo, en pacientes inmunodeprimidos, se observa una tendencia hacia la enfermedad pulmonar inferior y los derrames, así como un patrón que puede confundirse con TB primaria (10,13,15).

Los tuberculomas, que son nódulos pulmonares, pueden ser la única anomalía visible en las radiografías de tórax en un pequeño porcentaje de pacientes con TB activa. A menudo presentan nódulos satélites y pueden confundirse con neoplasias malignas. Las primeras manifestaciones de la TB pulmonar activa suelen ser áreas irregulares de consolidación en los lóbulos superiores, que pueden ser difíciles de diferenciar de la neumonía bacteriana sin hallazgos asociados como la linfadenopatía o cavitación. La cavitación es común, afectando a aproximadamente la mitad de los pacientes, y se caracteriza por cavidades con paredes gruesas que pueden evolucionar a paredes más delgadas con el tratamiento (10,13,15).

La diseminación broncogénica se presenta como múltiples nódulos centrolobulillares y un patrón de "árbol en brote", que es característico de la propagación endobronquial de la TB. Este patrón puede confundirse con otros tipos de infecciones pulmonares y es más fácilmente identificado mediante tomografía computarizada (TC). En los casos de tuberculosis traqueobronquial, se observa engrosamiento irregular de las paredes bronquiales y estenosis bronquial, lo que puede causar complicaciones como atelectasia y neumonía postobstructiva (10,13,15).

La tuberculosis miliar, que resulta de la diseminación hematológica, se presenta como nódulos uniformemente distribuidos y puede asociarse con otros órganos. Este patrón no suele ser tan evidente en las radiografías de tórax iniciales, por el contrario, una tomografía computarizada si puede detectar la enfermedad miliar antes de que se haga visible radiográficamente. Un hallazgo común es la linfadenopatía, típicamente unilateral, que puede a su vez complicarse a una atelectasia y consolidación. Se ha visto que la diseminación linfática puede ser más frecuente de lo que se creía, ya que cierto porcentaje considerable

1.6.4 Histopatología

La histopatología de la TB se basa principalmente en la identificación de la granulomatosis necrotizante epitelioides, que es un rasgo característico de la enfermedad. Esta se presenta como necrosis homogénea y moderadamente eosinofílica, con poca o ninguna estructura alveolar. Histológicamente, se observa una colección de células epitelioides que se diferencian de macrófagos y que suelen estar organizadas en capas alrededor de la necrosis. En este contexto, también son típicas las células gigantes de Langhans, que aparecen dentro del área de las células epitelioides. A menudo, estas necrosis están rodeadas por un infiltrado variable de linfocitos y, en algunos casos, fibroblastos proliferantes. La identificación de bacilos ácidos-alcohol resistentes (BAAR) en las muestras de tejido puede aumentar significativamente la probabilidad de un diagnóstico de TB, aunque su detección es infrecuente en las biopsias (17,18).

En cuanto al diagnóstico histopatológico enfrenta ciertos desafíos, ya que los hallazgos que se han logrado de granulomas necrotizantes no son tan exclusivos de la tuberculosis como se pensaba y pueden presentarse en diversas enfermedades pulmonares, por ejemplo, la sarcoidosis y entre otras. A pesar de que el diagnóstico histológico puede sugerir TB, no es del todo definitivo sin la confirmación microbiológica o molecular. Por lo tanto, se aconseja realizar pruebas adicionales para poder detectar secuencias génicas de micobacterias, ya que un resultado negativo no descarta la posibilidad de

tuberculosis. La dificultad en el diagnóstico se ve incrementada en pacientes inmunocomprometidos, donde la respuesta granulomatosa puede estar tanto ausente o ser menos pronunciada (17,18).

1.6.5 Pruebas moleculares

El diagnóstico de la infección por tuberculosis y la distinción entre la tuberculosis latente y la enfermedad tuberculosa son fundamentales para instaurar el tratamiento adecuado. Las dos pruebas que se utilizan actualmente para detectar la infección por *M. tuberculosis* son la prueba de inmunoglobulina endoscópica (IGRA) o la prueba de Mantoux, que ayudan a diferenciar a las personas infectadas por *M. tuberculosis* de las que no están infectadas. Sin embargo, ninguna de estas pruebas permite diferenciar la tuberculosis latente de la enfermedad tuberculosa. Una prueba negativa tampoco excluye el diagnóstico de tuberculosis latente o de enfermedad tuberculosa (10,13,15).

El diagnóstico definitivo de tuberculosis se realiza mediante el aislamiento de *M. tuberculosis* en una muestra corporal, ya sea de esputo o de tejido de los sitios afectados. El examen bacteriano óptimo consiste en un frotis para bacilos acidorresistentes, una prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) y un cultivo de la muestra e identificación de *M. tuberculosis*. A esto le sigue una prueba de sensibilidad a fármacos utilizando métodos moleculares y basados en el crecimiento. A diferencia de la tuberculosis pulmonar, los sitios afectados por tuberculosis extrapulmonar se biopsian con frecuencia, ya que a menudo son paucibacilares y los cultivos negativos son frecuentes. Las características histopatológicas típicas de los granulomas tuberculosos respaldan firmemente el diagnóstico de tuberculosis (10,13,15).

La OMS ha reconocido que el tratamiento eficaz de la tuberculosis requiere tanto un diagnóstico rápido de la tuberculosis como una detección rápida de la resistencia a los medicamentos, en particular en las regiones con escasos recursos. Actualmente, la OMS se encuentra en un período transitorio en el que las recomendaciones anteriores específicas de productos para pruebas rápidas (por ejemplo, Xpert MTB/RIF) se están cambiando a

recomendaciones basadas en clases (por ejemplo, NAAT automatizadas de baja complejidad) (10,13,15).

El ensayo Xpert MTB/RIF es una de las pruebas de diagnóstico rápido aprobadas por la OMS que puede detectar con precisión tanto la tuberculosis como la resistencia a la rifampicina en menos de 2 h. Utiliza la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real en la plataforma GeneXpert para identificar *M. tuberculosis* y mutaciones asociadas con la resistencia a RIF directamente a partir de muestras de esputo dentro de una unidad de prueba autónoma automatizada. De las personas sin un diagnóstico de laboratorio confirmatorio de tuberculosis, se puede hacer un diagnóstico presuntivo conocido como “tuberculosis clínicamente diagnosticada”, sobre cuya base se puede instaurar el tratamiento (10,13,15).

Microscopía para *Mycobacterium tuberculosis*: La microscopía de esputo es esencial para el diagnóstico de la TB pulmonar. La tinción ácido-alcohol resistente mediante el método Ziehl-Neelsen (ZN) nos permite detectar bacilos ácido-alcohol resistentes, pero tiene poca sensibilidad y a su vez requiere de un alto contenido bacilar (5000-10,000 UFC/mL) en específico. Para mejores resultados, es recomendable recolectar tres muestras de esputo para la microscopía, aunque hoy en día se han revisado las pautas a dos muestras sobre todo para facilitar el diagnóstico en el mismo día. La microscopía nos va a ayudar a identificar un tanto por ciento (70-80%) de los casos bacteriológicamente positivos en ciertas ocasiones, y se ha demostrado que la centrifugación de muestras de esputo puede aumentar la sensibilidad de la prueba. En retrospectiva, la microscopía se la considera como el método más rápido y económico, con sensibilidad que suele variar entre un 46-78% y especificidad cercana al 100% (7,10,15,19,20).

Cultivo para *Mycobacterium tuberculosis* y prueba de sensibilidad a fármacos: El cultivo de esputo para aislar *Mycobacterium tuberculosis* es un procedimiento muy sensible que se puede detectar de 10 a 100 bacilos viables. Su especificidad supera el 99% y se considera el estándar de oro para el diagnóstico de TB. Aunque los cultivos convencionales tardan más de dos

semanas en proporcionar resultados, añaden un 20-30% a los casos de PTB confirmados bacteriológicamente. Los medios más utilizados para el cultivo incluyen el medio Lowenstein-Jensen (LJ), que favorece el crecimiento de *M. tuberculosis*, y otros medios como el de Ogawa. El tiempo de generación de *M. tuberculosis* es lento, con colonias que aparecen en aproximadamente dos semanas, lo que puede retrasar el tratamiento (7,10,15,19,20).

Sistema BACTEC MGIT 960 y pruebas de susceptibilidad fenotípica a fármacos: El sistema BACTEC MGIT 960, avalado por la OMS, es un sistema de cultivo líquido que permite la identificación y la prueba de sensibilidad a los fármacos. Este sistema automatizado detecta la fluorescencia causada por el crecimiento de bacilos en intervalos de 60 minutos. Comparado con el sistema anterior BACTEC 460, el MGIT 960 ofrece un mejor rendimiento, siendo igualmente eficaz que el cultivo convencional en la detección de micobacterias y su resistencia a los fármacos, aunque se requieren pruebas adicionales para identificar la especie de *M. tuberculosis* (7,10,15,19,20).

Métodos inmunológicos: Entre las pruebas inmunológicas más reconocidas como lo son la Prueba de Tuberculina (TST) y QuantiFERON-TB Gold (QFT), se utilizan principalmente para el cribado. La TST, está basada en la inyección intradérmica de PPD, se encarga de medir la respuesta inmune a MTB, pero puede dar como resultados falsos positivos en individuos vacunados con BCG. El QFT, el cual es un ensayo de liberación de interferón-gamma, es un método alternativo que se encarga de medir la respuesta inmune celular y muy útil en individuos que corren el riesgo conocido de exposición a MTB o condiciones inmunocomprometedoras (7,10,15,19,20).

Diagnóstico molecular y detección de MTB resistente a fármacos: Los métodos moleculares son útiles para el manejo efectivo de casos de TB, especialmente en casos negativos en la tinción y de resistencia a los fármacos. Las técnicas como la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y amplificaciones de desplazamiento de hebra (SDA) ofrecen diagnósticos rápidos y precisos, con varias metodologías desarrolladas para detectar

diferentes genes de MTB. La PCR ha demostrado ser efectiva y rentable para el diagnóstico rápido de la tuberculosis activa (7,10,15,19,20).

Test de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT): son técnicas avanzadas utilizadas para detectar e identificar más rápidamente el complejo *Mycobacterium tuberculosis* en muestras clínicas, superando las limitaciones de los métodos microbiológicos convencionales. Utilizan métodos como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP), siendo esta última una opción simple y específica que puede adaptarse a entornos con recursos limitados. Los NAAT son útiles para confirmar resultados positivos por microscopía o para el diagnóstico inicial, pero su aplicación puede ser limitada debido a la complejidad del proceso de extracción y amplificación de ADN, así como a preocupaciones de bioseguridad, lo que hace que sean más comunes en países con recursos adecuados (7,10,15,19,20).

Ensayo de sonda lineal (LPA): El LPA utiliza PCR para poder detectar la presencia de *M. tuberculosis* y a su vez mutaciones que determinan la resistencia a los fármacos. La amplificación se realiza luego de la hibridación en una tira con sondas oligonucleotídicas específicas. Este método va a permitir la identificación rápida de MTB y su resistencia a los medicamentos antituberculosos, de esta forma mejoran así la gestión del tratamiento de la tuberculosis (7,10,15,19,20).

1.7 Tratamiento

El tratamiento de la TB se basa en regímenes específicos, que varían según el tipo de TB que este presentando el paciente. Los regímenes que mejor se recomiendan incluyen tres meses de medicación con isoniazida (INH) administrada semanalmente junto con la rifapentina (RPT). La dosis recomendada de isoniazida es de 15 mg/kg (máximo 900 mg) una vez por semana, y la dosis de rifapentina es de 10 mg/kg (máximo 600 mg) una vez por semana. Este esquema se recomienda más que nada para adultos y niños mayores de 2 años, incluyendo a pacientes VIH positivas, siempre y cuando no existan interacciones farmacológicas que lo impidan. Cabe mencionar que

este régimen, esta mostrando una eficacia comparable a la del estándar de 9 meses de isoniazida diaria, que consiste en 5 mg/kg (máximo 300 mg) al día (21-24).

Un método alternativo eficaz es la administración diaria de cuatro meses de rifampicina (RIF), con una dosis sugerida de 10 mg/kg (máximo 600 mg). Este método es especialmente aconsejable para adultos y niños que son VIH negativos. Este tratamiento ha probado ser clínicamente eficaz y menos tóxico que la norma diaria de 9 meses de isoniazida. De igual forma, presenta una tasa reducida de interrupciones debido a efectos secundarios y hepatotoxicidad. No obstante, es necesario tener en cuenta las interacciones con medicamentos como la warfarina y los anticonceptivos orales al tomar rifampicina. En situaciones en las que la rifampicina no se recomienda, rifabutina (RFB) podría ser una alternativa eficaz, con una dosis de 5 mg/kg (máximo 300 mg), dado que tiene menos efectos. (21-24).

Otro régimen que se sugiere es el de tres meses de isoniazida y rifampicina diarios, con dosis recomendadas de 5 mg/kg (máximo 300 mg) de isoniazida y 10 mg/kg (máximo 600 mg) de rifampicina. Este tratamiento se recomienda condicionalmente para adultos y niños de todas las edades, incluidos aquellos VIH positivos. Este enfoque ha mostrado un riesgo similar de enfermedad de tuberculosis y hepatotoxicidad en comparación con tratamientos más prolongados. Sin embargo, se deben considerar las interacciones farmacológicas y la resistencia a los medicamentos, que pueden complicar el manejo de la TB (21-24).

Además de estos regímenes, los tratamientos estándar de seis o nueve meses de isoniazida diaria son opciones recomendadas, especialmente para adultos y niños VIH negativos. La dosis es de 5 mg/kg (máximo 300 mg) al día. Sin embargo, su efectividad en personas VIH positivas con pruebas de tuberculina negativas o anérgicas es incierta en entornos de baja incidencia de tuberculosis. A pesar de su efectividad, estos regímenes presentan el desafío de la adherencia, debido a la larga duración y el potencial de hepatotoxicidad (21-24).

El tratamiento de la tuberculosis sensible a medicamentos (TB-DS) ha sido tradicionalmente abordado mediante un régimen de corta duración de seis meses, que incluye una fase intensiva de dos meses con rifampicina, isoniazida y pirazinamida (PZA). Las dosis de Isoniazida son 5 mg/kg (máximo 300 mg), de Rifampicina es de 10 mg/kg (máximo 600 mg) y de Pirazinamida es de 25 mg/kg (máximo 2000 mg), administradas diariamente. Esto es seguido de una fase de continuación de cuatro meses con rifampicina e isoniazida en las mismas dosis. Este enfoque ha demostrado ser efectivo, pero el desafío de la adherencia ha llevado a investigaciones sobre la posibilidad de acortar el tratamiento. Aunque algunos ensayos han explorado la incorporación de fluoroquinolonas, los resultados han mostrado que no cumplen con los márgenes de no inferioridad respecto al tratamiento estándar de 6 meses (21-24).

1.7.1 Resistencia

La resistencia al tratamiento de la TB, específicamente a la isoniazida (INH), ha tenido una problemática desde su introducción en los años 50. La resistencia a INH generalmente está relacionada con mutaciones en los genes *katG* o *inhA*, que son importantes para la activación del fármaco y la síntesis de ácidos grasos en *Mycobacterium tuberculosis*. El nivel alto y bajo se puede dar por las mutaciones de la resistencia. Por lo mismo, se asocia con mutaciones en *inhA*, mientras que las mutaciones en *katG*, especialmente en Ser315Thr, provocan una resistencia de alto nivel. Factores como una población bacteriana importante o una terapia inadecuada contribuyen al desarrollo de la resistencia adquirida (23,25,26).

El tratamiento de la Tuberculosis Resistente a la INH ha experimentado una evolución, y en la actualidad se aconseja añadir fluoroquinolonas (FQ), como la Levofloxacina (LFX), para incrementar las tasas de éxito terapéutico. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda un tratamiento de seis meses con Rifampicina (RIF), Pirazinamida (EMB), Etambutol (EMB), y Levofloxacino (LFX), siendo este el más recomendado debido a su perfil de seguridad superior al de otras. Estos tratamientos optimizan los resultados,

con tasas de mortalidad reducidas y obtención de resistencia a la rifampicina. No obstante, es necesario eliminar la resistencia a RIF antes de comenzar este sistema. El tratamiento no debe superar los seis meses, aunque el uso extendido de PZA puede incrementar la probabilidad de hepatotoxicidad, dificultando así la elección del tratamiento óptimo (23,25,26).

1.8 Complicaciones

La tuberculosis pulmonar activa está asociada con varias complicaciones sistémicas menos evidentes, como el aumento del estrés oxidativo, hiponatremia, hipocolesterolemia, deficiencia de vitamina D, intolerancia a la glucosa, manifestaciones hematológicas y alteraciones en la microbiota. El estrés oxidativo en la tuberculosis es causado por la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y una disminución de glutatión, lo que contribuye al daño celular. La hiponatremia, observada en más del 50% de los pacientes, está relacionada con un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), mientras que la hipocolesterolemia se debe a la participación del colesterol en la activación inmune y el uso de esta como fuente de energía por parte del patógeno (13).

Se asocia con un mayor riesgo de tuberculosis activa: la deficiencia de vitamina B ya que esta vitamina tiene como función modular la función de los macrófagos y reduce la supervivencia del patógeno. Aunque se ha investigado la suplementación de vitamina D, los ensayos clínicos no han mostrado mejoras significativas en los tiempos de recuperación. La intolerancia a la glucosa también es común, ya que los pacientes con diabetes corren un riesgo tres veces mayor de desarrollar tuberculosis. La relación entre la tuberculosis y la diabetes aún es tema de estudio porque hay teorías que sugieren que la tuberculosis afecta el control glucémico y viceversa, dando resultados clínicos no precisos en ambos casos (13).

CAPÍTULO 2. TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

2.1 Definición

La tuberculosis extrapulmonar (TB extrapulmonar) se refiere a la manifestación aislada de la enfermedad en sitios del cuerpo fuera de los pulmones. Sin embargo, si un paciente con TB pulmonar también tiene un foco extrapulmonar, se clasifica como TB pulmonar. El término "TB diseminada" se usa para describir la enfermedad activa que afecta al menos dos órganos no contiguos o cuando se detecta *M. tuberculosis* en la sangre o médula ósea. La TB miliar, una forma de TB diseminada, se caracteriza por pequeños focos distribuidos uniformemente en los pulmones y otras vísceras, pero debido a la afectación pulmonar, se clasifica como TB pulmonar (27).

2.2 Epidemiología

La TB extrapulmonar representa entre el 15% y 20% de los casos totales de TB en pacientes inmunocompetentes, pero en individuos inmunodeprimidos, esta forma de la enfermedad supera el 50% de los casos. Según el Informe Global de TB 2020, la TB extrapulmonar constituyó el 16% de los 7,5 millones de casos notificados de TB, variando entre el 8% en la región del Pacífico Occidental y el 24% en la región del Mediterráneo Oriental. Los factores de riesgo incluyen inmunosupresión, como infección por VIH, uso de esteroides y desnutrición, así como factores ambientales, como vivir en zonas endémicas o tener contacto cercano con personas con TB pulmonar (10,27).

2.3 Etiología

La tuberculosis tiene un origen proveniente de la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, pertenece al orden Actinomycetales, clase Actinomycetes, y familia Mycobacteriaceae. Es un bacilo aeróbico, no formador de esporas y no móvil, con forma de varilla ligeramente curva o recta, de tamaño entre 0,2-0,6 μm por 1-10 μm . Su morfología varía según la especie, presentando colonias lisas o rugosas, y puede ser pigmentada o no. Posee una pared celular rica en ácido N-acetilmurámico y ácido micólico, lo que le confiere su característica acidorresistente. Su ADN tiene un alto contenido de G+C (61-71%) y su tiempo de generación es lento, entre 20 y 36 horas (28).

2.4 Factores de Riesgo

Los principales factores de riesgo asociados a la tuberculosis extrapulmonar (EXPTB) incluyen ser mujer, edades extremas (<15 años y >65 años), etnia asiática o raza negra, presencia de comorbilidades como diabetes, insuficiencia renal terminal, trasplante de órganos sólidos y coinfección con VIH, especialmente en pacientes con recuento de CD4 bajo. Además, el uso de medicamentos anti-TNF alfa aumenta significativamente el riesgo de reactivación de tuberculosis latente (LTB) y desarrollo de EXPTB, incluida la tuberculosis abdominal. Otras condiciones como el desempleo, y la coinfección con hepatitis C también han mostrado estar asociadas a un mayor riesgo de EXPTB (29).

2.5 Tipos de Tuberculosis Extrapulmonar

2.5.1 Linfático

2.5.1.1 Fisiopatología

La tuberculosis linfática (TBL), históricamente conocida como escrófula o mal del rey, representa aproximadamente el 35% de los casos de EXPTB. La linfadenitis cervical es la manifestación más común, observada en un 60 a 90% de los casos. Esta afección se debe a la diseminación de los bacilos de *Mycobacterium tuberculosis* desde el foco primario de infección, como el complejo de Ghon, o desde áreas cercanas como las amígdalas, adenoides o infecciones óseas en los senos paranasales. Los bacilos se multiplican en los ganglios linfáticos, provocando hiperemia, hinchazón, necrosis y caseificación (10,28,30,31).

La inflamación progresa, con la formación de conglomerados de ganglios que pueden adherirse a la piel adyacente, y eventualmente, formar fístulas que drenan a través de la piel. En casos de linfadenitis mediastónica, puede haber compresión de grandes vasos o nervios, erosión bronquios, lo que es más común en niños. Esta afección se clasifica en cinco etapas: ganglios agrandados pero móviles (Etapa I), ganglios grandes y fijos a los tejidos circundantes (Etapa II), formación de abscesos (Etapa III), abscesos en collar (Etapa IV), y fístulas cutáneas (Etapa V).

2.5.1.2 Diagnóstico

La linfadenitis tuberculosa cervical, también llamada como escrófula, es el tipo de tuberculosis extrapulmonar más frecuentes en zonas endémicas. Normalmente ocurre durante una infección primaria o a través de la diseminación desde los ganglios linfáticos mediastínicos después de un período de latencia. Durante las primeras etapas, los ganglios linfáticos parecen uniformes, sin embargo, conforme la enfermedad avanza, se logran detectar nodulaciones con necrosis central en las imágenes de tomografía computarizada (TC) (10,28,30,31).

En etapas más avanzadas, existe una calcificación de los ganglios. Los hallazgos ecográficos cambian según su clasificación, mostrando ganglios redondeados en las primeras etapas y abscesos, necrosis o formación de fistulas en fases tardías. La linfadenitis tuberculosa afecta principalmente los ganglios cervicales (63%), mediastínicos (27%) y axilares (8-10%). El diagnóstico diferencial implica una distinción entre ganglios metastásicos necróticos de carcinoma papilar de tiroides o cáncer de células escamosas.

2.5.1.3 Tratamiento

Las modalidades de tratamiento para TBL incluyen el régimen estándar de medicamentos antituberculosos estándar (ATD) utilizado para TB pulmonar. En casos seleccionados de TBL, se puede aplicar incisión y drenaje, y rara vez se requiere intervención quirúrgica. Después del tratamiento estándar, la presencia de ganglios linfáticos residuales no se considera un signo de recurrencia o fracaso del tratamiento TBL (32,33).

2.5.2 Pleural

2.5.2.1 Fisiopatología

La tuberculosis pleural (PLTB) representa hasta el 30% de los casos de EXPTB en países de alta carga. La patogénesis de la TB pleural se debe principalmente a una reacción de hipersensibilidad retardada, en lugar de una infección directa del espacio pleural. El espacio pleural se ve afectado por lesiones parenquimatosas pulmonares que activan una respuesta

inmunológica. Inicialmente, hay una respuesta neutrofílica que dura hasta 24 horas, seguida por una respuesta linfocitaria que forma granulomas pleurales y libera adenosina deaminasa (ADA) (10,28,30,31).

Los macrófagos activados por células T helper tipo 1 (Th1) y la liberación de interferón gamma (IFN- γ) desempeñan un papel clave en la contención del *Mycobacterium tuberculosis*. El líquido pleural se acumula debido al aumento de la permeabilidad capilar pleural, complicando su drenaje. Con el tiempo, la crónica pleural de TB puede llevar a la formación de empiema y fibrosis pleural, lo que compromete la función pulmonar. La tuberculosis pleural es más común en pacientes con SIDA y puede ocurrir tras la ruptura de lesiones subpleurales o diseminación linfática (10,28,30,31).

2.5.2.2 Diagnóstico

Clínicamente, los pacientes con tuberculosis pleural presentan síntomas como fiebre aguda, dolor torácico pleurítico, tos no productiva, sudores nocturnos, pérdida de peso y disnea. La enfermedad puede desarrollarse entre 3 y 7 meses después de la exposición inicial y se asocia asociado con derrame pleural unilateral. Las radiografías de tórax muestran afectación parenquimatosa concomitante en el 20%-50% de los casos. La ecografía del tórax puede revelar derrames pleurales que varían de anecoicos a hiperecoicos, dependiendo del grado de empiema, y guiar la aspiración de líquido pleural. La TC es la técnica más precisa para evaluar el engrosamiento pleural, el empiema loculado y complicaciones como la fístula broncopleural. Si el estudio de líquido pleural no da resultados relevantes o que llamen la atención, se puede realizar una biopsia pleural para potenciar el diagnóstico. En situaciones adicionales, el engrosamiento pleural restante y la calcificación pueden manifestarse, provocando el fibrotórax.

2.5.2.3 Tratamiento

El tratamiento de la PLTB implica el uso de ATD en un régimen similar al de la TB pulmonar. No se recomienda el uso de terapia adjunta con corticosteroides ya que los efectos beneficiosos de dicho tratamiento no son

concluyentes. Se podría realizar una toracocentesis además de la quimioterapia para aliviar la disnea y reducir el engrosamiento pleural y el deterioro funcional asociado (32,33).

2.5.3 Sistema Nervioso Central (SNC)

2.5.3.1 Fisiopatología

La TB del SNC es una forma grave y menudo fatal de la EXPTB, predominante en niños pequeños. La meningitis tuberculosa y los tuberculomas intracraneales son las dos manifestaciones principales. Los bacilos de *Mycobacterium tuberculosis* alcanzan el SNC durante la diseminación de la enfermedad pulmonar activa, atravesando la barrera hematoencefálica (BBB) a través de monocitos/neutrófilos infectados. Estos bacilos forman focos caseosos en el parénquima cerebral o las meninges llamadas "focos de Rich", los cuales se rompen en el espacio subaracnoideo, lo que desencadena una respuesta inflamatoria mediada por células T, con niveles elevados de INF- γ y TNF- α . en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La degeneración resultante bloquea el flujo del LCR, provocando hidrocefalia y vasculitis, lo que lleva a infartos cerebrales y daño neurológico potencialmente irreversible. En estudios de imagen, se observan reales meníngeos basales, hidrocefalia e infartos parenquimatosos, hallazgos específicos de la meningitis tuberculosa (10,28,30,31).

La hidrocefalia comunicante, genera exudados inflamatorios que impiden la circulación de LCR. El infarto cerebral se produce cuando las arterias inflamatorias exudatorias se infunden, provocando vasculitis y en ciertas situaciones, necrosis de la pared vascular. Alrededor del 20% de los pacientes con meningitis tuberculosa experimentan déficits neurológicos focales debido a los infartos.

2.5.3.2 Diagnóstico

Se estima que la TB-SNC afecta al 5-10% de los pacientes con TB y al 20% de los pacientes con TB asociada al SIDA. Clínicamente, se presenta con síntomas inespecíficos como cefalea, rigidez de nuca, fiebre, vómitos,

radiculopatía e incluso coma. La TB-SNC puede imitar otras enfermedades inflamatorias, infecciosas y tumorales. Se puede presentar de forma extraaxial (leptomeningitis tuberculosa y paquimeningitis), intraaxial (tuberculoma, cerebritis, absceso tuberculoso) o como encefalopatía tuberculosa (10,28,30,31).

La leptomeningitis tuberculosa es la presentación más frecuente en niños y adolescentes y se desarrolla por la propagación hematógena de *M. tuberculosis*. El exudado inflamatorio en el espacio subaracnoideo, característico de esta forma, es visible en tomografías y resonancias magnéticas con contraste, especialmente en la fosa interpeduncular.

Las complicaciones más comunes son la hidrocefalia, la vasculitis, los ataques cardíacos y la neuropatía. La hidrocefalia puede ser comunicante o no comunicante, esta última puede ser causada por un tuberculoma o absceso. El infarto isquémico surge debido a la arteritis cerebral, en cambio, el infarto hemorrágico está relacionado con un trombo en el seno venoso dural. El 2,3,4 y 7 son los nervios craneales que pueden verse afectados por la isquemia o la percepción nerviosa.

2.5.3.3 Tratamiento

El tratamiento de la meningitis tuberculosa incluye quimioterapia con medicamentos antituberculosos estándar como se prescribe para la TB pulmonar. La OMS recomienda 2 meses de fase de tratamiento inicial con INH, RIF, PZA y etambutol (ETM), seguido de 10 meses de INH y RIF como régimen estándar para casos sensibles a los medicamentos. El desarrollo de cepas resistentes a múltiples fármacos, que son resistentes a INH y RIF, es desastroso para el tratamiento de la meningitis tuberculosa. Actualmente no hay disponible ningún régimen estándar o probado excepto el recomendado por la OMS para la TB pulmonar. Los estudios sugieren el uso de fluoroquinolonas, como levofloxacin y moxifloxacin, además del régimen estándar para la TBM-MDR, ya que estos medicamentos tienen una buena penetración en el LCR y son eficaces contra las cepas resistentes. Sin

embargo, estos medicamentos tienen la ventaja solo si se agregan temprano en el régimen de tratamiento (32,33).

Aparte del tratamiento tradicional que se usa hoy en día para la tuberculosis, la OMS recomienda sobre todo el uso de corticosteroides auxiliares, como la prednisona y la dexametasona, inicialmente como terapia intravenosa y luego como terapia oral para reducir la mortalidad en varios casos. Varios estudios han demostrado el índice de mortalidad de un paciente con disminución con corticosteroides, que aumento aún más con otros medicamentos, como, por ejemplo, la aspirina. En retrospectiva, una administración eficaz debe considerar la gestión de las terapias complementarias para los huéspedes, que incluyen los corticosteroides como la aspirina.

2.5.4 Cerebral

2.5.4.1 Fisiopatología

La tuberculosis cerebral se manifiesta como tuberculomas, los cuales son más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos. Estos tuberculomas múltiples pueden surgir por diseminación hematógena o por la extensión de una infección del líquido cefalorraquídeo (LCR) a través de venas corticales y pequeñas arterias penetrantes. Los tuberculomas miliares se caracterizan por pequeños granulomas difusos en la sustancia blanca subcortical, con poco o ningún edema, y generalmente se asocian a tuberculosis miliar pulmonar. Los síntomas clínicos de los tuberculomas cerebrales suelen ser sutiles e inespecíficos, lo que dificulta su detección temprana (10,28,30,31).

2.5.4.2 Diagnóstico

El diagnóstico de los tuberculomas cerebrales se basa en estudios de imagen, los cuales muestran características distintas según la etapa evolutiva de las lesiones. Los tuberculomas no caseosos son lesiones sólidas sin necrosis, que se ven hipointensas en imágenes T1 e hiperintensas en T2, con un realce homogéneo y edema vasogénico circundante. Los tuberculomas caseosos sólidos presentan una necrosis en su centro circundado por una cápsula de tejido colágeno, con aparición en forma de aro. En la etapa avanzada, los

tuberculomas muestran licuefacción central, lo que los hace indistinguibles de otros abscesos. Estas lesiones aparecen como masas hipodensas con realce periférico irregular en la tomografía, mostrando restricción en la difusión debido a la alta viscosidad. A diferencia de los abscesos piógenos, los abscesos tuberculosos presentan poco edema periférico.

2.5.5 Espinal

2.5.5.1 Fisiopatología

La radiculomielitis tuberculosa es una extensión común de la meningitis tuberculosa que puede afectar la médula espinal y las raíces nerviosas. En algunos casos, surge de la propagación contigua de la espondilitis tuberculosa o se manifiesta como una lesión primaria a partir de la diseminación hematológica. Un exudado granulomatoso grueso llena el espacio subaracnoideo, causando inflamación en la médula espinal y las raíces nerviosas. En casos crónicos, este exudado puede producir adherencias y fibrosis. Al igual que en la tuberculosis cerebral, la vasculitis también puede afectar la médula espinal, lo que provoca edema medular e infartos segmentarios focales. La isquemia puede ser secundaria a la trombosis infecciosa de las arterias espinales, lo que agrava el daño neurológico (10,28,30,31).

2.5.5.2 Diagnóstico

En la tuberculosis espinal, las pruebas de imagen revelan un realce meníngeo horrible e irregular que llena el espacio subaracnoideo espinal y rodea las raíces nerviosas. Las anomalías focales de la médula espinal observadas en las imágenes ponderadas en T2 son secundarias a mielitis espinal, edema o infarto medular. La siringomielia es un hallazgo tardío causado por aracnoiditis crónica, manifestándose como una dilatación quística del canal central en la resonancia magnética. Además, la tuberculosis espinal puede presentarse en casos raros como tuberculosis intramedular. Las lesiones espinales como mielitis, gliomas astrocíticos y hemangioblastomas deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial.

2.5.6 Genitourinario

2.5.6.1 Fisiopatología

La tuberculosis genitourinaria (TGU) representa aproximadamente el 15% de los casos de tuberculosis extrapulmonar y entre el 3-4% de los casos de tuberculosis pulmonar. Generalmente, la infección afecta a los riñones, aunque puede comprometer otros órganos del tracto genitourinario. La diseminación de los bacilos de *Mycobacterium tuberculosis* ocurre por vía hematogena desde un foco de infección activa, que usualmente es pulmonar. Los bacilos se alojan en los glomérulos, donde forman granulomas que pueden permanecer latentes durante muchos años. En situaciones de inmunosupresión o debilitamiento del sistema inmunológico, estos granulomas pueden reactivarse, expandirse y generar nuevas áreas de infección en las pirámides renales (10,28,30,31).

La progresión de la enfermedad conduce a la formación de lesiones ulcerocavernosas en el sistema pielocalicial debido a la necrosis de los granulomas. La inflamación crónica causa estenosis en el sistema colector renal, especialmente en la unión ureteropélvica, el uréter distal y el cuello de los cálices, que puede desarrollarse en hidronefrosis o en caliectasia. En etapas adicionales, los riñones pueden convertirse en un proceso no funcional llamado autonefrectomía, que se caracteriza por reducir el tamaño del riñón, atrofia cortical y pérdida de la función excretora.

2.5.6.2 Diagnóstico

Desde el punto de vista clínico, la TGU puede ser asintomática en sus primeras fases, y los síntomas varían según el órgano afectado. En la tuberculosis renal, los pacientes pueden experimentar síntomas generales como febrícula, disuria, hematuria, dolor lumbar, etc. En el caso de una tuberculosis de próstata, la mayoría suelen ser asintomáticos, detectándose de manera incidental mediante biopsias realizadas por sospecha de malignidad. La epididimitis tuberculosa puede manifestarse a través del dolor y la irritación del escroto, aunque estos síntomas no son muy característicos de la infección por tuberculosis.

La identificación de la TGU se realiza mediante exámenes complementarios. En la etapa inicial, ciertas metodologías de imagen como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) pueden mostrar necrosis papilar con una apariencia "carcomido" en los cálices renales.

La ecografía puede ser beneficioso para identificar la tuberculosis prostática y epididimitis, al revelar zonas hipoecogénicas en la próstata y un agrandamiento variado del epidídimo. En el caso de las mujeres, se puede identificar la tuberculosis genital mediante imágenes que evidencian la dilatación tubárica, hidrosálpinx, piosálpinx, múltiples sinéquias y diversas calcificaciones en la zona anexial.

2.5.6.3 Tratamiento

El tratamiento de la TGU incluye quimioterapia estándar ATD como se prescribe para TB pulmonar. Donde se observa resistencia a los medicamentos, se incorpora ATD de segunda línea según las pautas de la American Thoracic Society (ATS) o la OMS. La intervención quirúrgica es necesaria en algunos casos de TBGU e incluye cirugía ablativa para nefrectomía parcial o total, epidídimo, vejiga urinaria o trompas de Falopio. La cirugía de reconstrucción o la colocación de stents se realiza en los uréteres o la vejiga cuando la anomalía es irreversible. El drenaje percutáneo del órgano afectado se recomienda cuando hay abscesos involucrados (32,33).

2.5.7 Abdominal

2.5.7.1 Fisiopatología

La tuberculosis abdominal (TBAb) se diagnostica en aproximadamente el 11% de los casos. Antes del tratamiento antituberculoso efectivo, la incidencia variaba entre el 55% y el 90%. La región ileocecal es el sitio más común de afectación en el tracto gastrointestinal debido a varias razones: mayor cantidad de tejido linfoide (placas de Peyer), mayor estasis fisiológica, alta tasa de absorción de fluidos y electrolitos, y baja actividad digestiva. Otros sitios de afectación, en orden decreciente, son el colon ascendente, el yeyuno, el apéndice, el duodeno, el estómago, el esófago, el colon sigmoide y el recto.

La tuberculosis hepatobiliar, esplénica y pancreática son raras y suelen estar asociadas a la tuberculosis miliar, siendo más común en pacientes inmunocomprometidos (10,28,30,31).

Los bacilos de *Mycobacterium tuberculosis* se infiltran en los órganos abdominales mediante dos principales rutas, provocando la enfermedad al reactivar un foco latente. La reproducción hematogena de la infección pulmonar primaria es frecuente en los niños, en cambio, en la tuberculosis miliar, los bacilos tienen la capacidad de extenderse a nivel sistémico. Por otro lado, los alimentos o leche contaminados tienen el potencial de infectar las placas de Peyer, las cuales llevan estos bacilos a los ganglios linfáticos mesentéricos, donde pueden mantenerse en un estado latente.

La tuberculosis mesentérica y peritoneal a menudo se presenta en conjunto con otras variantes de tuberculosis abdominal. La alteración peritoneal sucede cuando se rompen los ganglios linfáticos necróticos, siendo la ascitis la presentación más habitual. El líquido ascítico tiene un alto contenido proteico y celular, lo que provoca áreas de alta atenuación en las TC. Las manifestaciones menos comunes incluyen el tipo fibroso-fijo, caracterizado por engrosamiento peritoneal y mesentérico con ascitis loculada, y la tuberculosis peritoneal seca, que se manifiesta por engrosamiento nodular mesentérico y adherencias fibrosas, simulando una carcinomatosis.

En la tuberculosis de órganos sólidos abdominales, los más afectados son el hígado y el bazo, especialmente en pacientes inmunocomprometidos, como aquellos con infección avanzada por VIH. La manifestación puede ser micronodular o macronodular, a menudo acompañada de tuberculosis pulmonar miliar. Estos bacilos llegan al abdomen por diseminación hematogena.

2.5.7.2 Diagnóstico

El diagnóstico de la tuberculosis abdominal se apoya en la TC, donde la tuberculosis miliar que afecta al hígado y al bazo se presenta como múltiples pequeños nódulos hipoatenuantes dispersos en todo el parénquima. En

algunos casos, la única manifestación puede ser una hepatomegalia o esplenomegalia. Los diagnósticos diferenciales incluyen infecciones fúngicas, linfoma y metástasis. La coexistencia de tuberculosis pulmonar activa o de ganglios linfáticos necróticos puede ayudar a diferenciar la tuberculosis hepática de otras enfermedades.

La tuberculosis hepática macronodular, caracterizada por grandes nódulos con cambios necróticos, es difícil de distinguir de los abscesos causados por otros patógenos infecciosos. Aunque es rara, la tuberculosis de las glándulas suprarrenales, esta inicialmente puede ocurrir con agrandamiento glandular y necrosis. A lo largo del tiempo, pueden llegar a presentar atrofia e incluso calcificaciones.

2.5.7.3 Tratamiento

La TBAb generalmente responde a los ATD estándar utilizados para tratar la TB pulmonar. La cirugía se recomienda solo cuando constricciones irreversibles, estenosis, abscesos y formación de fístulas causan daño al tracto gastrointestinal u otros órganos internos en el abdomen (32,33).

2.5.8 Musculoesquelético

2.5.8.1 Fisiopatología

La tuberculosis musculoesquelética (MSTB) representa entre el 10-15% de todos los casos. Generalmente se origina por la reactivación de bacilos *Mycobacterium tuberculosis* que se encuentran latentes en los huesos, como la columna vertebral o las grandes articulaciones, tras la bacteriemia asociada a una infección pulmonar primaria. La preferencia por infectar la columna y las grandes articulaciones se debe a su rica vascularización (10,28,30,31).

La **espondilitis tuberculosa** es la manifestación más frecuente de la tuberculosis musculoesquelética, responsable la mitad de casos en muchos pacientes. La infección se disemina a través del flujo sanguíneo, afectando mayormente las zonas anteriores y centrales de las vértebras, provocando abscesos fríos intraóseos y la aniquilación de las vértebras. El cuerpo responde de manera gradual a la reacción inflamatoria lo que permite la

difusión de los bacilos a cuerpos vertebrales próximos o distantes a través del plexo venoso de Batson.

La **artritis tuberculosa** constituye la segunda manifestación más común de la tuberculosis musculoesquelética y habitualmente es monoarticular, afectando principalmente la rodilla o la cadera. Los síntomas clínicos generalmente no son específicos, y los resultados radiográficos son similares a los de otras formas de artritis inflamatoria. La fisiopatología incluye una respuesta inflamatoria en la membrana sinovial, lo que provoca un engrosamiento y congestión persistente en la misma, además de un derrame reactivo en las articulaciones.

La **osteomielitis tuberculosa** es menos común que la artritis tuberculosa ya menudo presenta un compromiso unifocal, aunque puede ocurrir osteomielitis multifocal en niños. La infección generalmente ingresa a las metáfisis de los huesos largos mediante diseminación hematógena, formando lesiones granulomatosas que pueden necrosarse.

2.5.8.2 Diagnóstico

El diagnóstico de la tuberculosis musculoesquelética requiere tanto una valoración clínica como un examen de imagen complementaria. La **espondilitis tuberculosa** tiene un impacto considerable en la columna torácica y a menudo muestra cuerpos vertebrales no cohesionados, denominados lesiones "skip". Dado que las micobacterias carecen de enzimas proteolíticas, los discos intervertebrales permanecen en sus fases iniciales. Son habituales los abscesos intraóseos, y el deterioro de la columna vertebral comienza se inicia en el lado anterior, adyacente a la placa terminal, lo que podría provocar cifosis focal. Las características severas de la enfermedad comprenden tres o más alteraciones en las vértebras, un ángulo de cifosis superior al 25° y una disminución de la altura anterior superior al 20%.

Por otra parte, en las primeras etapas de la **artritis tuberculosa**, la radiografía puede mostrar rasgos normales, aunque ya en casos más avanzados pueden

detectar osteoporosis periarticular, erosión marginal y un reducido progresivo del espacio articular.

La **tenosinovitis** se mide a través de imágenes que presentan fluctuaciones dependiendo de la fase de la enfermedad. En fases iniciales, puede existir líquido en la vaina del tendón, mientras que en fases subsiguientes se observa el engrosamiento y realce de la vaina tendinosa, con la potencial creación de "cuerpos de arroz" (micronódulos dentro del líquido sinovial).

Los resultados en las imágenes de **osteomielitis** generalmente no son específicos, con edema de médula ósea y los abscesos intraóseos que son comunes en la RM. La modificación del hueso cortical puede permitir que la infección transmita a músculos o espacios articulares adyacentes.

Finalmente, los **abscesos intramusculares tuberculosos** pueden encontrarse en la pared torácica debido a necrosis caseosa y la diseminación contigua desde los ganglios linfáticos mediastínicos infectados o pueden ser secundarios a espondilitis tuberculosa. Estos abscesos en las extremidades suelen ser consecuencia de artritis tuberculosa de cadera o rodilla y, en general, presentan poco o ningún edema perilesional.

2.5.8.3 Tratamiento

La pauta de tratamiento para huesos, articulaciones y columna vertebral incluye quimioterapia médica e intervención quirúrgica, cuando sea necesario. La quimioterapia para MSTB consiste en un régimen más corto, de 6 a 9 meses de ATD estándar o el régimen más extendido de 18 meses, que excluye RIF. En caso de dificultad para evaluar cualquier respuesta y en casos no complicados, la quimioterapia puede extenderse a 12 meses. Los pacientes que no responden eficazmente a la quimioterapia o aquellos con déficit neurológico, compresión de la médula, inestabilidad espinal o cifosis en un grado variable, particularmente niños, necesitan intervención quirúrgica. En los abscesos fríos y la afectación del tracto sinusal, que suelen observarse en pacientes con VIH, se requiere desbridamiento y/o drenaje (32,33).

2.5.9 Cardíaca

2.5.9.1 Fisiopatología

La TB cardíaca es una manifestación poco frecuente, presente en aproximadamente el 2% de los pacientes inmunocompetentes con TB, pero su incidencia aumenta significativamente hasta el 80% en pacientes con coinfección por VIH. La forma más común de tuberculosis cardíaca es la tuberculosis pericárdica, que tiene una tasa de mortalidad alta, cercana al 40%. Esta condición puede desarrollarse a través de diferentes mecanismos: diseminación linfática retrógrada, diseminación hematógena o ruptura de una lesión pulmonar o pleural adyacente. Los modos de presentación clínica incluyen pericarditis aguda, miopericarditis y pericarditis constrictiva (10,28,30,31).

La tuberculosis puede incidir en el corazón a través de la siembra hematógena desde un foco pulmonar infectado o una difusión directa por daño cercano. Otro tipo de infección que podría presentarse es la reproducción mediante los ganglios linfáticos mediastínicos. Aunque es poco común, el impacto cardíaco causado por la tuberculosis puede ser severo y complicado para el control clínico, particularmente en personas con compromiso inmunológico.

2.5.9.2 Diagnóstico

La tuberculosis cardíaca puede ocurrir, dependiendo de la forma clínica, pueden ocurrir varios síntomas. La tuberculosis pericárdica es la más común y puede ocurrir como pericarditis aguda, caracterizada por dolor torácico, disnea y fiebre; miopericarditis, con síntomas adicionales de insuficiencia cardíaca; o pericarditis estrecha, que puede manifestarse mediante signos de insuficiencia cardíaca derecha crónica, como expansión venosa yugular, hepatomegalia y ascitis. En varios casos, la progresión es lenta y los síntomas no son específicos, provocando retrasos en el diagnóstico.

Las imágenes juegan un papel crucial en la evaluación de la tuberculosis cardíaca. La ecocardiografía, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son herramientas eficaces para detectar las

características más significativas, como el derrame pericárdico, el engrosamiento del pericardio y las alteraciones en el miocardio. En el caso de la tuberculosis pericárdica, se observa un engrosamiento del pericardio que supera los 3 mm, a menudo asociado con linfadenopatía mediastínica.

2.5.9.3 Tratamiento

El tratamiento de TB pulmonar tiene como objetivo reducir la carga bacteriana, aliviar los síntomas cardíacos como la compresión y prevenir las secuelas hemodinámicas y la progresión a una condición constrictiva. La quimioterapia estándar con ATD, similar al tratamiento de pericarditis tuberculosa, se sigue actualmente para la terapia de TB pulmonar. Además, existe un efecto positivo comprobado de la pericardiocentesis con aguja guiada por ecocardiografía o fluoroscopia para evacuar el pericardio del líquido pericárdico compresivo y aliviar el taponamiento cardíaco. Los estudios han mostrado resultados neutrales sin beneficios o daños en el uso de colchicina y *M. indicus pranii* como terapia adyuvante para prevenir la constricción en casos de TB pulmonar. Los corticosteroides orales o intrapericárdicos son prometedores pero están contraindicados en casos de VIH y están restringidos sólo a individuos inmunocompetentes (32,33).

2.5.10 Mamma

2.5.10.1 Fisiopatología

La tuberculosis mamaria es una manifestación extremadamente rara, cuyo diagnóstico se complica debido a la inespecificidad de sus características clínicas y de imagen. Esta forma de tuberculosis puede presentarse por inoculación directa de bacilos a través de los conductos galactóforos, como consecuencia de una infección tuberculosa primaria en otra parte del cuerpo, o en casos raros, por extensión directa desde la tuberculosis de la pared torácica. La presentación clínica más común incluye un bulto indoloro o doloroso, acompañado de cambios inflamatorios, como decoloración de la piel, ulceraciones cutáneas, trayectos sinusales y secreción del pezón, aunque estos últimos son menos frecuentes (10,28,30,31).

Los pacientes con linfadenitis tuberculosa pueden tener una masa axilar palpable, que puede causar cáncer de mama oculto. Generalmente, la tuberculosis mamaria afecta a mujeres multiparas y lactantes en el rango de edad de 20 a 40 años. La forma primaria de la enfermedad se propaga a través de abrasiones en la piel de la mama o grietas en el pezón, mientras que la forma secundaria puede ser causada por la propagación retrógrada desde los ganglios linfáticos axilares infectados o por la diseminación directa desde tejido adyacente. A menudo, el estado general de la paciente es bueno y no se observan hallazgos sistémicos evidentes. Sin embargo, la presentación clínica puede ser tan inespecífica y variable que resulta difícil diferenciarla clínicamente de la mastitis granulomatosa o el cáncer de mama, siendo común encontrar una masa palpable indolora en el cuadrante superior externo de la mama o en la zona central.

2.5.10.2 Diagnóstico

El diagnóstico de tuberculosis mamaria es un desafío porque tiene una presentación y similitudes raras con otras afecciones mamarias. Los síntomas pueden incluir bultos indoloros, inflamación de la piel y a veces, secreciones del pezón. Sin embargo, la presencia de una masa axilar palpable en pacientes con linfadenitis tuberculosa puede pensar en la presencia de cáncer de mama oculto y complicar aún más el diagnóstico.

Hablando de una prueba de imagen, la mamografía es importante para el diagnóstico. Los modelos de tuberculosis mamaria ocurren en tres formas: difusa, nodular y esclerosante, siendo la forma nodular la más común. Inicialmente, el nódulo puede mostrar márgenes bien definidos, pero puede evolucionar a márgenes espiculados mal definidos. La forma difusa se observa como un área de densidad aumentada, acompañada de engrosamiento cutáneo y edema. Por su parte, la forma esclerosante puede aparecer como una masa densa irregular mal definida con engrosamiento focal o difuso de la piel, y todas estas presentaciones pueden imitar las diferentes características del carcinoma mamario.

El hallazgo de un engrosamiento localizado de la piel junto con un trayecto sinusal asociado a una masa mamaria mal definida debe alertar sobre la posibilidad de tuberculosis mamaria. Además, en las mamografías, la linfadenitis axilar tuberculosa puede manifestarse como ganglios linfáticos grandes, densos y homogéneos, con márgenes bien o mal definidos que pueden estar enmarañados. Las calcificaciones gruesas en los ganglios linfáticos son un indicador sugestivo de una infección tuberculosa previa. La ecografía es a menudo la modalidad de elección de imagen en mujeres en edad reproductiva, y puede mostrar la enfermedad como una masa circunscrita o indistinta, además de otros hallazgos como abscesos, fístulas, trayectos sinusales y aumento del grosor o retracción de la piel, aunque generalmente no se observan calcificaciones sospechosas. Por último, la resonancia magnética puede ser útil para evaluar la extensión de abscesos en áreas extramamarias y para visualizar el trayecto de fístulas en tejidos profundos.

Tabla 1. Resumen de la enfermedad EXPTB, órganos afectados, presentación clínica, edad de aparición y recomendaciones para terapia adyuvante o cirugía

Enfermedad	Presentación clínica	Edad de aparición	Recomendaciones para la terapia adyuvante	Recomendaciones para la cirugía
Meningitis	Inicial: dolor de cabeza, fiebre baja, malestar, vómitos y confusión. Grave:	Niños ≤5 años	Prednisona o dexametasona intravenosa y continuada	Ninguno

	convulsiones, coma y estupor.		como tratamiento oral	
Linfadenitis cervical	Bultos unilaterales únicos o múltiples indoloros; fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso.	Adultos de 20 a 40 años de edad	Ninguno	Incisión y drenaje
Ocular	Primaria: lesiones en párpados, conjuntivales, corneales y esclerales. Secundaria: inflamación del tracto uveal, la retina y el nervio óptico.	Ninguno en particular	Prednisona oral o esteroides tópicos o gotas de prednisona	Ninguno
Oral	Primaria: úlcera indolora, única y asociada con agrandamiento de ganglios linfáticos. Secundaria: úlcera dolorosa única, irregular, superficial o profunda, odinofagia.	Primaria—niños y jóvenes Secundaria—adultos	Medicamentos antiinflamatorios tópicos o agentes protectores de las mucosas	Ninguno
Pleural	Fiebre, dolor en el pecho, tos, disnea a veces asociada	Adolescentes y adultos	Ninguno	Toracocentesis

	con pérdida de peso, pérdida de apetito y malestar.			
Pericarditis	La pericarditis se presenta como fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos, tos, dolor en el pecho y disnea, junto con derrame pericárdico de moderado a alto.	Adultos	Uso de corticosteroides	Pericardiocentesis con aguja guiada por ecocardiografía o fluoroscopia
Cutáneo	Generalmente se presenta como una pápula o nódulo rojizo o púrpura acompañado de úlceras dolorosas en la piel; ocasionalmente se observan trayectos sinusales drenantes o abscesos cutáneos. No hay fiebre, pérdida de peso ni sudores nocturnos.	La tuberculosis cutánea miliar diseminada se presenta en lactantes y niños con menor inmunidad;	Ninguno	Escisión quirúrgica y desbridamiento

Músculoesquelético	Fiebre ocasional, pérdida de peso y sudores nocturnos, dolor e hinchazón de la columna vertebral, muñeca, rodilla, húmero, etc.	Primaria— niños Secundaria— ancianos	Ninguno	Cirugía cuando hay déficit neurológico, compresión de la médula espinal, inestabilidad espinal o cifosis en grado variable en niños particulares; para abscesos fríos y afectación del tracto sinusal, se realiza desbridamiento y/o drenaje.
Abdominal	Los síntomas son dolor abdominal, fiebre, anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. Los órganos específicos muestran	Adultos	Ninguno	Cirugía cuando constricciones irreversibles, estenosis, abscesos y formación de fistulas

	perforaciones y fistulas.			causan daño orgánico.
Genitourinario	Se observa afectación del tracto urinario con fiebre, pérdida de peso y sudoración junto con síntomas urológicos como dolor en el flanco, piuria, hematuria e incluso incontinencia urinaria. La infección del tracto genital masculino muestra hinchazón escrotal dolorosa, próstata irregular/nodular, úlcera genital y seno o fistula perineal y puede provocar infertilidad masculina; el tracto genital femenino muestra irregularidad	Adultos	Ninguno	Cirugía ablativa; cirugía reconstructiva; drenaje percutáneo

	menstrual, dolor abdominal, enfermedad inflamatoria pélvica e incluso infertilidad.			
Miliar	Los síntomas son fiebre, malestar, anorexia, pérdida de peso, tos con escalofríos y rigidez cuando hay septicemia. Se observan síntomas específicos según el órgano afectado y generalmente muestran lesiones cutáneas (tuberculosis cutis miliar diseminada), tubérculos coroides y, especialmente, meningitis tuberculosa; también se logran apreciar manifestaciones atípicas.	Lactantes y niños, así como ancianos que presenten comorbilidades; sobre todo en varones.	Prednisona cuando hay pleuritis, pericarditis y meningitis.	Cirugía solo si el daño orgánico es irreversible.

CAPÍTULO 3. LESIONES HEPÁTICAS INDUCIDAS POR ANTITUBERCULOSOS

3.1 Definición de hepatotoxicidad

En ausencia de síntomas, la elevación de las transaminasas hasta 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y en presencia de síntomas hasta tres veces el LSN o dos veces el LSN de la bilirrubina constituye hepatotoxicidad, siempre que se descarten causas competitivas como hepatitis viral aguda, hepatitis autoinmune y otras enfermedades hepáticas (34).

3.2 Epidemiología

A nivel mundial, la tasa de incidencia de la hepatotoxicidad inducida por antituberculosos es del 2-28% (35). En Estados Unidos los casos de lesión hepática inducida por medicamentos antituberculosos alcanzaron el 6,9% entre los pacientes con tuberculosis. Además, alrededor del 50% de los casos se produjeron en las primeras 2 semanas de tratamiento antituberculoso y el resto se produjo más de 2 semanas después del tratamiento inicial. El control temprano de la función hepática puede detectar alrededor del 8% de los casos en las primeras 2 semanas de tratamiento (36).

3.3 Etiología

Los fármacos antituberculosos principalmente vinculados con lesiones hepáticas son la isoniazida, rifampicina y pirazinamida. De ellos, la isoniazida es la más tóxica, mediada por metabolitos que el hígado no puede desintoxicar adecuadamente, lo que lleva a daño hepático. Aunque la rifampicina tiene un perfil de toxicidad hepática más bajo, su capacidad para inducir las enzimas hepáticas puede agravar los efectos tóxicos de la isoniazida cuando se usan juntas. La pirazinamida, por su parte, presenta un riesgo claro de hepatotoxicidad que aumenta con dosis elevadas. A su vez, se ha encontrado relación entre los polimorfismos en la N-acetiltransferasa, la UDP glucuronosiltransferasa y la glutatión S-transferasa y el riesgo de hepatotoxicidad causada por fármacos antituberculosos (37,38).

3.4 Factores de Riesgo

Los factores de riesgo para la hepatotoxicidad inducida por medicamentos antituberculosos incluyen la edad avanzada (mayores de 35 años), el género femenino, la diabetes y la malnutrición, especialmente asociada a niveles bajos de albúmina. Además, la tuberculosis abdominal y las formas graves de la enfermedad aumentan el riesgo, posiblemente debido a la afectación subclínica del hígado. Factores genéticos, como ser un acetilador lento, también incrementan el riesgo, ya que estos pacientes metabolizan más lentamente los intermediarios tóxicos de los medicamentos. La interacción de fármacos, como la potenciación de la toxicidad del isoniazida por la rifampicina, también juega un papel clave, al igual que la duración del tratamiento (34,37).

Los estudios que se han mostrado con respecto a los biomarcadores referentes a la hepatotoxicidad inducida por antituberculosos han sido explorados en diversas áreas, aunque aún no se han logrado identificar marcadores claros para un diagnóstico o pronóstico concreto. Algunas investigaciones recientes sugieren que la longitud del telómero leucocitario podría estar asociada con estas lesiones, ya que algunos pacientes con tuberculosis que desarrollaron lesión hepática mostraron una longitud de telómero significativamente más larga que los no afectados. Sin embargo, se ha observado una mínima relación entre los tipos de sangre ABO y el riesgo de hepatotoxicidad, donde los grupos sanguíneos no O (A, B, AB) presentan un mayor riesgo de desarrollar la condición a comparación con el grupo O que no lo presenta. Aun así, estas asociaciones requieren de más estudios a realizarse para confirmar su utilidad clínica (39).

3.5 Fisiopatología

Los fármacos ingeridos se transportan directamente a la circulación esplácnica hepática y pasan por el metabolismo de primer paso en el hígado. Las enzimas metabólicas convierten los fármacos en sus metabolitos a través de las vías de fase 1 (que se lleva a cabo principalmente por el CYP450), las vías de fase dos (para formar compuestos que se excretan fácilmente del

cuerpo) y las vías de fase tres (las proteínas transportadoras celulares facilitan la excreción de estos compuestos en la bilis o la circulación sistémica) (35).

Las diferencias en las toxicidades se deben a que en algunos individuos algunos fármacos se metabolizan a través de vías alternativas. La lesión hepática inducida por fármacos podría ser una respuesta mediada inmunológicamente o un resultado de la toxicidad directa del compuesto primario que afecta a los hepatocitos, las células epiteliales biliares y/o la vasculatura hepática. Esta patología puede depender de la dosis. Los radicales libres nocivos causan necrosis de los hepatocitos en las zonas más alejadas de las arteriolas hepáticas, donde el metabolismo es mayor y la capacidad de desintoxicación antioxidante es menor (35).

La distribución de la necrosis de los hepatocitos suele producirse a lo largo de los lobulillos hepáticos en lugar de por zonas, como suele observarse en la hepatotoxicidad predecible. El fármaco inmunogénico o sus metabolitos también pueden estar libres o unidos covalentemente a las proteínas hepáticas, formando haptenos o neoantígenos en las reacciones de hipersensibilidad. También pueden provocarse respuestas de hipersensibilidad eosinofílica y de células T citotóxicas dependientes de anticuerpos. La liberación de TNF-alfa, la IL-12 y el IFN-gama se encargan de fomentar la apoptosis en los hepatocitos (35).

La isoniazida se metaboliza a acetilisoniazida a través de la enzima hepática N-acetil transferasa 2 (NAT2) y es seguida por hidrólisis a acetil hidrazina. Además, la acetil hidrazina es oxidada por el citocromo P450 2E1 (CYP2E1) para formar intermediarios hepatotóxicos, que destruyen los hepatocitos, lo que resulta en daño hepático. La hepatotoxicidad por rifampicina puede tener lugar cuando se toma simultáneamente con otros medicamentos antituberculosos. Este fármaco es un inductor eficaz de la isoenzima CYP2E1 y desempeña un papel clave para aumentar la toxicidad inducida por INH, muy probablemente al aumentar la formación de su metabolito tóxico hidrazina (34,37).

La pirazinamida solo se utiliza en combinación con otros medicamentos como INH y RIF en el tratamiento de la tuberculosis. La PZA se metaboliza a ácido pirazinoico (PA) por la enzima amidasa microsomal hepática y luego se oxida a ácido 5-hidroxi pirazinoico (5-OH-PA) por la xantina oxidasa. Se considera que estos dos metabolitos reactivos de la PZA tienen un efecto hepatotóxico. El etambutol y la estreptomina también se utilizan como terapia antituberculosa. El mecanismo de la lesión hepática debido al ETH aún no está claro. Se ha descubierto que está asociada con elevaciones menores, transitorias y asintomáticas de los niveles séricos de aminotransferasa. La estreptomina (STR) no tiene hepatotoxicidad conocida (34,37).

3.6 Diagnóstico

3.6.1 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la lesión hepática inducida por medicamentos en el contexto del tratamiento de la tuberculosis pueden incluir síntomas como ictericia, náuseas, vómitos, prurito, fatiga, malestar general y alteraciones en la coagulación. En los casos graves, puede presentar encefalopatía hepática y signos de insuficiencia hepática (36).

3.6.2 Pruebas de laboratorio

La Asociación Asiática-Pacífica para el Estudio del Hígado publicó recientemente pautas que recomiendan pruebas de laboratorio y de imagen basales para detectar signos de disfunción hepática preexistente antes de comenzar cualquier tratamiento de la tuberculosis. La hepatotoxicidad se define como $ALT > 3 \times LSN$ con síntomas o $ALT > 5 \times LSN$ sin síntomas (40). El diagnóstico se fundamenta en la identificación de factores de riesgo genéticos y en la utilización de biomarcadores séricos para detectar daños en el hígado. Investigaciones sobre polimorfismos genéticos, en particular en la N-acetiltransferasa 2 (NAT2), han revelado que los individuos con el fenotipo de "acetilador lento" presentan un mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad. Sin embargo, es importante destacar que estos hallazgos enfrentan ciertas limitaciones relacionadas con la diversidad de las poblaciones estudiadas (39).

Cabe mencionar que los antígenos leucocitarios humanos (HLA) han sido investigados para predecir la susceptibilidad a la hepatotoxicidad, pero su aplicación sigue estando limitada debido a que presentan bajos valores predictivos positivos y los costos asociados con la detección. Por otro lado, los biomarcadores séricos tradicionales como AST, ALT y bilirrubina total continúan siendo utilizados, pero no muestran especificidad alguna. En estos últimos años, la glutamato deshidrogenasa (GLDH) ha emergido como un biomarcador prometedor para diferenciar entre una lesión muscular de una hepática, así como para lograr predecir la gravedad de la hepatotoxicidad (39).

Curiosamente, recomiendan no realizar un monitoreo bioquímico hepático de rutina después de que se haya iniciado el tratamiento en pacientes sin factores de riesgo para ATLI, como enfermedad hepática preexistente o virus de inmunodeficiencia humana, o anomalías de laboratorio basales. Los autores sugieren monitorear a estos pacientes para detectar signos clínicos de ATLI, mientras que aquellos con factores de riesgo deben realizarse pruebas de laboratorio cada 2 semanas durante las primeras 8 semanas y luego mensualmente. Si bien esta estrategia es probablemente la más rentable, esperar hasta que los pacientes presenten síntomas clínicos sin duda hará que se pasen por alto algunos casos de ATLI y potencialmente lleve a malos resultados para los pacientes, como se ha informado anteriormente (39).

3.7 Tratamiento

El manejo de la hepatotoxicidad inducida por medicamentos antituberculosos (anti-TB-DIH) se inicia con la suspensión inmediata de todos los fármacos hepatotóxicos ante el primer indicio de hepatitis sintomática. En los casos leves, se observa una mejoría tanto clínica como bioquímica tras la retirada del fármaco responsable. Sin embargo, en situaciones más graves que impliquen fallo hepático agudo, se recurre a la N-acetilcisteína como parte del tratamiento. La reintegración de la terapia antituberculosa (ATT) se efectúa de forma secuencial, comenzando con rifampicina y etambutol, una vez que los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) han descendido por debajo del doble del límite superior normal. Posteriormente, se vuelve a introducir la isoniazida, vigilando los niveles de ALT. Si reaparecen los

síntomas o aumentan los niveles de ALT, se suspende el último fármaco añadido. En casos de hepatotoxicidad prolongada o grave, se evita la reintroducción de pirazinamida y el tratamiento se extiende a nueve meses (34). Acerca de los patrones clínicos de lesión en el hígado, la farmacoterapia se segmenta de la siguiente forma: 1) Hepatoprotectores, 2) Anticolestáticos, 3) Inmunosupresores, y 4) Tratamiento específico (41):

3.7.1 Hepatoprotectores

Los fármacos hepatoprotectores son medicamentos que ayudan a mejorar la función del hígado, potenciar su capacidad de desintoxicación y favorecer la regeneración de sus células. No existe un consenso unificado sobre su clasificación, pero se puede lograr agrupar en diferentes categorías según sea su mecanismo de acción. Entre los que se puede mencionar están los fármacos desintoxicantes como el glutatión (GSH) y la N-acetilcisteína (NAC), los protectores de la membrana de los hepatocitos como la fosfatidilcolina poliédrica (PPC), los antiinflamatorios como la preparación del ácido glicirrícico, y los antioxidantes como la silimarina y el Bicyclol. Todos estos fármacos juegan un papel sumamente importante para el tratamiento de las diversas lesiones hepáticas inducidas por medicamentos y otras afecciones hepáticas.

La fosfatidilcolina poliédrica (PPC), extraída de fosfolípidos de soja, se usa para reparar las membranas celulares dañadas y ha podido demostrar la efectividad en el tratamiento de hepatotoxicidad. Mientras que el Bicyclol es un fármaco nuevo en China cuya función es inhibir varios mediadores inflamatorios y ha mostrado buenos resultados en el daño hepático agudo, como las crónicas.

3.7.2 Anticolestáticos

Los fármacos anticolestáticos resultan fundamentales para tratar la colestasis causada por medicamentos, una complicación que suele afectar al epitelio biliar y puede causar enormes daños en los conductos biliares. A menudo, estas lesiones resultan de la inflamación y necrosis de los colangiocitos, que

desembocan en circunstancias mayores, como la colangiopatía causada por fármacos y el síndrome de desaparición en el conducto biliar. Aunque muchos casos de colestasis se solucionan después de la suspensión del fármaco que lo suele provocar, la colestasis persistente puede provocar problemas mas crónicos, como una cirrosis.

Dentro de los tratamientos existentes, se incluyen diversos fármacos, como por ejemplo esta la S-adenosilmetionina (SAME) y el ácido ursodesoxicólico (UDCA), y la colestiramina. El UDCA actúa al disminuir la saturación de colesterol en la bilis y posee características hepatoprotectoras, aunque su eficacia en situaciones de daño hepático provocado por medicamentos aún necesita de más investigaciones. La SAME, un metabolito esencial en el metabolismo del hígado disminuye los indicadores de daño en el hígado en diversas situaciones incluyendo las provocadas por la quimioterapia. Por otro lado, La colestiramina, al ser una resina de intercambio aniónico, se emplea principalmente para disminuir la picazón de la colestasis y puede contribuir a disminuir la hepatotoxicidad en situaciones especiales, como la leflunomida.

3.7.3 Inmunosupresores

Además de los glucocorticoides, existen otras terapias particulares para DILI, como la L-carnitina y los anticoagulantes. Se ha demostrado que la L-carnitina posee un excelente potencial para tratar el perjuicio hepático causado por el ácido 3-cetoalproico. En retrospectiva, los anticoagulantes, como las heparinas de bajo peso molecular, han mostraron una mayor efectividad en la terapia del síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) y otras afecciones vasculares del hígado provocadas por medicamentos. Algunas investigaciones señalan que la administración de anticoagulantes puede incrementar significativamente la velocidad de curación en comparación con el tratamiento sin estos

Existen otros tratamientos específicos para DILI, tales como la L-carnitina y los anticoagulantes. Se ha comprobado que la L-carnitina tiene un potencial excepcional para tratar el daño hepático provocado por el ácido 3-cetoalproico.

3.7.4 Combinación de Fármacos

El fenotipo mixto de lesión hepática inducida por fármacos se asocia con manifestaciones de colestasis y daño a los hepatocitos, evidenciado por el aumento de marcadores como TBIL, ALP, ALT y AST. A pesar de la falta de evidencia sólida, en la práctica clínica es común que los médicos opten por combinar fármacos hepatoprotectores. Diversos estudios clínicos han mostrado resultados positivos al combinar tratamientos, como la combinación de PPC con biciclol, que redujo los niveles séricos de ALT, AST y ALP; y MgIG con NAC, que disminuyó marcadores inflamatorios y aumentó los antioxidantes. También se ha observado que la combinación de UDCA con SAME mejora la eficacia del tratamiento en DILI colestásica, y que los esteroides junto con UDCA son seguros y efectúan una reducción más rápida de la bilirrubina y transaminasas en casos graves. Sin embargo, la combinación de múltiples fármacos hepatoprotectores no está recomendada en las guías internacionales de DILI, destacando la necesidad de realizar estudios clínicos multicéntricos para fortalecer la evidencia disponible.

3.7.5 Tratamiento no Farmacológico

Aunque la mayoría de los casos son autolimitados y se resuelven con la identificación y suspensión del fármaco agresor, aquellos pacientes que presentan encefalopatía hepática grave, trastornos de la coagulación o cirrosis hepática descompensada requieren intervenciones más avanzadas. Opciones como la hemodiálisis, la diálisis peritoneal, el soporte hepático extracorpóreo artificial y el trasplante de hígado son consideradas en estas situaciones críticas para estabilizar la función hepática y mejorar el pronóstico del paciente.

Una intervención vital en ciertos pacientes que sufren de insuficiencia hepática aguda fulminante (ALF) asociada a la lesión hepática inducida por fármacos (DILI) es el trasplante de hígado. Este procedimiento representa aproximadamente el 15% de todos los trasplantes de hígado realizados en Estados Unidos, siendo la hepatotoxicidad provocada por paracetamol (APAP) una de las causas más comunes. Por otro lado, el soporte hepático

extracorpóreo artificial, que utiliza sistemas biológicos y mecánicos para reemplazar temporalmente la función del hígado, ha mostrado resultados variados en diversas investigaciones.

3.7.6 Seguimiento

El monitoreo es esencial para prevenir complicaciones, especialmente en pacientes de alto riesgo, como aquellos coinfectados con VIH o hepatitis B/C, mujeres embarazadas y personas en extremos de edad. Las pruebas de función hepática deben realizarse cada dos semanas durante los primeros dos meses y luego mensualmente. Se recomienda un seguimiento clínico regular para monitorear la adherencia al tratamiento y la efectividad, y ajustar el régimen si es necesario, particularmente en aquellos que no toleran la reintroducción de algún fármaco de primera línea (34).

3.8 Prevención

Se debe hacer hincapié en la educación del paciente y sus familiares sobre el riesgo de los medicamentos antituberculosos. Además, cabe mencionar la importancia de la interrupción inmediata del medicamento en cuanto aparezcan los síntomas para prevenir la progresión de la enfermedad hepática. Dado que la edad avanzada es un factor de riesgo, un estudio reciente concluyó que la prescripción conjunta con N-acetilcisteína (NAC) en pacientes mayores de 60 años previno la lesión hepática inducida por ATT, en comparación con aquellos que no recibieron NAC (34). Además, tanto los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades como la Organización Mundial de la Salud han actualizado sus directrices de práctica clínica para incluir el 4R (4 meses de rifampicina) como régimen preferente para el tratamiento de la lesión hepática inducida por tratamiento antituberculoso (39).

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Este estudio emplea un diseño transversal, lo que implica la recopilación de datos en un solo punto en el tiempo sin realizar mediciones adicionales a lo largo del periodo de investigación. Se adopta un enfoque retrospectivo, dado que se extraerán los datos de las historias clínicas disponibles en la base de datos del Hospital Monte Sinaí, las cuales fueron registradas por el personal médico durante el período en cuestión. El carácter observacional del estudio se manifiesta en su ausencia de intervención directa, enfocándose exclusivamente en el análisis de datos secundarios. Además, el diseño es descriptivo, ya que se limita a determinar la prevalencia de complicaciones hepáticas inducidas por medicamentos antituberculosos en los pacientes tratados, sin intentar establecer relaciones entre diferentes variables.

Objetivos

Objetivo general

Determinar la prevalencia de complicaciones hepáticas inducidas por medicamentos antituberculosos en pacientes atendidos en el Hospital Monte Sinaí en el periodo 2022 al 2024.

Objetivos específicos

- Describir las características demográficas de los pacientes con tuberculosis.
- Identificar cuáles son las complicaciones hepáticas que se presentan posterior al uso de medicamentos antituberculosos y cuál es el medicamento que más casos presenta de dichas complicaciones en la población de estudio.
- Determinar las características clínicas de la población de estudio.
- Determinar el tiempo promedio que demora en aparecer las complicaciones hepáticas en la población de estudio.

- Identificar los grados de hepatotoxicidad de los pacientes que desarrollaron complicaciones hepáticas posterior al uso de medicamentos antituberculosos.

Población de estudio

Pacientes que fueron tratados con fármacos antituberculosos en el Hospital Monte Sinaí durante el período 2022 y 2024.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con un diagnóstico confirmado de tuberculosis, basado en pruebas clínicas y microbiológicas.
- Pacientes que reciban tratamiento con fármacos antituberculosos de primera línea.
- Pacientes para quienes se disponga de datos sobre las pruebas de función hepática realizadas durante el tratamiento.

Criterios de exclusión

- Pacientes con antecedentes de hepatopatías, distintas a la inducida por medicamentos antituberculosos.
- Pacientes que no hayan comenzado con su tratamiento con medicamentos antituberculosos.
- Pacientes con historial documentado de consumo excesivo de alcohol.
- Históricas clínicas inconclusas.

Método de muestreo

Aleatorio, muestreo no probabilístico.

Método de recogida de datos

Examinación de registros médicos y análisis función hepática. Se utilizarán los códigos CIE10: A15 - Tuberculosis respiratoria, confirmada bacteriológica o

histológicamente; A17 - Tuberculosis del sistema nervioso; A18 - Tuberculosis de otros órganos; A19 - Tuberculosis de formas extensas; B90 - Secuelas de tuberculosis

Variables

Nombre de las variables	Indicador	Tipo	Resultado final
Complicaciones hepáticas (variable dependiente)	ALT	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Tipo de complicación hepática (variable independiente)	Historia clínica	Cualitativa nominal politómica	Hepatitis tóxica Hepatitis fulminante Daño hepático agudo Insuficiencia hepática
Características demográficas (variable independiente)	Historia clínica	Cualitativa nominal politómica	Edad Sexo
Características clínicas (variable independiente)	Historia clínica	Cualitativa nominal politómica	Asintomático Ictericia Hepatomegalia

			<p>Ascitis</p> <p>Dolor abdominal</p> <p>Náuseas</p> <p>Vómito</p> <p>Edema</p> <p>Erupción cutánea</p>
Tiempo hasta la aparición de complicaciones hepáticas (variable independiente)	Días	Cuantitativa discreta	Semanas
Grados de hepatotoxicidad (variable independiente)	Criterios de la OMS	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Grado 1: <2,5 veces el límite superior normal (LSN) (ALT 51-125 U/L) • Grado 2: 2,5-5 veces el LSN (ALT 126-250 U/L) • Grado 3: 5-10 veces el LSN (ALT 251-500 U/L) • Grado 4: >10 veces el LSN

			(ALT > 500 U/L)
--	--	--	--------------------

Entrada y gestión informática de datos

Hoja de recolección de datos en Microsoft Excel.

Estrategia de análisis estadístico

Este análisis descriptivo de los datos ya sea cualitativo o cuantitativo se llevará a cabo calculando las medias y estimando de desviaciones estándar, dando una mejor visión de la tendencia principal y la dispersión de varios resultados. Se utilizarán datos cualitativos, análisis de frecuencia y métodos de estimación porcentuales, proporcionando de esta manera una visión mas clara de la distribución de muestras y la proporción de las categorías.

RESULTADOS

Tabla 2. Sexo

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Femenino	32	28,6
	Masculino	80	71,4
	Total	112	100,0

Fuente: Departamento de estadística del Hospital Monte Sinaí.

Elaborado por: Aragundi M. y Naranjo J.

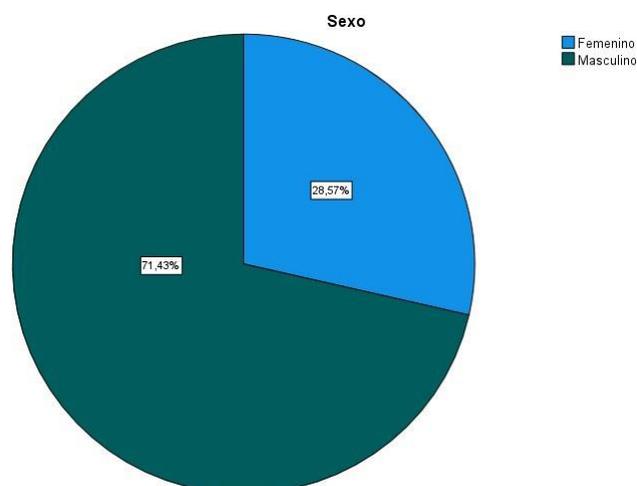


Figura 1. Sexo

De una muestra total de 112 pacientes en tratamiento con antituberculosos en esquema HRZE (H: Isoniazida, R: Rifampicina, Z: Pirazinamida, E: Etambutol), el 71,4% son de sexo masculino, lo que corresponde a 80 pacientes, y el 28.6% son de sexo femenino (n = 32).

Tabla 3. Edad

Estadísticos	
Edad	
Media	44,33
Mediana	44,50
Moda	37

Desv. estándar	12,858
Mínimo	20
Máximo	76

Fuente: Departamento de estadística del Hospital Monte Sinaí.

Elaborado por: Aragundi M. y Naranjo J.

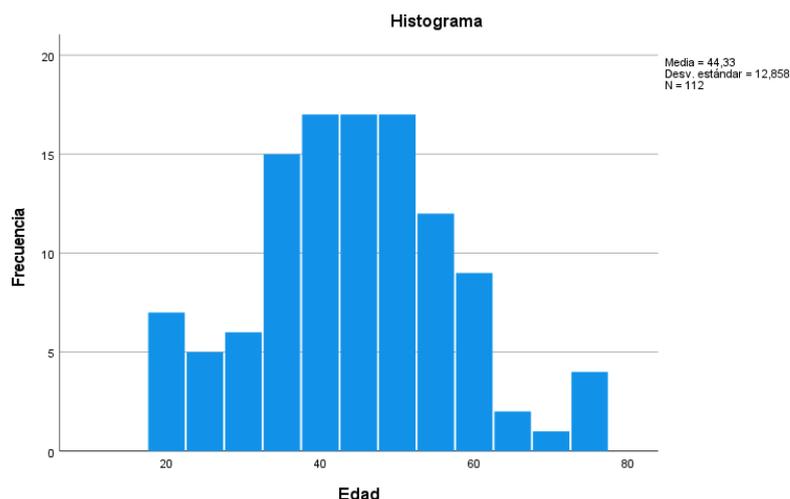


Figura 2. Edad

Los pacientes tenían una edad promedio de $44,33 \pm 12,858$ años, lo que indica que hubo un notable grado de incertidumbre en los resultados. Tienen entre ellos es 37 años, con una gama que oscila entre los 20 y los 76 años. El coeficiente de mediana de 44,50 muestra que la mitad de los pacientes tiene 44 años o menos, lo que indica que la mayoría está en la fase de la mediana edad.

Tabla 4. Prevalencia de complicaciones hepáticas

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	No	92	82,1
	Sí	20	17,9
	Total	112	100,0

Fuente: Departamento de estadística del Hospital Monte Sinaí.

Elaborado por: Aragundi M. y Naranjo J.

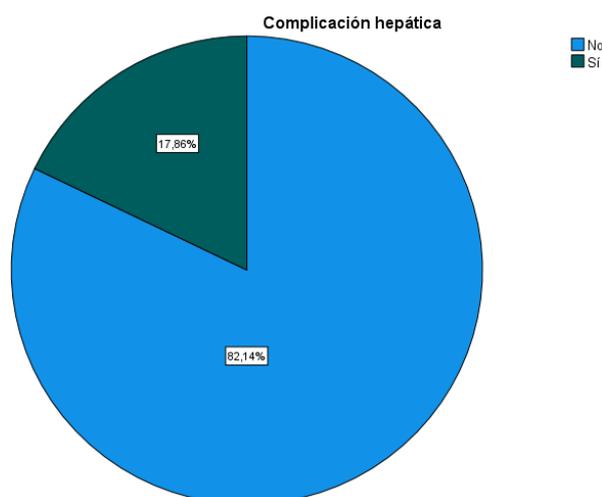


Figura 3. Prevalencia de complicaciones hepáticas

La prevalencia de complicaciones hepáticas inducidas por medicamentos antituberculosos en pacientes atendidos en el Hospital Monte Sinaí en el periodo 2022 al 2024 fue del 17,9%. Este porcentaje es considerable, y se debe principalmente a fármacos como la isoniazida, rifampicina y pirazinamida, que tienen un conocido efecto hepatotóxico, cuyo riesgo aumenta en pacientes con comorbilidades hepáticas preexistentes, desnutrición o consumo de alcohol.

Tabla 5. Tipo de complicaciones hepáticas

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Daño hepático agudo	4	20,0
	Hepatitis fulminante	2	10,0
	Hepatitis tóxica	5	25,0
	Insuficiencia hepática	9	45,0
	Total	20	100,0

Fuente: Departamento de estadística del Hospital Monte Sinaí.

Elaborado por: Aragundi M. y Naranjo J.

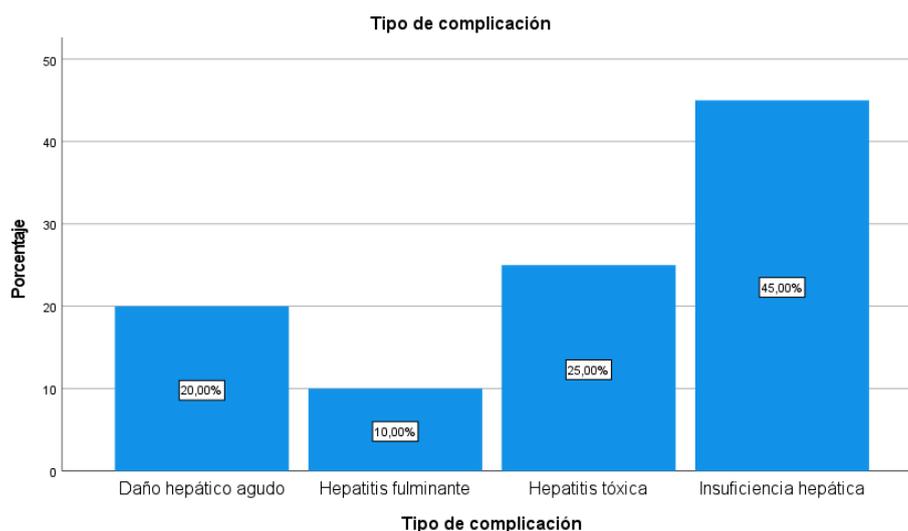


Figura 4. Tipo de complicaciones hepáticas

De los pacientes que sí presentaron complicaciones hepáticas, la más frecuente fue la insuficiencia hepática, representada por el 45% de la muestra (n = 9), seguido de la hepatitis tóxica con el 25% (n = 5), el daño hepático agudo con el 20% (n = 4), y la menos común fue la hepatitis fulminante con el 10% (n = 2).

Tabla 6. Frecuencia de complicaciones hepáticas según el fármaco antituberculoso

Fármaco		Complicación hepática	
		Si, n (%)	No, n (%)
Válido	Isoniazida, n (%)	18 (90)	55 (59,8)
	Rifampicina, n (%)	17 (85)	47 (51,1)
	Pirazinamida, n (%)	16 (80)	37 (40,2)
	Etambutol, n (%)	6 (30)	55 (59,8)

Fuente: Departamento de estadística del Hospital Monte Sinai.

Elaborado por: Aragundi M. y Naranjo J.

En cuanto a los fármacos usados por los pacientes con y sin complicación hepática, se ve que rifampicina es la que más se usa entre los pacientes con complicación hepática, con un 85% (17 de 20) de ellos que la recibieron, mientras que solo el 51,1% (47 de 92) de los que no tienen complicación la

tomaron. Algo parecido pasa con isoniazida, que fue utilizada por el 90% (18 de 20) de los pacientes con complicación hepática, mientras que solo el 59,8% (55 de 92) de los pacientes sin complicación la recibieron. En el caso de pirazinamida, un 80% (16 de 20) de los pacientes con complicación la tomaron, mientras que solo el 40,2% (37 de 92) de los pacientes sin complicación la usaron. Finalmente, etambutol es el que menos se usó en los pacientes con complicación hepática, con solo un 30% (6 de 20), frente a un 59,8% (55 de 92) de los pacientes sin complicación que lo recibieron.

Tabla 7. Características clínicas de las complicaciones hepáticas

	Frecuencia	Porcentaje
Ascitis	3	15,0
Ascitis, Edema, Náuseas, Erupción cutánea	1	5,0
Dolor abdominal	3	15,0
Dolor abdominal, Ascitis, Vómito	1	5,0
Dolor abdominal, Hepatomegalia	1	5,0
Edema	2	10,0
Erupción cutánea	1	5,0
Erupción cutánea, Edema, Vómito	1	5,0
Válido Erupción cutánea, Hepatomegalia, Vómito, Dolor abdominal	1	5,0
Erupción cutánea, Náuseas, Ascitis	1	5,0
Hepatomegalia	1	5,0
Hepatomegalia, Dolor abdominal, Náuseas, Erupción cutánea	1	5,0
Náuseas	1	5,0
Vómito	2	10,0

Total	20	100,0
-------	----	-------

Fuente: Departamento de estadística del Hospital Monte Sinaí.

Elaborado por: Aragundi M. y Naranjo J.

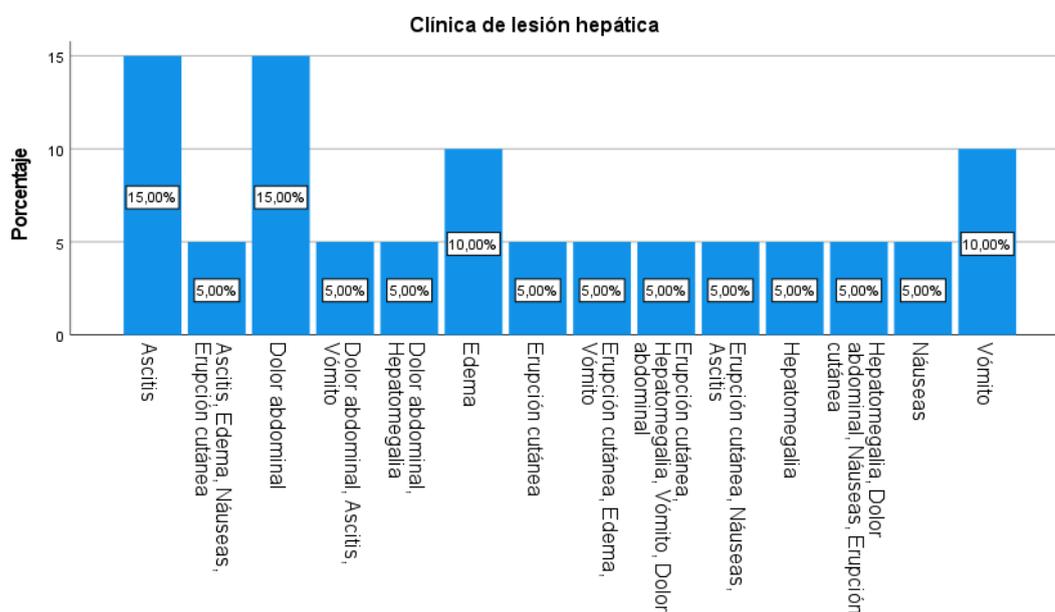


Figura 5. Características clínicas de las complicaciones hepáticas

Se observa que las manifestaciones más frecuentes son ascitis ($n = 3$, 15,0%) y dolor abdominal ($n = 3$, 15,0%). También se reporta una combinación de síntomas como edema ($n = 2$, 10,0%) y vómito ($n = 2$, 10,0%). Otros síntomas, como erupción cutánea ($n = 1$, 5,0%), hepatomegalia ($n = 1$, 5,0%), y náuseas ($n = 1$, 5,0%), fueron menos frecuentes, en diversas combinaciones.

Tabla 8. Tiempo que demoran en aparecer las complicaciones hepáticas

Estadísticos	
Tiempo de debut (semanas)	
Media	6,65
Mediana	6,00
Moda	4 ^a
Desv. estándar	2,978
Mínimo	2

a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.

Fuente: Departamento de estadística del Hospital Monte Sinaí.

Elaborado por: Aragundi M. y Naranjo J.

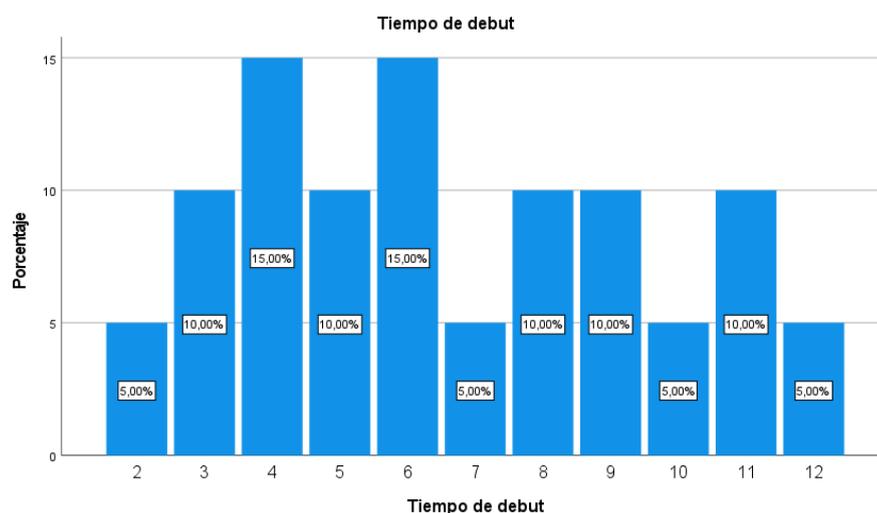


Figura 6. Tiempo que demoran en aparecer las complicaciones hepáticas

El tiempo promedio que tardan en aparecer las complicaciones hepáticas en los pacientes en esquema HRZE es de $6,65 \pm 2,978$ semanas, es decir, no existe mucha variabilidad. La mayoría de los pacientes debuta a las 4 semanas, sin embargo, la mitad de ellos lo hacen después de las 6 semanas. El tiempo mínimo de aparición de las complicaciones fue de 2 semanas y el máximo de 12.

Tabla 9. Grados de hepatotoxicidad de los pacientes que desarrollaron complicaciones hepáticas

Estadísticos

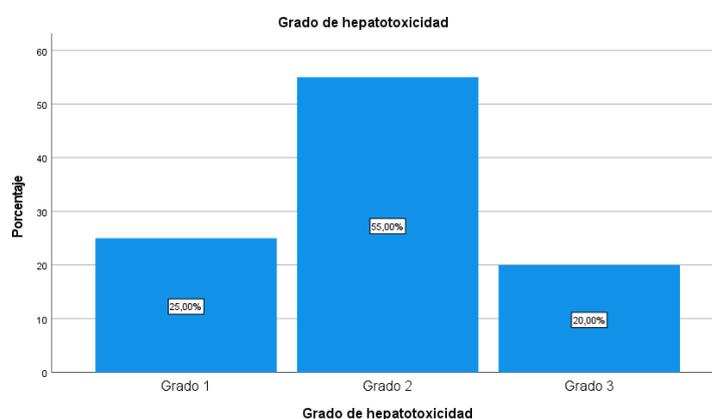
ALT (U/l)

Media	178,10
Mediana	168,50
Moda	161
Desv. estándar	61,441
Mínimo	99

Máximo		299	
Grado de hepatotoxicidad			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Grado 1	5	25,0
	Grado 2	11	55,0
	Grado 3	4	20,0
	Total	20	100,0

Fuente: Departamento de estadística del Hospital Monte Sinaí.

Elaborado por: Aragundi M. y Naranjo J.



El ALT normal (U/l) en pacientes con enfermedad hepática fue de $178,10 \pm 61,44$, lo que indica una variabilidad moderada.

Figura 7. Grados de hepatotoxicidad en pacientes que desarrollaron complicaciones hepáticas

La mediana de 168,50 señala que la mitad de los pacientes presentan niveles de ALT que exceden este índice, en cambio la mayoría presentó un ALT de 161 U/l. Las cifras de ALT fluctuaron entre un valor inferior de 99 y un superior de 299 U/l. Con referente al nivel de hepatotoxicidad, la mayoría de los pacientes (55,0%, $n = 11$) presentando un grado 2, a continuación, el 25,0% ($n = 5$) presentó un grado 1, y el 20,0% ($n = 4$) presentó un grado 3. Por lo tanto, las complicaciones relacionadas con el hígado en estos pacientes tienden ser moderadas.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran un predominio del sexo masculino, lo cual coincide con lo observado por Akkahadsee et al. (42) y Zhao et al. (43), aunque contrasta con lo reportado por Molla et al. (40), donde se evidenció una mayor participación femenina. Esta variabilidad podría atribuirse a factores hormonales, genéticos o sociales que influyen en la susceptibilidad a ciertas enfermedades, así como a diferencias en la exposición a factores de riesgo como el tabaquismo, el consumo de alcohol o ciertos estilos de vida. Además, el tipo de población estudiada (hospitalizada o ambulatoria) podría influir en estos resultados, ya que algunas condiciones clínicas pueden presentarse con mayor gravedad en un sexo que en otro.

En relación con la edad, los pacientes incluidos en nuestra investigación se asemejan más a los descritos por Zhao et al. y Molla et al, quienes también se centraron en una población más joven. En contraste, Akkahadsee et al. incluyeron un rango etario más amplio, lo que posiblemente haya influido en una representación distinta de la edad promedio y, consecuentemente, en la presencia de enfermedades crónicas asociadas a edades más avanzadas.

La frecuencia de complicaciones hepáticas inducidas por fármacos antituberculosos en nuestra investigación guarda similitud con lo observado en el estudio de Akkahadsee et al., lo que podría indicar cierta consistencia en contextos clínicos parecidos. Sin embargo, otros autores como Molla et al. y Xu et al. (44) han reportado tasas más bajas. Esta diferencia podría estar relacionada con factores como el entorno institucional, la inclusión o exclusión de pacientes con condiciones predisponentes como hepatitis viral o VIH, o el nivel de registro clínico y vigilancia farmacológica implementado en cada centro.

Asimismo, es importante considerar que la presencia de enfermedades previas, estados nutricionales comprometidos o coinfecciones puede aumentar la susceptibilidad al daño hepático. De igual forma, las diferencias metodológicas, como los criterios utilizados para definir la hepatotoxicidad, el

tipo de seguimiento clínico y el acceso a pruebas de laboratorio, pueden influir considerablemente en la detección y notificación de casos.

En esta investigación, la complicación hepática más frecuente fue la insuficiencia hepática, seguida de otros diagnósticos como hepatitis tóxica y daño hepático agudo. Este perfil contrasta con el estudio de Shaikh et al. (45), quienes describieron la presencia de hepatitis inducida por tratamiento antituberculoso sin especificar subtipos, además de alteraciones bioquímicas e infecciones virales concomitantes. También destacaron que una proporción considerable de pacientes no presentó complicaciones hepáticas, lo cual sugiere diferencias en la gravedad o frecuencia de los efectos adversos.

Las manifestaciones clínicas observadas en nuestro estudio fueron variadas, predominando los síntomas relacionados con el compromiso abdominal, como la ascitis y el dolor, además de otras presentaciones como edema y vómito. En contraste, Molla et al. centraron su estudio en síntomas generales como náuseas, malestar e ictericia, mientras que Zhao et al. identificaron signos como fatiga, pérdida de apetito y orina oscura, lo que podría deberse a diferencias en la forma de recolección de datos clínicos, características de la población o esquemas terapéuticos empleados. También es importante destacar la presencia de manifestaciones inmunológicas como fiebre y erupciones, que podrían reflejar un componente de hipersensibilidad.

En cuanto al tiempo de aparición de las complicaciones hepáticas, los estudios difieren notablemente. Mientras en nuestra investigación estas se manifestaron tras varias semanas de iniciado el tratamiento, en otros trabajos como los de Molla et al. y Akkahadsee et al., el debut clínico fue más temprano. A pesar de estas diferencias, varios estudios coinciden en señalar que el mayor riesgo se presenta durante la fase intensiva del tratamiento, lo que resalta la necesidad de una vigilancia estrecha en esta etapa.

Finalmente, es importante mencionar que la intensidad del daño hepático también varió entre los estudios. Mientras que algunos autores describen un daño leve o moderado, otros reportan manifestaciones clínicas y bioquímicas compatibles con grados severos de hepatotoxicidad. Estos hallazgos

refuerzan la idea de que las diferencias en el manejo clínico, el tipo de medicamentos empleados, la duración del tratamiento y las condiciones individuales de los pacientes pueden influir significativamente en la gravedad de la toxicidad hepática.

CONCLUSIONES

- Las complicaciones hepáticas en pacientes tratados con medicamentos antituberculosos fueron un hallazgo relevante en este estudio, ya que se evidenció que varios de ellos desarrollaron afectaciones hepáticas durante el tratamiento. Los pacientes con complicación hepática usaron más rifampicina, isoniazida y pirazinamida.
- Se identificó que los hombres en edad adulta media constituyen el grupo predominante entre los pacientes con complicaciones hepáticas.
- Entre las complicaciones hepáticas encontradas, destacaron aquellas de mayor gravedad, como la insuficiencia hepática y la hepatitis tóxica, por lo que, aunque no todos los pacientes presentan reacciones adversas, cuando ocurren, pueden representar un riesgo considerable.
- Los síntomas clínicos más representativos fueron molestias abdominales y signos de retención de líquidos, como la ascitis.
- Las manifestaciones hepáticas tienden a aparecer durante las primeras semanas del tratamiento, especialmente en la fase intensiva. Aunque la mayoría de los casos presentaron una hepatotoxicidad de intensidad moderada, también se identificaron formas más severas.

RECOMENDACIONES

- Monitorear estrechamente la función hepática en los pacientes que inician tratamiento con medicamentos antituberculosos, especialmente en aquellos con factores de riesgo, para detectar complicaciones a tiempo y minimizar daños.
- Diseñar estrategias de prevención enfocadas en los hombres de mediana edad, quienes parecen ser los más afectados por las complicaciones hepáticas.
- Implementar un control más estricto sobre aquellos pacientes que presentan insuficiencia hepática o hepatitis tóxica, con el fin de aplicar tratamientos de manera más ágil y efectiva, así como disminuir la posibilidad de complicaciones severas en el hígado.
- Observar de cerca los síntomas gastrointestinales como ascitis y dolor abdominal, ya que son indicativos de complicaciones hepáticas, y deben ser abordados lo antes posible para evitar el deterioro de la salud del paciente.
- Asegurar un control cercano durante las primeras 6 semanas de tratamiento con HRZE, pues es en este periodo donde la mayoría de las complicaciones hepáticas suelen aparecer, permitiendo una intervención temprana.
- Hacer un monitoreo más exhaustivo de los pacientes que experimentan hepatotoxicidad de grado 3, dado que corren un mayor peligro de enfrentar complicaciones graves, y se requiere una acción rápida para prevenir lesiones permanentes en el hígado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang N, Chen X, Hao Z, Guo J, Wang X, Zhu X, et al. Incidence and Temporal Trend of Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Med.* 2022;2022(1):8266878.
2. Jiang F, Yan H, Liang L, Du J, Jin S, Yang S, et al. Incidence and risk factors of anti-tuberculosis drug induced liver injury (DILI): Large cohort study involving 4652 Chinese adult tuberculosis patients. *Liver Int.* 2021;41(7):1565-75.
3. Ayala C, Chacón A. Boletín estratégico. Estrategia Nacional de Tuberculosis [Internet]. Salud.gob; 2022. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2023/10/Reporte-de-TB-2019-2022-vd-signed-signed-signed-signed-signed.pdf>
4. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, De Lange WCM, Van Der Ven AJAM, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(2):192-202.
5. Imam F, Sharma M, Khayyam KU, Al-Harbi NO, Rashid MohdK, Ali MD, et al. Adverse drug reaction prevalence and mechanisms of action of first-line anti-tubercular drugs. *Saudi Pharm J.* 1 de marzo de 2020;28(3):316- 24.
6. Wang N, Wang H, Zhang J, Ji X, Su H, Liu J, et al. Endogenous peroxynitrite activated fluorescent probe for revealing anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity. *Chin Chem Lett.* 1 de marzo de 2022;33(3):1584-8.
7. Weldemhret L. Burden of pulmonary tuberculosis and challenges related to tuberculosis detection in Ethiopia. *J Infect Dev Ctries.* 31 de mayo de 2023;17(05):578-82.
8. Vega V, Cabrera-Sanchez J, Rodríguez S, Verdonck K, Seas C, Otero L, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis recurrence, relapse and reinfection: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res.* 13 de marzo de 2024;11(1):e002281.
9. Herrera MT, Guzmán-Beltrán S, Bobadilla K, Santos-Mendoza T, Flores-Valdez MA, Gutiérrez-González LH, et al. Human Pulmonary Tuberculosis: Understanding the Immune Response in the Bronchoalveolar System. *Biomolecules.* 20 de agosto de 2022;12(8):1148.
10. Pattamapaspong N, Kanthawang T, Peh WCG, Hammami N, Bouaziz MC, Ladeb MF. Imaging of thoracic tuberculosis: pulmonary and extrapulmonary. *BJR Open.* 23 de septiembre de 2024;6(1):tzae031.

11. Qiu B, Wu Z, Tao B, Li Z, Song H, Tian D, et al. Risk factors for types of recurrent tuberculosis (reactivation versus reinfection): A global systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 1 de marzo de 2022;116:14-20.
12. Reichler MR, Khan A, Sterling TR, Zhao H, Chen B, Yuan Y, et al. Risk Factors for Tuberculosis and Effect of Preventive Therapy Among Close Contacts of Persons With Infectious Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 10 de abril de 2020;70(8):1562-72.
13. Luies L, du Preez I. The Echo of Pulmonary Tuberculosis: Mechanisms of Clinical Symptoms and Other Disease-Induced Systemic Complications. *Clin Microbiol Rev.* 1 de julio de 2020;33(4):e00036-20.
14. Morrison H, McShane H. Local Pulmonary Immunological Biomarkers in Tuberculosis. *Front Immunol.* 5 de marzo de 2021;12:640916.
15. Acharya B, Acharya A, Gautam S, Ghimire SP, Mishra G, Parajuli N, et al. Advances in diagnosis of Tuberculosis: an update into molecular diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Biol Rep.* 1 de mayo de 2020;47(5):4065-75.
16. Wetscherek MTA, Sadler TJ, Lee JYJ, Karia S, Babar JL. Active pulmonary tuberculosis: something old, something new, something borrowed, something blue. *Insights Imaging.* 9 de enero de 2022;13:3.
17. Stellmacher F, Perner S. Histopathologie der Lungentuberkulose. *Pathol.* 1 de febrero de 2021;42(1):71-7.
18. Urbanowski ME, Ordonez AA, Ruiz-Bedoya CA, Jain SK, Bishai WR. Cavitory Tuberculosis: The Gateway of Disease Transmission. *Lancet Infect Dis.* junio de 2020;20(6):e117-28.
19. Rindi L. Rapid Molecular Diagnosis of Extra-Pulmonary Tuberculosis by Xpert/RIF Ultra. *Front Microbiol.* 11 de mayo de 2022;13:817661.
20. Church EC, Steingart KR, Cangelosi GA, Ruhwald M, Kohli M, Shapiro AE. Oral swabs with a rapid molecular diagnostic test for pulmonary tuberculosis in adults and children: a systematic review. *Lancet Glob Health.* 12 de diciembre de 2023;12(1):e45-54.
21. Sterling TR. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep [Internet].* 2020 [citado 14 de octubre de 2024];69. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/rr/rr6901a1.htm>
22. Silva DR, Mello FC de Q, Migliori GB. Shortened tuberculosis treatment regimens: what is new? *J Bras Pneumol.* 23 de marzo de 2020;46:e20200009.

23. CMI. Recent advances in the treatment of tuberculosis. *Clin Microbiol Infect.* 1 de septiembre de 2024;30(9):1107-14.
24. Peloquin CA, Davies GR. The Treatment of Tuberculosis. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(6):1455-66.
25. Pillay S, Steingart KR, Davies GR, Chaplin M, De Vos M, Schumacher SG, et al. Xpert MTB/XDR for detection of pulmonary tuberculosis and resistance to isoniazid, fluoroquinolones, ethionamide, and amikacin. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 de mayo de 2022;2022(5):CD014841.
26. Jhun BW, Koh WJ. Treatment of Isoniazid-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *Tuberc Respir Dis.* 7 de noviembre de 2019;83(1):20-30.
27. Sharma SK, Mohan A, Kohli M. Extrapulmonary tuberculosis. *Expert Rev Respir Med.* 3 de julio de 2021;15(7):931-48.
28. Natarajan A, Beena PM, Devnikar AV, Mali S. A systemic review on tuberculosis. *Indian J Tuberc.* 1 de julio de 2020;67(3):295-311.
29. Al-Zanbagi AB, Shariff MK. Gastrointestinal tuberculosis: A systematic review of epidemiology, presentation, diagnosis and treatment. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc.* 30 de junio de 2021;27(5):261-74.
30. Rodriguez-Takeuchi SY, Renjifo ME, Medina FJ. Extrapulmonary Tuberculosis: Pathophysiology and Imaging Findings. *RadioGraphics.* noviembre de 2019;39(7):2023-37.
31. Baykan AH, Sayiner HS, Aydin E, Koc M, Inan I, Erturk SM. Extrapulmonary tuberculosis: an old but resurgent problem. *Insights Imaging.* 7 de marzo de 2022;13(1):39.
32. Gopaldaswamy R, Dusthacker VNA, Kannayan S, Subbian S. Extrapulmonary Tuberculosis—An Update on the Diagnosis, Treatment and Drug Resistance. *J Respir.* junio de 2021;1(2):141-64.
33. Barss L, Connors WJA, Fisher D. Chapter 7: Extra-pulmonary tuberculosis. *Can J Respir Crit Care Sleep Med.* 24 de marzo de 2022;6(sup1):87-108.
34. Faiz SN, Haque M, Hoque SMK. Antitubercular Drug-Induced Hepatotoxicity : A Comprehensive Review. *Journal of Army Medical College Chattogram.* 2020;3(1):33-7.
35. Shah PR, Sajan C, Mistry M. Antituberculosis Drug Induced Hepatitis: A Case-Report. *Indian J Pharm Pract.* 8 de mayo de 2022;15(2):144-7.
36. Da P, D. S, T. S, H. D, In F, Lm I. Liver functions profile of tuberculosis patients in Indonesia during antituberculosis treatment. *Int J Appl Pharm.* 15 de febrero de 2024;89-92.

37. Li X, Tang J, Mao Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury. *Liver Int.* 2022;42(9):1999-2014.
38. Singh AK, Verma S, Kumar-M P, Soni H, Sharma S, Sharma S, et al. Appropriate chemopreventive strategy for anti-tubercular therapy related liver injury is unsettled: Results from a systematic review and network meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 1 de noviembre de 2020;13(11):1253-62.
39. Clinton JW, Kiparizoska S, Aggarwal S, Woo S, Davis W, Lewis JH. Drug-Induced Liver Injury: Highlights and Controversies in the Recent Literature. *Drug Saf.* 1 de noviembre de 2021;44(11):1125-49.
40. Molla Y, Wubetu M, Dessie B. Anti-Tuberculosis Drug Induced Hepatotoxicity and Associated Factors among Tuberculosis Patients at Selected Hospitals, Ethiopia. *Hepatic Med Evid Res.* 28 de enero de 2021;13:1-8.
41. Li M, Luo Q, Tao Y, Sun X, Liu C. Pharmacotherapies for Drug-Induced Liver Injury: A Current Literature Review. *Front Pharmacol [Internet].* 5 de enero de 2022 [citado 15 de octubre de 2024];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.806249/full>
42. Akkahadsee P, Jantharaksa S, Sawangjit R, Phumart P. Incidence, outcomes, and risk factors of antituberculosis drugs induced liver injury in Thailand: A retrospective cohort study. *Pharm Pract.* 31 de mayo de 2024;22(2):1-7.
43. Zhao H, Wang Y, Zhang T, Wang Q, Xie W. Drug-Induced Liver Injury from Anti-Tuberculosis Treatment: A Retrospective Cohort Study. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 7 de marzo de 2020;26:e920350-1-e920350-8.
44. Xu N, Yang JX, Yang J. Incidence and associated risk factors of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity among hospitalised patients in Wuhan, China. *Eur J Hosp Pharm.* 1 de julio de 2022;29(4):217-21.
45. Shaikh F, Ilyas S, Yousaf MA, Basharat Z, Haq EU, Qarni MA. Hepatotoxic Effects of Anti-Tuberculosis Medications: A Clinical Assessment. *J Bashir Inst Health Sci.* 31 de diciembre de 2024;5(1):35-43.

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Nosotros, **Naranjo Méndez, Jonathan Paúl**, con C.C: # **0925408353** y **Aragundi Arteaga, María del Carmen**, con C.C: # **1312255787** autores del trabajo de titulación: **Prevalencia de complicaciones hepáticas inducidas por medicamentos antituberculosos en pacientes atendidos en el Hospital Monte Sinaí en el periodo 2022 al 2024** previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaramos tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizamos a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **28 de mayo del 2025**

f. 
Firmado electrónicamente por:
MARÍA DEL CARMEN
ARAGUNDI ARTEAGA
Validar únicamente con F: rima3C

f. 
Firmado electrónicamente por:
JONATHAN PAUL
NARANJO MENDEZ
Validar únicamente con F: rima3C

Aragundi Arteaga María del Carmen

C.I. 1312255787

Naranjo Méndez Jonathan Paúl

C.I. 0925408353

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Prevalencia de complicaciones hepáticas inducidas por medicamentos antituberculosos en pacientes atendidos en el Hospital Monte Sinaí en el periodo 2022 al 2024		
AUTOR(ES)	María del Carmen, Aragundi Arteaga Jonathan Paúl, Naranjo Méndez		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Alessandri Rafael, Espinoza Godoy		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Ciencias de la Salud		
CARRERA:	Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	28 de mayo del 2025	No. PÁGINAS:	70
AREAS TEMATICAS:	Medicina		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Hepatotoxicidad, tuberculosis pulmonar, tuberculosis extrapulmonar, tratamiento antituberculoso, lesión hepática inducida por fármacos, complicaciones hepáticas.		
RESUMEN/ABSTRACT (150-250 palabras):			
<p>Introducción. El tratamiento de la tuberculosis puede provocar daños en el hígado debido a los medicamentos, especialmente en personas con antecedentes médicos relevantes. Objetivo. Determinar la prevalencia de complicaciones hepáticas inducidas por medicamentos antituberculosos en pacientes atendidos en el Hospital Monte Sinaí en el periodo 2022 al 2024. Metodología. Estudio con nivel descriptivo, tipo transversal, retrospectivo, observacional y mixto. Resultados. El 71,4% de los pacientes con tuberculosis en tratamiento con medicamentos antituberculosos fueron hombres, con un promedio de edad de 44,33 ± 12,858 años. La prevalencia de complicaciones hepáticas inducidas por estos medicamentos fue del 17,9%, siendo la insuficiencia hepática (45%) y la hepatitis tóxica (25%) las más comunes. Los síntomas más frecuentes fueron ascitis y dolor abdominal (15% cada uno). Las complicaciones hepáticas ocurrieron mayormente después de 6,65 semanas de tratamiento. Un gran número de pacientes (55%) experimento hepatotoxicidad de grado 2, lo que sugiere complicaciones de nivel moderado. Conclusiones. Las complicaciones hepáticas en pacientes con tuberculosis que se someten a terapia con antituberculosos son muy comunes, usualmente moderadas, y suelen aparecer en las primeras semanas del tratamiento.</p>			
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: 0991612814 0991546485	E-mail: jonathan.naranjo01@cu.ucsg.edu.ec maria.aragundi05@cu.ucsg.edu.ec	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Vásquez Cedeño, Diego Antonio Teléfono: + 593-982742221 E-mail: diego.vasquez@cu.ucsg.edu.ec		
SECCION PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			