

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



IDENTIFICACIÓN DE POSIBLE SEÑAL DE HEPATOTOXICIDAD
RELACIONADA AL USO DE ISONIAZIDA EN TERAPIA COMBINADA EN
PACIENTES CON TUBERCULOSIS

INFORME FINAL DEL TRABAJO DE GRADO EN MODALIDAD DIPLOMADO
DE ESPECIALIZACION

PRESENTADO POR:

NELSON ALEJANDRO CARRANZA ACEVEDO
JAIME WILFREDO GONZÁLEZ VILLALOBOS

PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADO EN QUIMICA Y FARMACIA

MAYO 2023

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

SECRETARIO GENERAL

MAESTRO FRANCISCO ANTONIO ALARCON SANDOVAL

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANA

LICDA. REINA MARIBEL GALDAMEZ

SECRETARIA

LICDA. EUGENIA SORTO LEMUS

DIRECCION DE PROCESOS DE GRADO

DIRECTORA GENERAL

M.Sc. Ena Edith Herrera Salazar

TRIBUNAL EVALUADOR

Lic. Francisco Remberto Mixco López.

Lic. Alexis Antonio Guadrón Meléndez

TUTOR

PhD. David Francisco Torres Romero

INDICE GENERAL

	Pág N°
Resumen	
Capitulo I	
1.0 Introduccion	xii
Capitulo II	
2.0 Objetivos	
Capitulo III	
3.0. Marco Teorico	17
3.1 Farmacovigilancia	17
3.1.1 Objetivos de la farmacovigilancia	17
3.1.2 Buenas prácticas de FV	17
3.2 Señales en FV	18
3.3 Tuberculosis a nivel mundial y local	18
3.4 Terapia combinada contra la tuberculosis.	19
3.5 Esquema de tratamiento	19
3.6 Ficha técnica de la combinación a dosis fija (CDF).	20
3.6.1 Aspectos importantes.	20
3.6.1.1 Influencia de otros medicamentos en la CDF.	20
3.6.1.2 Influencia de la CDF en otros medicamentos	20
3.6.1.3 Mecanismo de acción de la INH	21
3.7 Hepatotoxicidad por fármacos antituberculosos	23
3.7.1 Diagnóstico de hepatotoxicidad	24
3.8 Base mundial VigiBase y VigiAccess	25

Capitulo IV	
4.0 Diseño etodológico	27
4.1 Tipo de Estudio.	27
4.2. Investigación Bibliográfica.	27
4.3. Métodos e Instrumentos de Recolección de Datos	27
4.4. Modelo Matemático.	27
Capítulo V	
5.0 Resultados y discusión de resultados	30
5.1 Incidencia de hepatotoxicidad producida en pacientes prescritos con isoniazida en terapia combinada.	30
5.2 Extracción las notificaciones reportadas en la base de datos VigiBase que corresponden a la asociación entre isoniazida en terapia combinada y el evento adverso hepatotoxicidad.	33
5.2.1 Criterios de búsqueda	34
5.2.2 Análisis descriptivo de las variables en las notificaciones	34
5.2.2.1 Notificaciones según grupo etario	34
5.2.2.2 Sexo biológico del paciente	35
5.2.2.3 Notificaciones por países	35
5.2.2.4 Criterio de seriedad	37
5.2.2.5 Criterios de gravedad.	38
5.2.2.6 Reportes de fatalidad.	38
5.2.2.7 Reportes de cualificación.	39

5.3 Aplicación de métodos de desproporcionalidad para establecer la posible asociación causal entre uso de isoniazida en terapia combinada y el evento adverso hepatotoxicidad.	41
5.3.1 Cálculo del ROR:	42
5.3.2 Calculo del Intervalo de confianza al 95% IC:	42
5.3.3 Resultado de ROR (IC _{95%})	43
5.3.4 Calculo del RR:	44
5.3.5 Calculo del intervalo de confianza al 95% IC del RR:	44
5.3.6 Resultado de RR (IC _{95%})	44
5.4 Resultados más importantes de la priorización de la posible señal asociada, de acuerdo a su validación y análisis respectivo	45
5.4.1 Lista de los resultados más importantes de la posible señal	45
Capítulo VI	
6.0 Conclusiones	49
Capitulo VII	
7.0 Recomendaciones	51
Bibliografía	
Anexos	

INDICE DE FIGURAS

Figura N°		Pág. N°
1	Metabolismo y mecanismo hepatotóxico de isoniazida.	22
2	Frecuencia de las notificaciones por edad de los pacientes que han presentado HTX por el uso de INH-TC	34
3	Frecuencia de las notificaciones por sexo de los pacientes que han presentado HTX por el uso de INH-TC	35
4	Frecuencia de las notificaciones por países de los pacientes que ha presentado HTX por el uso de INH-TC	36
5	Criterio de seriedad de las notificaciones	37
6.	Frecuencia de los criterios de gravedad por el uso de INH-TC	38
7	Frecuencia de la fatalidad de los reportes por uso de la INH-TC.	39
8	Frecuencia de los reportes de cualificación por los profesionales de la salud y no profesionales de la salud.	40

INDICE DE TABLAS

Tabla N°		Pág. N°
1	Medicamentos combinados de dosis fijas, primera línea.	20
2	Tabla de contingencia en el análisis de desproporcionalidad.	28
3	Reportes por términos preferentes	31
4	Datos para calcular Reporting Odds Ratio al día 15/11/2022.	41
5	Tabla de contingencia en el análisis de desproporcionalidad.	42
6	Tabla de Riesgo-Beneficio de la posible señal	46

INDICE DE ANEXOS

ANEXO N°

- 1 Vista de la estructura general dentro de la base de datos VigiBase
- 2 Búsqueda en VigiAccess de los eventos adversos potenciales reportados para la terapia combinada de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol.
- 3 Distribución geográfica de las notificaciones de todos los eventos adversos relacionados al fármaco isoniazida en terapia combinada en VigiAccess
- 4 Distribución por grupos de edad de las notificaciones de todos los eventos adversos relacionados al fármaco isoniazida en terapia combinada en VigiAccess
- 5 Clasificación del fármaco en el Listado Oficial de Medicamentos del Instituto Salvadoreño del Seguro Social

RESUMEN

La farmacovigilancia juega un papel fundamental en la identificación, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos. Su importancia radica en la detección temprana de señales de riesgo asociadas al uso de fármacos, lo que permite tomar medidas preventivas que minimicen los riesgos para la salud de los pacientes.

La presente investigación se basa en la identificación de una posible señal de hepatotoxicidad, relacionada al uso de isoniazida en terapia combinada en pacientes con tuberculosis, mediante la utilización de métodos de desproporcionalidad haciendo uso de los datos que proporciona la base mundial VigiBase. Se descargaron las notificaciones correspondientes al binomio isoniazida terapia combinada y hepatotoxicidad junto con las variables sociodemográficas, del periodo comprendiente entre enero de 1998 y noviembre de 2022. Asimismo, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de información científica relacionada con el uso combinado de isoniazida en terapia combinada y el evento adverso de hepatotoxicidad.

Se aplicó el método de desproporcionalidad reporting odds ratio y riesgo relativo para identificar una posible señal respecto al fármaco-evento adverso. De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio, tanto para el reporting odds ratio (ROR) (26.1) como para el Riesgo Relativo (RR) (25.2), se determinó que existe evidencia que indica una relación causal, de la hepatotoxicidad con la isoniazida en terapia combinada. De las 31,959 notificaciones de eventos adversos (EA) reportados por la isoniazida en terapia combinada (INH-TC), se ha identificado que el 36.65% se relacionan con problemas hepáticos en general.

Recomendando la realización de más estudios que ayuden a caracterizar los riesgos que implica este evento adverso por la utilización de estos fármacos, así mismo a todo el sistema de salud nacional y profesionales de la salud.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCION

Los avances de las tecnologías, las nuevas generaciones de medicamentos, las investigaciones en el desarrollo de nuevos productos farmacológicos han llevado a mejorar el tratamiento a las diferentes enfermedades o alteraciones en el estado de salud de las personas, sin embargo, las apariciones de reacciones adversas a medicamentos (RAM) son más frecuentes, es por ello que la farmacovigilancia (FV) siempre está presente en cada proceso de la cadena de suministros.

La FV es una actividad esencial en la práctica clínica, que tiene como objetivo la identificación, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos. La monitorización de estos eventos es crucial para garantizar la seguridad y eficacia de los tratamientos farmacológicos.

La identificación de las RAM es una tarea fundamental en la farmacovigilancia, ya que permite establecer señales de alerta y tomar medidas preventivas en caso de ser necesario. Otro aspecto importante es la prevención de errores de medicación. Los errores pueden producirse en la prescripción, dispensación o administración de los medicamentos, y dependiendo de su gravedad, pueden tener consecuencias potencialmente fatales. Por ello, es fundamental tener en cuenta las recomendaciones para prevenir estos errores y asegurar la correcta utilización de los medicamentos.

En la terapia combinada, el uso concomitante de varios fármacos puede causar reacciones adversas y efectos sinérgicos o antagonistas, por lo que también es necesario evaluar cuidadosamente la seguridad de estas combinaciones. Un ejemplo concreto de fármacos combinados es en el tratamiento contra la tuberculosis, en el que se utilizan varios medicamentos que pueden tener efectos adversos y que potencialmente pueden interactuar entre sí.

Por lo tanto, la farmacovigilancia es clave para el éxito de estos tratamientos y la prevención de posibles complicaciones.

La implementación de un sistema de notificaciones de eventos adversos es fundamental para detectar señales que sugieren la posible presencia de riesgos asociados con las reacciones adversas a los medicamentos (RAM). Estas señales pueden surgir de diversas fuentes, tales como estudios clínicos, literatura científica o informes espontáneos de los pacientes, y se clasifican según su frecuencia (raras o frecuentes), gravedad (graves o no graves) y expectativa (esperadas o inesperadas).

La farmacovigilancia requiere de expertos con conocimientos en normativa nacional, análisis de riesgos, errores de medicación, tecnovigilancia, manejo de notificaciones por reacciones adversas a medicamentos, eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización y problemas relacionados con medicamentos para poder identificar las señales de seguridad necesarias.

El proyecto de investigación se basó en el análisis de notificaciones de eventos adversos en medicamentos antifímicos, para el caso de la INH-TC, por su utilización en todo el mundo en millones de personas y la presencia de muchos EA en el que se ve afectado el hígado, como lo es la hepatotoxicidad (HTX) mediante la identificación de una posible señal de farmacovigilancia, apoyándose con la base de datos VigiBase que es la que almacena todos los reportes de notificaciones con relación a este binomio Fármaco-EA.

La recopilación de información data del año 1998 al mes de noviembre del año 2022, con la finalidad de aplicarles un estudio de minería de datos para buscar una proporción heterogénea con la utilización de métodos estadísticos como el ROR y RR, mediante el uso de una tabla de contingencia para el análisis de desproporción y así dependiendo de los resultados se podrá asociar como, significativa (factor de riesgo) o (factor de protección), sin asociación y no significativa.

CAPITULO II

OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar una posible señal de hepatotoxicidad relacionada al uso de isoniazida en terapia combinada en pacientes con tuberculosis.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 2.2.1 Identificar el grado de incidencia de hepatotoxicidad producida en pacientes tratados con isoniazida en terapia combinada.
- 2.2.2 Aplicar métodos de desproporcionalidad para establecer la posible asociación causal entre uso de isoniazida en terapia combinada y el evento adverso hepatotoxicidad.
- 2.2.3 Enlistar los resultados más importantes de la priorización de la posible señal asociada, de acuerdo a su validación y el análisis respectivo.

CAPITULO III
MARCO TEÓRICO

3.0 MARCO TEORICO

3.1 Farmacovigilancia.

Es una ciencia encargada de aquellas actividades relacionadas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos causados por los medicamentos o algún otro problema de salud relacionado a ellos. ⁽¹⁾

3.1.1 Objetivos de la farmacovigilancia.

- Velar por el cuidado y seguridad de aquellos pacientes con relación al uso de medicamentos y todas las diferentes intervenciones médicas a las que se pueden someter.
- Mejorar la salud pública y seguridad por el uso de medicamentos.
- Detectar aquellos problemas que están relacionados al uso de medicamentos y comunicar los diferentes hallazgos oportunamente.
- Contribuir con la evaluación de daños, beneficios, efectividad y riesgo que los medicamentos pueden proporcionar.
- Fomentar el buen uso de medicamentos de manera segura, racional y más eficaz.
- Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en materia de farmacovigilancia y su efectiva comunicación al público. ⁽¹⁾

3.1.2 Buenas prácticas de Farmacovigilancia.

Las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (BPFV) son un conjunto de procedimientos y pautas estandarizadas diseñadas para garantizar la seguridad, la calidad y la eficacia de los medicamentos a través del monitoreo y la evaluación continua de su uso en la población.

Estas prácticas incluyen la recopilación, análisis y presentación de información sobre los efectos adversos y los posibles riesgos asociados con el uso de medicamentos. El objetivo principal es identificar y minimizar los riesgos de seguridad asociados con los medicamentos, para reducir el riesgo de efectos

adversos en la población y mejorar la salud pública en general, estas son aplicables tanto a los medicamentos nuevos como a los que ya llevan tiempo en el mercado, y están diseñadas para ser un proceso continuo y dinámico, con un enfoque en la mejora continua de la seguridad de los medicamentos. ⁽²⁾

3.2 Señales en Farmacovigilancia.

Es cualquier información que sugiera una posible relación causal entre un medicamento y un evento adverso, esto puede incluir eventos que no están necesariamente incluidos en la información de seguridad conocida, pero que podrían estar relacionados con el uso del fármaco.

La detección de una señal en farmacovigilancia puede ser el resultado de varios factores, como la revisión de informes de eventos adversos, el análisis de estudios de seguridad postcomercialización y la observación de patrones en los datos de farmacovigilancia. Una vez que se detecta una señal, se lleva a cabo una investigación más detallada para determinar si hay una verdadera relación causal entre el medicamento y el evento adverso. ⁽³⁾

La señalización es un aspecto importante, la cual ayuda a identificar posibles problemas de seguridad con los medicamentos y a tomar medidas para minimizar los riesgos para los pacientes. ⁽⁴⁾

3.3 Tuberculosis a nivel mundial y local

Según OMS en el año 2020 murieron un total de 1,5 millones de personas a causa de la tuberculosis, se estimó que enfermaron 5,5 millones de hombres, 3,3 millones de mujeres y 1,1 millones de niños en todo el mundo. ⁽⁵⁾ Para el año 2020 el Ministerio de Salud (MINSAL) reportó 2,042 casos en lo que se destaca, una tasa de incidencia arriba de 34.5 por cien mil habitantes y una tasa de curación que se ha mantenido por arriba del 90% de los casos. ⁽⁶⁾

3.4 Terapia combinada contra la tuberculosis.

Tratamiento ampliamente utilizado, de acuerdo con las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que recomienda el uso durante 8 semanas de terapia combinada una vez al día con una serie de medicamentos anti-tuberculosos.

La terapia combinada (TC) generalmente involucra el uso de cuatro medicamentos antituberculosos, que pueden incluir rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol.

La TC se utiliza para prevenir la resistencia a los medicamentos y para aumentar la eficacia del tratamiento. Además, cuando se utilizan combinaciones de medicamentos, los pacientes reciben un régimen completo que puede aumentar la tasa de curación de la tuberculosis.

Es importante destacar que la TC para la tuberculosis puede tener efectos secundarios, debe ser prescrita y supervisada por un médico, los pacientes deben seguir el régimen completo de medicamentos durante la duración completa del tratamiento, que puede ser de varios meses, también pueden necesitar tratamiento adicional, como terapia antirretroviral, si tienen tuberculosis en combinación con el VIH/SIDA. ⁽⁹⁾

3.5 Esquema de tratamiento

Existen múltiples medicamentos y esquemas terapéuticos disponibles para el tratamiento de la tuberculosis, dependiendo del tipo y gravedad de la enfermedad, el tratamiento de la tuberculosis suele durar varios meses e implica la toma diaria de una combinación de fármacos. Al tener el diagnóstico confirmado con bacteriología positiva, o con otra prueba diagnóstica debe iniciarse no más de cinco días después en todo paciente que cumpla con un caso de TB (Tabla N°1). ⁽¹⁰⁾

Tabla N°1 Medicamentos combinados de dosis fijas, primera línea. (10)

Casos nuevos							
Combinado 4 drogas				Combinado 2 drogas			
Isoniazida 75 + Rifampicina 150mg + Pirazinamida 400mg + Etambutol 275mg (Número de tabletas según rango de peso)				Isoniazida 75 mg + Rifampicina 150 mg * (uso diario) Isoniazida 150 mg + Rifampicina 150 mg (3 veces semana) (Número de tabletas según rango de peso)			
30-39 kg	40-54 kg	55-70 kg	≥71kg	30-39 kg	40-54 kg	55-70 kg	≥71kg
2	3	4	5	2	3	4	5
Retratamientos							
Primera fase 4 meses de combinado 4 drogas Isoniazida 75 + Rifampicina 150mg+ Pirazinamida 400mg + Etambutol 275mg				Fase de continuación 5 meses de combinado de dos drogas			
30-39 kg	40-54 kg	55-70 kg	≥71kg	30-39 kg	40-54 kg	55-70 kg	≥71kg
2	3	4	5	2	3	4	5

3.6 Ficha técnica de la combinación a dosis fija (CDF). (12)

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de rifampicina, 75 mg de isoniazida, 400 mg de pirazinamida y 275 mg de clorhidrato de etambutol

3.6.1 Aspectos importantes.

3.6.1.1 Influencia de otros medicamentos en la CDF.

Los antiácidos reducen la biodisponibilidad de rifampicina, isoniazida y etambutol. Para evitar esta interacción, debe tomarse al menos una hora antes que los antiácidos. Los corticosteroides pueden reducir los niveles plasmáticos de isoniazida, aumentando su aclaramiento metabólico y/o renal.

3.6.1.2 Influencia de la CDF en otros medicamentos

La rifampicina (INH) es el inductor más potente del sistema del citocromo P450 (CYP450), en particular de las dos subfamilias CYP3A y CYP2C, que representan más del 80% de las isoenzimas del CYP450. Por tanto, la rifampicina puede aumentar el metabolismo de numerosos medicamentos administrados de forma concomitante que son metabolizados, parcial o totalmente, por estas dos subfamilias de CYP450. Esto puede resultar en niveles plasmáticos

subterapéuticos de los medicamentos administrados simultáneamente, con una disminución o incluso una pérdida del efecto. La isoniazida inhibe el metabolismo de algunos medicamentos, lo que provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas. (12)

No se recomienda el uso concomitante de los siguientes medicamentos con la CDF: nevirapina, simvastatina, anticonceptivos orales y ritonavir, cuando se administran en dosis bajas como refuerzo puede producirse una marcada reducción de la concentración plasmática.

La isoniazida es un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO) y la diaminoxidasa (DAO), que pueden reducir el metabolismo de la tiramina y la histamina, causando síntomas como dolor de cabeza, sudoración, palpitaciones, sofocos e hipotensión. Por tanto, se debe desaconsejar a los pacientes la ingesta de alimentos ricos en tiramina y/o histamina, como embutidos, algunos quesos (quesos curados), vino, cerveza y algunos pescados (atún, salmón).

3.6.1.3 Mecanismo de acción de la INH-TC

La rifampicina ejerce, tanto *in vitro* como *in vivo*, efectos bactericidas sobre *Mycobacterium tuberculosis*. También exhibe actividad variable contra otras especies atípicas de *Mycobacterium*. Rifampicina *in vivo* ejerce su efecto bacteriano no solo sobre los microorganismos en los espacios extracelulares sino también sobre los que se encuentran intracelularmente.

Rifampicina inhibe la ARN polimerasa dependiente de ADN de cepas bacterianas sensibles, pero sin afectar los sistemas enzimáticos del huésped.

La INH ejerce un efecto bactericida principalmente en poblaciones de rápido crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*. Su mecanismo de acción se basa principalmente en la inhibición de la síntesis de ácido micólico, siendo el ácido micólico un constituyente importante de la pared celular de las micobacterias.

Por ejemplo, se tiene la vía de metabolismo de la INH que predomina la acetilación (ver figura 1). La mayoría de las investigaciones se han centrado en la hipótesis de que acetilhidrazina es el metabolito tóxico, pero también, estudios recientes sugieren que es la hidrazina, la que induce hepatotoxicidad. Además, se ha visto que los acetiladores lentos son más susceptibles de esta toxicidad siendo necesaria una disminución de la dosis administrada, mientras que para los acetiladores rápidos se requieren dosis más altas para aumentar la actividad bactericida temprana, disminuyendo la probabilidad de un fallo terapéutico. (11)

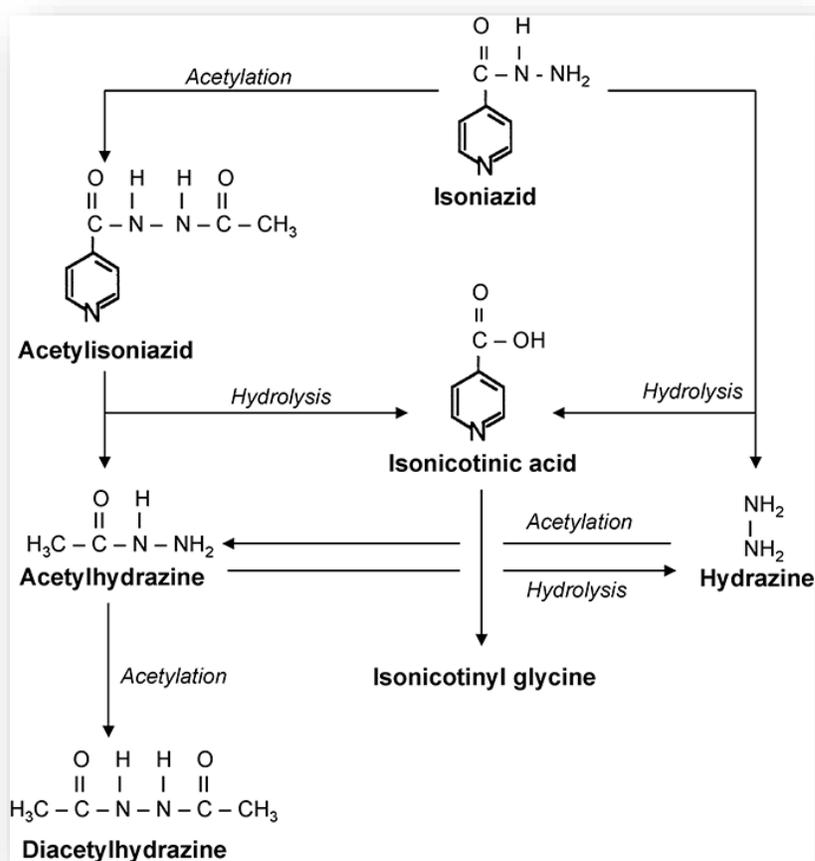


Figura N° 1. Metabolismo y mecanismo hepatotóxico de isoniazida. (11)

Por otra parte, la pirazinamida, se desconoce el mecanismo de acción exacto. Los estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la pirazinamida solo es activa a un pH ligeramente ácido (pH 5,5).

Para el etambutol, el mecanismo de acción no se conoce completamente. Se difunde en las micobacterias y parece suprimir la multiplicación al interferir con la síntesis de ARN. Es efectivo solo contra micobacterias que se están dividiendo activamente. (12)

3.7 Hepatotoxicidad por fármacos antituberculosos

La hepatotoxicidad (HTX) se define como la lesión o daño hepático causado por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos. Así también, es la principal reacción adversa implicada en el abandono del desarrollo de futuros medicamentos en la fase preclínica o clínica, denegación de registros por parte de las agencias reguladoras, y retirada del mercado o restricciones de uso después de ser registrado.(13)

La hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos (HIFA) provoca una morbilidad y mortalidad sustanciales disminuyendo la eficacia del tratamiento, puede ser fatal si no se detecta a tiempo o cuando la terapia no es interrumpida, contribuyen significativamente a la falta de adherencia, lo que eventualmente se refleja en el fracaso del tratamiento, la recaída o la aparición de fármaco-resistencia. (14)

El hígado es el órgano que se ve afectado ya sea por numerosos procesos inflamatorios como infecciones víricas, procesos autoinmunes, metabolopatías, toxicidad por fármacos y sus metabolitos, y distintos defectos genéticos. En los últimos años se ha presentado un aumento en el número de publicaciones que describen a las reacciones adversas a fármacos como las responsables de una mayor proporción de casos de lesión hepática, lo que resulta un desafío para el médico, al que recurren con mayor frecuencia pacientes tratados con varios fármacos que presentan muchas veces, en el transcurso de revisiones rutinarias una alteración en el perfil hepático. (12) Todo lo anterior se está convirtiendo en un importante problema de salud pública que afecta a los pacientes, médicos, industria farmacéutica y agencias reguladoras.

Los fármacos potencialmente hepatotóxicos son INH, rifampicina y pirazinamida, una alteración de las enzimas hepáticas puede presentarse en hasta un 25% de los casos, generalmente leve, transitoria y con más frecuencia en los dos primeros meses del tratamiento, aunque puede presentarse en cualquier momento a lo largo de toda la duración del mismo. (15)

Al utilizar esquemas que contienen más de un medicamento es difícil llegar a identificar el fármaco causal, los cuales se administran simultáneamente. además, es importante tener en cuenta criterios de exclusión para el diagnóstico de HIFA como enfermedad hepática preexistente, tales como cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune u otra enfermedad crónica del tracto biliar. (16)

3.7.1 Diagnóstico de hepatotoxicidad

Para diagnosticar la hepatotoxicidad, se suelen realizar pruebas de la función hepática, que miden los niveles de enzimas hepáticas, bilirrubina y albúmina en la sangre. También se pueden realizar pruebas de imagen, como una ecografía, tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), para evaluar la condición del hígado. En algunos casos, se puede realizar una biopsia hepática para obtener una muestra de tejido hepático para su análisis. El diagnóstico también puede implicar la evaluación de la historia clínica del paciente, incluyendo la revisión de los medicamentos que está tomando y cualquier exposición a sustancias tóxicas. En general, el diagnóstico de hepatotoxicidad se basa en la presencia de síntomas, signos o alteraciones de laboratorio que sugieren la lesión hepática y se descartan otras causas posibles de la lesión hepática, como infecciones virales, enfermedades autoinmunitarias o la exposición a otras toxinas. (17)

La presencia de HTX también se determinan mediante la aparición de al menos una alteración en el perfil hepático como:

- El aumento de alanino aminotransferasa (ALT) mayor a dos veces su límite superior de la normalidad. (4 a 36 U/L)
- Aumento de la concentración de bilirrubina directa (BD) sérica mayor a dos veces el límite superior de la normalidad. (menos de 0.3 mg/dL)
- Aumento de aspartato aminotransferasa (AST) (8 a 33 U/L), fosfatasa alcalina (FA) (44 a 147 UI/L) y la concentración de bilirrubina total (BT) (0.1 a 1.2 mg/dL), con al menos una de ellas que supere dos veces su límite superior de normalidad. ⁽¹⁷⁾

3.8 Base mundial VigiBase y VigiAccess

VigiAccess es una interfaz fácil de usar que permite buscar en VigiBase y obtener datos estadísticos de las supuestas reacciones adversas a los medicamentos que se han notificado al Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud. VigiBase tiene más de 10 millones de notificaciones procedentes de todo el mundo y ofrece información desde 1968.

VigiBase es la fuente de datos de farmacovigilancia más robusta del mundo. Todos los más de 145 miembros del Programa de la OMS para el Monitoreo Internacional de Medicamentos (OMS PIDM) envían informes estructurados y detallados de seguridad de casos individuales, contribuyendo al esfuerzo global para evitar que los pacientes sufran daños por sus medicamentos, el sistema está vinculado a clasificaciones médicas y de medicamentos como WHODrug, MedDRA, WHO ICD y WHO-ART, permitiendo la entrada, recuperación y análisis de datos estructurados, que son vitales para permitir un análisis efectivo y preciso. El propósito es garantizar que los signos tempranos de problemas de seguridad relacionados con medicamentos previamente desconocidos se identifiquen lo más rápido posible. ⁽¹⁸⁾

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLÓGICO

4.0 DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 Tipo de Estudio.

Retrospectivo: Porque nuestro trabajo fue monitorear la base de datos VigiBase para recopilar los datos existentes de años pasados.

Transversal: Porque los datos que se obtuvieron fueron de un periodo de tiempo definido.

4.2. Investigación Bibliográfica.

Se recopiló información de publicaciones científicas para sustentar la investigación. Para ello se realizó una búsqueda en bases de datos de gran importancia como las siguientes:

- Google académico
- Scielo: Scientific Electronic Library Online
- Redalyc
- Elsevier editorial
- PubMed
- Consorcio de Bibliotecas Universitarias de El Salvador (CBUES)

4.3. Métodos e Instrumentos de Recolección de Datos

Se recolectaron los datos de una fuente secundaria como lo es la base de datos de VigiBase en el periodo de 1998 hasta el 15 de noviembre de 2022.

4.4. Modelo Matemático.

Se utilizaron métodos de desproporcionalidad como:

Reporting Odds Ratio (ROR): Es una herramienta estadística/epidemiológica que puede utilizarse para mostrar asociaciones entre dos variables binarias. El cálculo de ROR requiere la disposición de los datos en una tabla 2x2, por lo que tienen que estar en forma categórica.

Cálculo del Reporting Odds Ratio.

$$ROR = \frac{A \times D}{B \times C}$$

Riego Relativo (RR): es una medida de efecto que establece en términos relativos, la relación que existe entre la probabilidad de que ocurra un evento en el grupo expuesto y la probabilidad de que el mismo evento ocurra en el grupo no expuesto.

$$RR = \frac{A(A+B+C+D)}{(A+C)(A+B)}$$

como el siguiente ejemplo:

Tabla N°2: Tabla de contingencia en el análisis de desproporcionalidad.

(A) Uso de Isoniazida en dosis combinada – Casos de hepatotoxicidad.	(B) Uso de Isoniazida en dosis combinada – No casos de hepatotoxicidad.
(C) No uso de Isoniazida en dosis combinada – Casos de hepatotoxicidad.	(D) No uso de Isoniazida en dosis combinada – No casos de hepatotoxicidad.

Fuente: Elaboración propia.

Criterios de evaluación del ROR Y RR.

Si ROR = 1, no hay asociación

Si ROR > 1, es significativa (factor de riesgo)

Si ROR < 1, es significativa (factor de protección)

También se utilizó el intervalo de confianza (IC):

$$IC_{95\%} = e^{(Ln ROR \pm \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}})}$$

CAPÍTULO V
RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Con el fin de iniciar la investigación sobre la posible relación entre el uso de isoniazida en terapia combinada (INH-TC) y la hepatotoxicidad en pacientes con tuberculosis, se realizó una revisión exhaustiva de los Listados Oficiales de Medicamentos (LOM) del sistema de salud nacional, así como de los lineamientos técnicos para la prevención y control de esta enfermedad.

Se encontró que los fármacos de primera línea utilizados en el tratamiento de esta enfermedad son la isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, y que la isoniazida se administra en combinación con otros medicamentos debido a factores de multiresistencia a fármacos y baja eficacia cuando se usa en monoterapia. ⁽¹⁰⁾ Dado que la isoniazida se utiliza ampliamente como parte de la terapia combinada en pacientes con tuberculosis, se consideró pertinente realizar este estudio.

Para identificar eventos adversos (EA) poco comunes o no descritos en la literatura, se descargó una tabla de datos en VigiBase que contenía los EA asociados a la combinación de isoniazida, la cual se comparó con los efectos indeseables descritos en la ficha técnica del fármaco.

5.1 Incidencia de hepatotoxicidad producida en pacientes prescritos con isoniazida en terapia combinada

La incidencia de un evento adverso en medicamentos se refiere a la frecuencia con la que ocurre un efecto no deseado o dañino en una población que ha sido expuesta a un medicamento en particular. Por lo general, se expresa como la proporción de casos de eventos adversos en relación con la cantidad total de personas que han recibido el medicamento durante un período de tiempo determinado.

En el caso de la isoniazida en terapia combinada, se identificó que el evento adverso, hepatotoxicidad como término preferente (ver tabla N°3) la cual presenta un elevado número de notificaciones 354 (1.1%), de un total de 31,959

para INH-TC. Lo que significa 11.07 notificaciones de HTX por cada 1000 reportes de INH-TC. Con estos datos, se considera que la hepatotoxicidad es un evento raro y merece una investigación adicional.

Actualmente, la TB es una de las afecciones respiratorias de gran interés para la vigilancia epidemiológica del sistema de salud, su tratamiento con INH, RZA, PZA y ETOL, son los más utilizados a nivel mundial por lo que se hace frecuente la aparición de eventos adversos serios. La importancia del binomio INH-TC-HTX radica en la cantidad de casos reportados de tuberculosis en el mundo, comparado con los demás casos de hepatotoxicidad de los demás medicamentos reportados en Vigibase.

Tabla N°3 Reportes por términos preferentes

Reportes por términos preferentes (MedDRA)	Cantidad	porcentaje
PT: Prurito	4,243	13.3%
PT: Vómitos	3,303	10.3%
PT: Función hepática anormal	3,280	10.3%
PT: Náuseas	3,279	10.3%
PT: Erupción	3,198	10.0%
PT: Enzima hepática aumentada	1,493	4.7%
PT: Apetito disminuido	1,389	4.3%
PT: Apetito disminuido	1,389	4.3%
PT: Pirexia	1,274	4.0%
PT: Alanina aminotransferasa elevada	934	2.9%
PT: Aspartato aminotransferasa elevada	865	2.7%
PT: Daño hepático	804	2.5%

Tabla N°3 (continuación)

PT: Ácido úrico en sangre elevado	745	2.3%
PT: Ictericia	733	2.3%
PT: Erupción maculopapular	712	2.2%
PT: Urticaria	693	2.2%
PT: Cefalea	667	2.1%
PT: Dolor abdominal	653	2.0%
PT: Hiperuricemia	646	2.0%
PT: Artralgia	645	2.0%
PT: Dispepsia	613	1.9%
PT: Diarrea	560	1.8%
PT: Lesión hepatocelular	465	1.5%
PT: Lesión hepática inducida por fármacos	441	1.4%
PT: Transaminasa elevada	422	1.3%
PT: Gastritis	393	1.2%
PT: Erupción eritematosa	360	1.1%
PT: Hepatotoxicidad	354	1.1%

Fuente: Elaboración propia

De las 31,959 notificaciones de eventos adversos reportados por la INH-TC, se ha identificado que 11,712 tienen mayor presencia de notificación y ellos están directamente relacionados con problemas hepáticos, lo que representa el 36.65% del total, de las que podemos mencionar: función hepática anormal, enzima hepática aumentada, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, daño hepático, ictericia, lesión hepática inducida por fármacos. Esta cifra es alarmante ya que indica un alto número de daños causados en el hígado.

La incidencia de la hepatotoxicidad, puede variar según la edad, el género, la condición de salud y otros factores que pueden influir en la respuesta del cuerpo al medicamento. El conocimiento de la incidencia de eventos adversos es importante para la evaluación de la seguridad de los medicamentos y la toma de decisiones en cuanto a su uso clínico.

El amplio uso de estos fármacos, da lugar a la aparición de nuevos reportes de HTX, que pueden ir aumentando a lo largo del tiempo, causando que los pacientes sufran un daño en hígado provocando así, otras complicaciones que pueden ser mortales.

Existen artículos científicos que relacionan a la INH-TC, con otros efectos adversos en la terapia antituberculosa, pero no específicamente un estudio que identifique una señal, que no esté descrita en su literatura o en la ficha técnica, al usar VigiBase, es un punto de partida para la ayuda conjunta entre los sistemas de notificación y las tecnologías de recolección de datos.

Los síntomas de HTX más visibles pueden incluir erupción cutánea, dolor de estómago, náuseas y vómito, fatiga, orina de color oscuro, deposiciones de color claro, ictericia, y fiebre, generando al paciente un llamado de atención a su salud para que consulte con su médico y le realicen estudios específicos. (19)

5.2 Extracción las notificaciones reportadas en la base de datos VigiBase que corresponden a la asociación entre isoniazida en terapia combinada y el evento adverso hepatotoxicidad.

Se realizó la búsqueda a través de la plataforma VigiBase y VigiAcces mediante filtros que especificaban los criterios de interés, que son, el fármaco en terapia combinada de INH, RZA, PZA, ETOL y el evento adverso HTX. Con el objetivo identificar la posible señal relacionada al uso de este binomio fármaco-evento adverso en pacientes con tuberculosis utilizando la base mundial VigiBase. La búsqueda y descarga de datos se llevó a cabo en el periodo de tiempo comprendido del mes enero de 1998 a noviembre de dos mil veintidós.

5.2.1 Criterios de búsqueda

- Fármaco: Etambutol (ingrediente activo) o pirazinamida (ingrediente activo) y rifampicina (ingrediente activo) o isoniazida (ingrediente activo)
- Reacción: Hepatotoxicidad (Termino Preferente PT)
- Resultados: 354 notificaciones

5.2.2 Análisis descriptivo de las variables en las notificaciones del binomio INH-TC con HTX.

5.2.2.1 Notificaciones según grupo etario

La Figura N°2 muestra la cantidad de notificaciones encontradas por grupo etario, desde los 28 días hasta los mayores de 75 años de edad, donde se destaca una mayor proporción de notificaciones específicamente 162 en persona de 18 a 44 años de edad, seguidos de 74 notificaciones reportadas en las edades de 45 a 64 años.

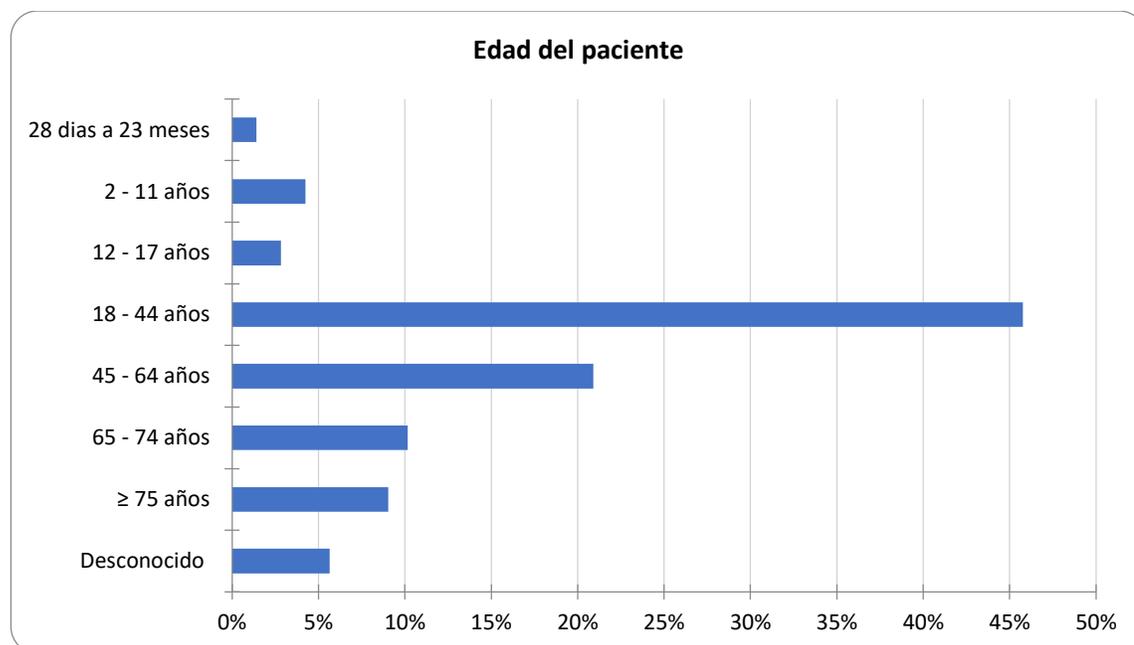


Figura N° 2 Frecuencia de las notificaciones por edad de los pacientes que han presentado HTX por el uso de INH-TC. ⁽¹⁸⁾

5.2.2.2 Sexo biológico del paciente

La muestra de tamaño $n=354$ indica que la mayoría de los pacientes son del sexo masculino, representando el 50.3% del total. Por otro lado, las pacientes del sexo femenino representan el 44.1% de la muestra. Es importante destacar que la diferencia entre el porcentaje de pacientes masculinos en la muestra es un 6.2% mayor que el de pacientes femeninos, algunas investigaciones sugieren que los hombres pueden tener una mayor exposición a ciertas sustancias que pueden causar daño hepático, como el consumo excesivo de alcohol y el uso de esteroides anabólicos, los hombres tienen una mayor cantidad de enzimas hepáticas en la sangre en comparación con las mujeres, lo que puede indicar una mayor actividad hepática y una mayor susceptibilidad a la hepatotoxicidad. ⁽²⁰⁾

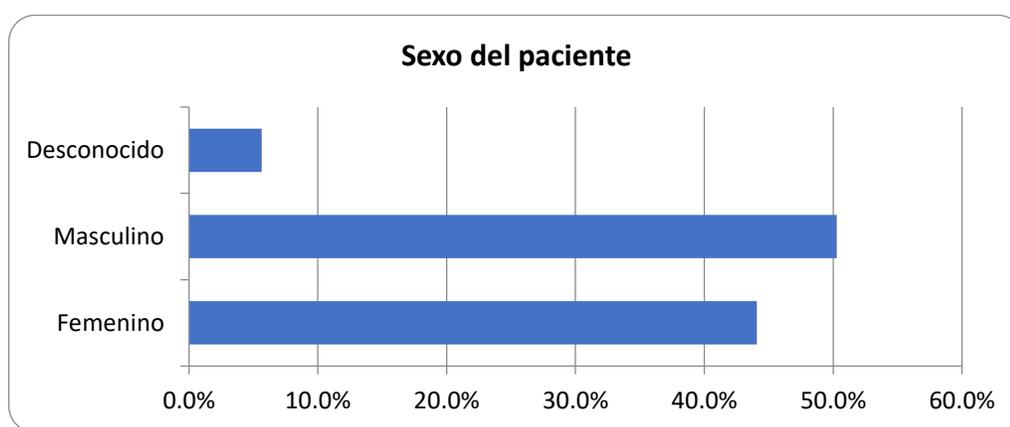


Figura N°3 Frecuencia de las notificaciones por sexo de los pacientes que han presentado HTX por el uso de INH-TC. ⁽¹⁸⁾

5.2.2.3 Notificaciones por países

Los datos muestran el porcentaje de notificaciones de efectos adversos de isoniazida en terapia combinada por país. Aquí se puede observar que India es el país con el mayor porcentaje de notificaciones con un 14.7%, seguido por Estados Unidos de América con un 13.8%, Marruecos con un 13.3% y República de Corea con un 12.4%. Por otro lado, los países con porcentajes más bajos de notificaciones de efectos adversos de la terapia combinada son España con un

3.4%, China con un 3.7% y Portugal con un 4.2%. Es importante tener en cuenta que el número de notificaciones no necesariamente refleja el número real de efectos adversos, aunque para el caso, la tuberculosis prevalece notablemente en la India. Sin embargo, estos datos pueden ser útiles para identificar posibles patrones de efectos adversos y guiar estrategias de seguimiento y prevención.

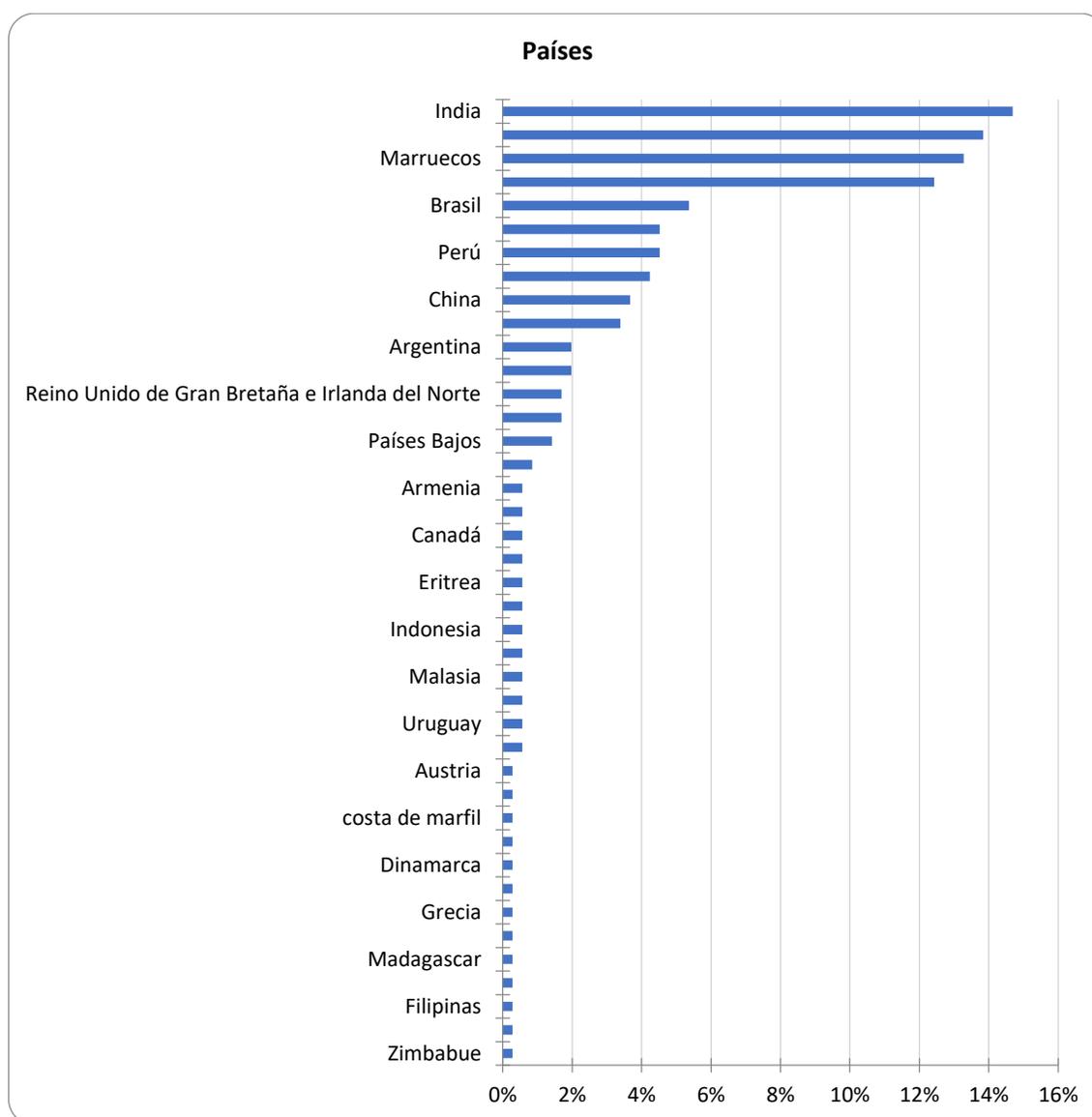


Figura N°4 Frecuencia de las notificaciones por países de los pacientes que han presentado HTX por el uso de INH-TC. ⁽¹⁸⁾

5.2.2.4 Criterio de seriedad

Los datos muestran la cantidad y porcentaje de notificaciones según el criterio de seriedad de la INH-TC, donde se ha notificado que 210 casos de los reportados (59.3%) son considerados como serios. Además, 79 casos (22.3%) no se consideran serios, mientras que en 65 casos (18.4%) se desconoce si son o no serios. Es importante tener en cuenta que la gravedad de los efectos adversos puede variar desde leves hasta muy graves y potencialmente mortales. La clasificación de seriedad puede depender de diferentes criterios, como la necesidad de hospitalización, la presencia de discapacidad permanente, la prolongación de hospitalización existente, la aparición de una enfermedad o anomalía congénita, entre otros. Es preocupante que el 59.3% de los casos notificados sean considerados como serios. Es importante analizar y evaluar detenidamente la gravedad de los efectos adversos reportados y tomar medidas apropiadas para minimizar los riesgos de futuros efectos adversos. Además, es importante investigar más sobre la causa y los factores asociados a los efectos adversos reportados para poder prevenir y controlar su ocurrencia en el futuro.

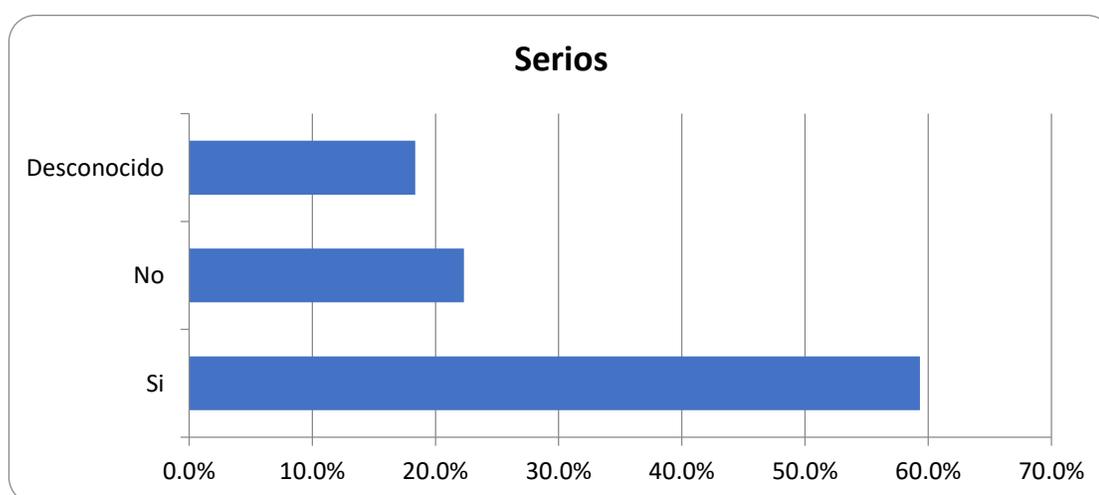


Figura N°5 Criterio de seriedad de las notificaciones. (18)

5.2.2.5 Criterios de gravedad.

Los datos de la figura N°6, muestran los criterios de gravedad de los efectos adversos de HTX reportados por la INH-TC. Se observa que la mayoría de los efectos adversos (36.2%) se han clasificado como otras condiciones médicas importantes, lo que indica que los efectos adversos tienen un impacto significativo en la salud del paciente, pero no cumplen con los otros criterios específicos de gravedad. El segundo criterio más frecuente es el de causa/prolonga hospitalización con un 21.5%, lo que indica que estos efectos adversos pueden requerir atención médica adicional y prolongar la estancia del paciente en el hospital.

Los criterios de muerte y en peligro de muerte representan un porcentaje bajo de los efectos adversos notificados, con un 5.9% y un 2.8%, respectivamente. Aunque estos criterios representan una proporción menor de efectos adversos, es importante tomar medidas para prevenir y minimizar la ocurrencia de efectos adversos graves como estos. En resumen, es importante tener en cuenta los criterios de gravedad de los efectos adversos reportados para evaluar adecuadamente la seguridad de los medicamentos y tomar medidas preventivas y correctivas apropiadas.

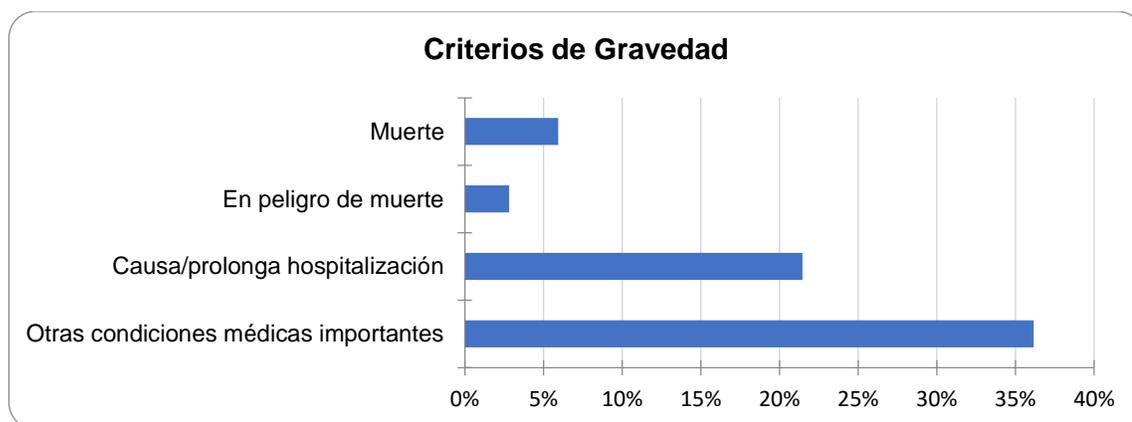


Figura N°6. Frecuencia de los criterios de gravedad por el uso de INH-TC. (18)

5.2.2.6 Reportes de fatalidad.

Los datos proporcionados en la figura N°7, indican que se han realizado reportes sobre la fatalidad en pacientes que recibieron INH-TC, una combinación de isoniazida y rifampicina que se utiliza para tratar la tuberculosis. El análisis de los reportes según su fatalidad muestra que el 7.3% de los informes indicaron que la fatalidad estaba relacionada con el uso de INH-TC. Esto significa que algunos pacientes experimentaron efectos adversos graves que resultaron en su muerte mientras recibían este tratamiento. Sin embargo, se desconoce la fatalidad en la mayoría de los reportes (92.7%), lo que sugiere que aún queda mucho por entender sobre los posibles riesgos asociados con el uso de INH-TC en pacientes con tuberculosis. Es importante tener en cuenta que estos datos se refieren a reportes y no a estudios clínicos rigurosos, por lo que es posible que la tasa real de fatalidad asociada con el uso de INH-TC sea mayor o menor que la que se informó. En general, estos datos destacan la importancia de continuar investigando los efectos adversos asociados con la terapia de la tuberculosis para garantizar que los pacientes reciban el mejor tratamiento posible.

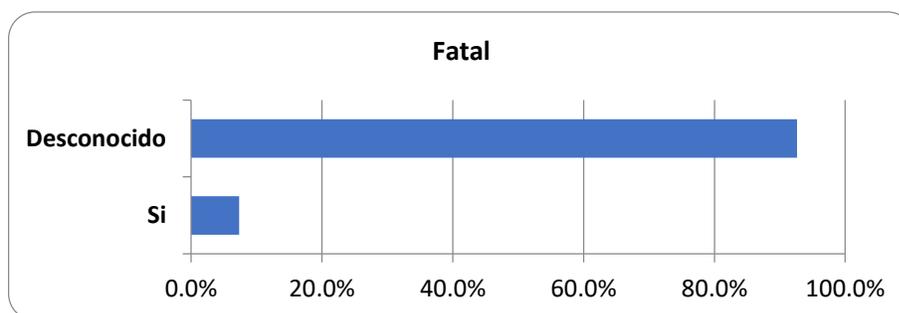


Figura N°7. Frecuencia de la fatalidad de los reportes por uso de la INH-TC. ⁽¹⁸⁾

5.2.2.7 Reportes de cualificación.

La figura N°8 muestra la distribución de los casos de eventos adversos según la cualificación del notificador. Los médicos notificaron la mayoría de los casos de EA (167), representando el 47.2% del total de casos reportados. El segundo grupo más importante son los otros profesionales de la salud (enfermeros,

terapeutas, técnicos de laboratorio), que notificaron 95 casos de EA, el 26.8% del total. Esto se debe a que los médicos están en contacto directo con los pacientes y tienen una mayor capacidad para detectar y reportar los casos de EA, pero otros profesionales de la salud también tienen un papel importante en la detección y reporte de estos eventos.

El tercer grupo son los farmacéuticos, que notificaron 51 casos de EA, lo que equivale al 14.4% del total de casos reportados. Aunque su contribución es menor que la de los médicos y otros profesionales de la salud, los farmacéuticos tienen un papel clave en la detección de EA relacionados con medicamentos, ya que están en contacto directo con los pacientes y pueden identificar posibles interacciones medicamentosas o efectos secundarios.

En resumen, el reporte muestra que la mayoría de los casos de EA son notificados por médicos y otros profesionales de la salud, seguidos por farmacéuticos y consumidores/no profesionales de la salud. Es importante seguir fomentando la cultura de notificación de eventos adversos entre todos los actores implicados en la atención sanitaria, para poder mejorar la seguridad de los pacientes y reducir la incidencia de eventos adversos.

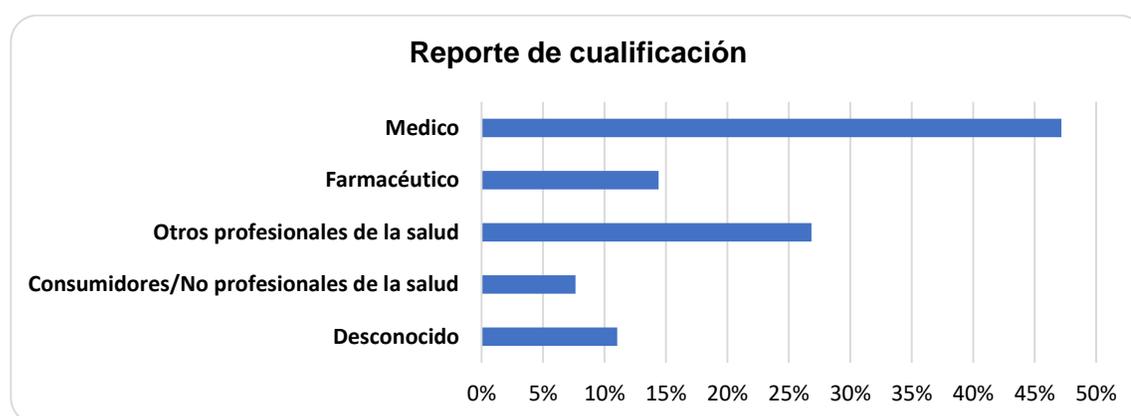


Figura N°8. Frecuencia de los reportes de cualificación por los profesionales de la salud y no profesionales de la salud. ⁽¹⁸⁾

5.3 Aplicación de métodos de desproporcionalidad para establecer la posible asociación causal entre uso de isoniazida en terapia combinada y el evento adverso hepatotoxicidad.

Tabla N°4 Datos para calcular Reporting Odds Ratio al día 15/11/2022.

Casos	Total	
En la base mundial	32,991,478	
De hepatotoxicidad	14,501	
De la combinación a dosis fija isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol.	31,959	
De hepatotoxicidad por el uso de isoniazida en terapia combinada	Observados	354
	Esperados	14

Fuente: Elaboración propia

Total de casos de INH-TC, que no causaron hepatotoxicidad.

(B) = Casos de la combinación a dosis fija – Casos de hepatotoxicidad por el uso de INH-TC

$31,959 - 354 = 31,605$ casos. **(B)**

Total de casos de hepatotoxicidad que no se relacionan al uso INH-TC.

(C) = Casos de hepatotoxicidad - Casos de hepatotoxicidad por el uso de INH-TC

$14,501 - 354 = 14,147$ casos **(C)**.

Total de casos asociados a cualquier fármaco y efecto adverso, excluyendo hepatotoxicidad y INH-TC.

(D) = Casos en la base mundial – (A+B+C)

$32,991,478 - (A + B + C) = 32,991,478 - 46,106 = 32,945,372$ casos **(D)**.

Tabla N° 5 Tabla de contingencia en el análisis de desproporcionalidad.

	Hepatotoxicidad	No Hepatotoxicidad	Total
Isoniazida en terapia combinada.	(A)354	(B)31605	31959
No Isoniazida en terapia combinada.	(C)14147	(D)32945372	32959519
Total	14501	32976977	32,991,478

Fuente: Elaboración propia

5.3.1 Cálculo del ROR:

$$ROR = \frac{AxD}{Cx B}$$

$$ROR = \frac{(354)(32945372)}{(14147)(31605)} = 26.1$$

$$ROR = 26.1$$

5.3.2 Calculo del Intervalo de confianza al 95% IC:

$$IC_{95\%} = e^{(Ln ROR \pm \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}})}$$

Límite superior:

$$IC_{95\%} = e^{(Ln 26.1 + \sqrt{\frac{1}{354} + \frac{1}{31605} + \frac{1}{14147} + \frac{1}{32945372}})} = 27.5$$

Límite inferior:

$$IC_{95\%} = e^{\left(\ln 26.1 - \sqrt{\frac{1}{354} + \frac{1}{31605} + \frac{1}{14147} + \frac{1}{32945372}} \right)} = 24.7$$

5.3.3 Resultado de ROR (IC_{95%})

ROR (IC_{95%})= 26.1 (24.7, 27.5)

El ROR (Razón de Odds Retroalimentada) de 26.1 indica que hay una asociación positiva fuerte entre el uso de INH-TC y el riesgo de padecer EA hepatotoxicidad. Un valor de ROR superior a 1 indica un mayor riesgo de que el EA se presente al uso de esta terapia farmacológica, en comparación con el grupo de control. Por otro lado, el intervalo de confianza al 95% de (24.7, 27.5) demuestra que la estimación del ROR es precisa y confiable. Es decir, existe una alta probabilidad de que el verdadero valor del ROR se encuentre dentro de ese intervalo. En general, se puede concluir que el uso de INH-TC está significativamente asociado con un mayor riesgo de desarrollar EA hepatotoxicidad.

Es relevante destacar que al extraer los reportes de EA en Vigibase, se encontró la desproporcionalidad del ROR, de la isoniazida como monofármaco que es de 28.4 dato calculado independiente a esta investigación, en comparación al cálculo realizado de isoniazida en terapia combinada 26.1. Como se puede observar, no existen diferencias significativas entre ambos resultados.

Los 354 casos reportados relacionados con la hepatotoxicidad-INH-TC sugieren que se trata de un índice alto de casos reportados a lo largo de los años, desde 1998 hasta noviembre de 2022. Esto indica que existe un mayor riesgo de que los pacientes desarrollen este evento adverso al seguir el tratamiento con estos fármacos antituberculosos.

5.3.4 Calculo del RR:

$$RR = \frac{A(A + B + C + D)}{(A + C)(A + B)}$$

$$RR = \frac{354(354 + 31605 + 14147 + 32945372)}{(354 + 14147)(354 + 31605)} = 25.2$$

$$RR = 25.2$$

5.3.5 Calculo del intervalo de confianza al 95% IC del RR:

$$IC_{95\%} = e^{(Ln RR \pm \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}})}$$

Límite superior:

$$IC_{95\%} = e^{(Ln 25.2 + \sqrt{\frac{1}{354} + \frac{1}{31605} + \frac{1}{14147} + \frac{1}{32945372}})} = 27.1$$

Límite inferior:

$$IC_{95\%} = e^{(Ln 25.2 - \sqrt{\frac{1}{354} + \frac{1}{31605} + \frac{1}{14147} + \frac{1}{32945372}})} = 24.5$$

5.3.6 Resultado de RR (IC_{95%})

$$RR (IC_{95\%}) = 25.2 (27.1, 24.5)$$

El valor del Riesgo Relativo (RR) de 25.2, junto con el intervalo de confianza al 95% de (24.5, 27.1), sugiere una fuerte asociación entre el uso de INH-TC y la probabilidad de desarrollar hepatotoxicidad, en comparación con un grupo de control que no está expuesto. En este caso, un valor del RR mayor a 1 indica que

la exposición está altamente asociada con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

El intervalo de confianza al 95% sugiere que existe un alto grado de precisión y confianza en la estimación del RR. Esto significa que hay una alta probabilidad de que el verdadero valor del RR se encuentre dentro de este intervalo. En general, se puede concluir que la exposición a la terapia de INH-TC está altamente asociada con un mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad y que esta asociación es muy probablemente significativa.

Es importante señalar que, aunque el intervalo de confianza es estrecho, se necesitan más estudios y datos adicionales para confirmar esta asociación y determinar si hay otros factores que puedan influir en esta relación.

5.4 Resultados más importantes de la priorización de la posible señal asociada, de acuerdo a su validación y análisis respectivo

De acuerdo con el análisis respectivo de datos, resulta preocupante que el valor del ROR es significativamente alto, lo que representa una proporción mayor de notificaciones del EA con respecto a los demás medicamentos, tomando en cuenta que la primera notificación data del año 1998, siendo el 2015 donde se presentó un aumento considerable de casos reportados.

El uso del fármaco por millones de personas en el mundo, el incumplimiento del tratamiento como se indica, no estar acompañado bajo la supervisión de un médico y una mayor cultura de notificación de eventos adversos, pueden ser factores que llevan al incremento de este tipo de señales.

5.4.1 Lista de los resultados más importantes de la posible señal

La red panamericana para la armonización de la reglamentación farmacéutica, cuenta con diversos factores para priorizar una nueva señal, para destacar el riesgo-beneficio del binomio en estudio.

Tabla N°6 Tabla de Riesgo-Beneficio de la posible señal

Factores	Hallazgos
El impacto en los pacientes según su severidad, reversibilidad, prevención potencial, y resultado clínico de la asociación fármaco-RAM.	<p>Causar un daño hepático en los pacientes tratados con INH-TC presentando una descompensación en el aumento de alanino aminotransferasa, aumento de la concentración de bilirrubina directa sérica, aumento de aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina y la concentración de bilirrubina total.</p> <p>El informe generado por Vigibase sobre las notificaciones de RAM producidas por la INH-TC, muestra que hay más RAM adicionales que involucran daño hepático. Sin embargo, es posible que se esté infravalorando el impacto que en conjunto estas RAM puedan tener en la salud de los pacientes.</p> <p>La reversión intrínseca de la HTX o dosis dependiente, es predecible y reproducible. La HTX idiosincrásica, ocurre de modo impredecible, esta no se relaciona con la dosis y no es reproducible en animales de experimentación (Cifuentes FT 2010).</p>
Las consecuencias en la enfermedad por la interrupción del tratamiento y otras opciones de tratamientos disponibles.	<p>Cuando se está ante el caso de un paciente con HTX, se suspende el tratamiento, luego de que las enzimas hepáticas recuperan sus valores normales, se procede a la reintroducción progresiva de los fármacos, al mismo tiempo que se evalúa el proceso clínico y con toma de muestras para los exámenes de la función hepática. (Oscanoa Espinoza TJ, Moscol S, Luque J, Leon-Curiñaupa S, Amado-Tineo J. 2022).</p>
La fuerza y la consistencia de las pruebas o evidencias que apoyan una asociación.	<p>La veracidad de plataforma Vigibase, las notificaciones de 41 países respecto al binomio INH-TC-hepatotoxicidad y el cálculo de ROR, RR, IC_{95%} mayor a la unidad, determinan una asociación significativa.</p>

Tabla N°6 (continuación)

<p>El impacto en Salud Pública, incluyendo el volumen de utilización del medicamento en la población general y en poblaciones especiales.</p>	<p>El fármaco de primera línea para el manejo de la tuberculosis es, isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol en terapia combinada, siendo el utilizado por los sistemas de salud en El Salvador. Regido por los lineamientos técnicos para la prevención y control de la tuberculosis como la guía en los diferentes ámbitos de la enfermedad como, tuberculosis-diabetes, tuberculosis-migración, tuberculosis en la niñez. (Ministerio de Salud 2020).</p>
<p>El aumento de la frecuencia o de la severidad de una RAM ya conocida.</p>	<p>Las advertencias o contraindicaciones del consumo de isoniazida en terapia combinada con la hepatotoxicidad no está descrita como tal. Se encuentra ampliamente descrita la RAM hepatitis. Dentro de la plataforma digital Vigibase se observan 354 notificaciones del binomio, de los cuales 21 casos han causado la muerte, 10 han atentado contra la vida, 76 causaron o prolongaron la hospitalización y 128 fueron por otras condiciones médicas importantes.</p>
<p>La novedad de la sospecha de RAM</p>	<p>Los resultados obtenidos al calcular el ROR y RR confirman la desproporción que indican una relación causal entre la terapia combinada de isoniazida y el EA hepatotoxicidad, lo que significa un riesgo a los pacientes tratados con este tipo de medicamentos. La HTX al no estar descrita como tal, en la ficha técnica de INH-TC pasa de ser una posible señal a una señal que ha sido comprobada mediante el estudio de desproporción.</p>

Fuente: Elaboración propia

CAPÍTULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. La desproporción estadísticamente significativa en el binomio de la INH-TC y la ocurrencia del evento adverso de hepatotoxicidad, indica la presencia de una señal de farmacovigilancia y un factor de riesgo, asociado al uso de esta combinación de fármacos.
2. Los datos de ROR para la isoniazida como monofármaco (28.4) y para la combinación de isoniazida en terapia combinada, (26.1) sugieren que no hay una diferencia significativa en los resultados obtenidos, para la valoración del uso de la isoniazida y su relación con la hepatotoxicidad.
3. El Reporting Odds Ratio fue mayor de lo previsto debido a que el número de notificaciones observadas superan por una cantidad considerable a las notificaciones esperadas por otros fármacos, en la base de datos global VigiBase.
4. La amplia variedad de reacciones adversas a la INH-TC en la que se ve afectado el hígado, representa un riesgo importante para el correcto funcionamiento hepático.
5. En uso de la INH-TC el sexo masculino es el más afectado por el evento adverso de HTX, debido al consumo excesivo de alcohol y el uso de esteroides anabólicos, lo cual difiere de lo que se menciona en la literatura que indica que las mujeres son más propensas a este problema.
6. El grupo de edad más perjudicado por la HTX en tratamiento con INH-TC se encuentra entre los 18 y los 44 años, y que el 59.3% de los casos se clasifican como graves.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

1. Que las universidades con carreras del área de la salud, se realicen estudios de tipo observacionales de casos y controles, que ayuden a caracterizar el riesgo que representa el daño hepático, en pacientes de los centros de atención en salud que manejan terapias con fármacos antifímicos, específicamente con isoniazida en terapia combinada.
2. Que la Dirección Nacional de Medicamentos gestione con el Centro Nacional de Farmacovigilancia un plan de Farmacovigilancia especializado en fármacos antituberculosos, con el objetivo de hacer seguimiento a las reacciones adversas a medicamentos que puedan causar daño hepático.
3. Que el Centro Nacional de Farmacovigilancia proporcione una plataforma digital que recolecte información acerca de las notificaciones de eventos adversos asociados a medicamentos, que es la base, para promover la investigación científica ayudando a identificar nuevas señales, por el uso de los diferentes fármacos que utiliza la población.
4. A los profesionales Químicos Farmacéuticos formarse en conocimientos en normativa de farmacovigilancia nacional e internacional, análisis de riesgos, errores de medicación, tecnovigilancia, manejo de notificaciones por reacciones adversas a medicamentos, eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización y problemas relacionados con medicamentos para poder identificar las señales de seguridad necesarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Washington, D. C.: OPS, © 2011. (Red PARF Documento Técnico No. 5). 2010;78.
2. Departamento de Farmacovigilancia Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Inspecciones de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Guía para la Industria Farmacéutica. Enero de 2016.
3. Cruz A, Fernández C, Bernal M, Redondo L. Guía Buenas prácticas de farmacovigilancia en el contexto SARS-CoV-2 (Covid-19). Asociación Colombiana de Farmacovigilancia. 2020;35.
4. Madurga M, Jiménez G. Señales en Farmacovigilancia. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF). 2016;24.
5. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Tuberculosis. 2021 [citado 10 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
6. Unidad de Prevención y Control de la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias [Internet]. Ministerio de Salud. 2022 [citado 10 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.salud.gob.sv/programas/unidad-de-prevencion-y-control-de-la-tuberculosis-y-enfermedades-respiratorias/>
7. Chiappe-Gonzalez A, Navarro-Solsol AC, Pecho-Silva S. Resistencia a isoniácida, un problema de salud pública: historia y tratamiento. Revista Peruana de Investigación en Salud. 2019;3(2):81-8

8. Barahona Criollo SV, Cubas Abrego FG, Henríquez de Rivas SJ, Monge de Fernández AG, Muñoz Vides KM. Prevalencia de reacciones adversas por antituberculosos en tuberculosis, El Salvador, 2016-2018. octubre de 2019;
9. Tuberculosis - Enfermedades infecciosas [Internet]. Manual Merck versión para profesionales. [citado 10 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/es-us/professional/enfermedades-infecciosas/micobacterias/tuberculosis>
10. Lineamientos técnicos para la prevención y control de la tuberculosis. Ministerio de Salud. San Salvador, El Salvador de 2020;102.
11. Gutiérrez S C, Vidal F D. Reacciones Adversas a Medicamentos y Farmacovigilancia. octubre de 2011;4.
12. Rimstar 150 mg/75 mg/400 mg/275 mg Film-coated Tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [citado 21 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2999/smpc>
13. Cifuentes FT. Hepatotoxicidad por Fármacos. Unidad de Farmacia, Gerencia de Atención Primaria de Albacete (España). 30 de marzo de 2010;15.
14. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, De Lange WCM, Van Der Ven AJAM, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2008;23(2):192-202.
15. García Rodríguez JF. Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Área Sanitaria de Ferrol. Ferrol. *Gal Clin*. 2008;69(1):21

16. Oscanoa Espinoza TJ, Moscol S, Luque J, Leon-Curiñaupa S, Amado-Tineo J. Hepatotoxicidad por antituberculosos en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente. Horizmed. 3 de marzo de 2022;22(1):e1715.
17. Baldassari V, Cardozo I, Greising G, Requena N, Velázquez A. Estudio epidemiológico de tuberculosis y análisis de hepatotoxicidad por tratamiento en una sub-población, Uruguay 2015. 2016
18. Uppsala Monitoring Centre. VigiBase Services [Internet]. [citado 19 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://who-umc.org/vigibase/vigibase-services/>
19. Infección por el VIH y la hepatotoxicidad. HIVinfo.NIH [Internet]. [citado 10 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets/la-infeccion-por-el-vih-y-la-hepatotoxicidad>
20. Niño Suárez MF. Insuficiencia ponderal como factor de riesgo para hepatotoxicidad en pacientes con tuberculosis pulmonar. Universidad Privada Antenor Orrego. 2021
21. Instituto Salvadoreño del Seguro Social. Listado Oficial de Medicamentos ISSS junio 2021. [Internet]. [citado 20 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://aps.issv.gov.sv/Documents/Regulaci%C3%B3n%20de%20Medicamentos/LISTADO%20OFICIAL%20DE%20MEDICAMENTOS%20ISSS%20Junio%202021.pdf>

ANEXOS

ANEXO N°1

VISTA DE LA ESTRUCTURA GENERAL DENTRO DE LA BASE DE DATOS VIGIBASE

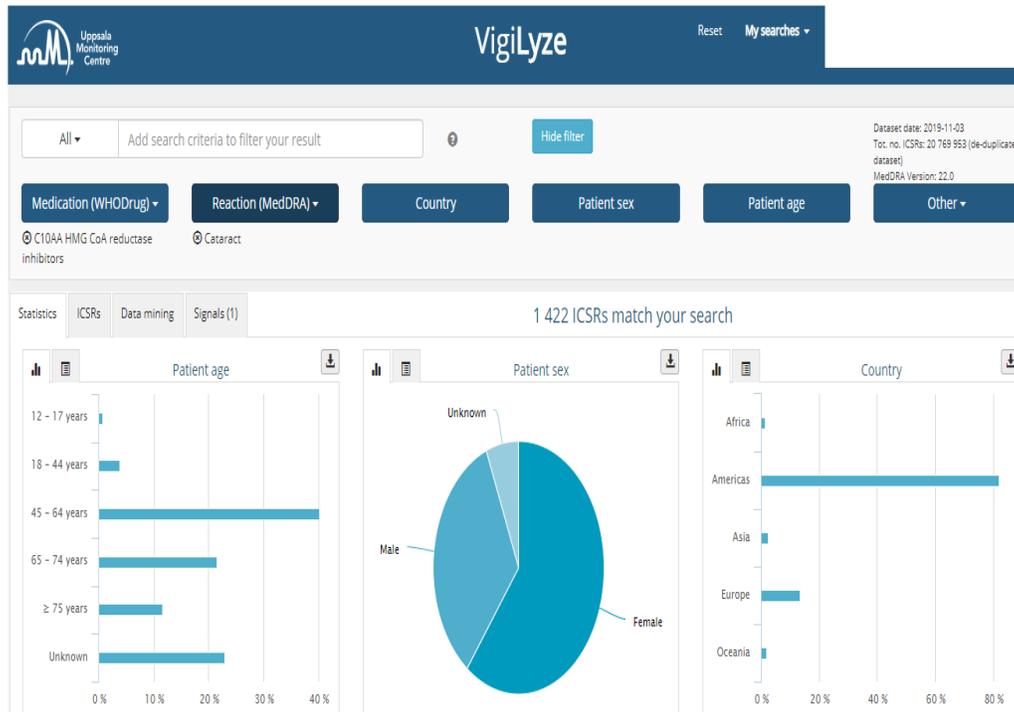


Figura N° 7 Estructura general dentro de la base de datos VigiBas. (18)

ANEXO N°2

BÚSQUEDA EN VIGIACCESS DE LOS EVENTOS ADVERSOS POTENCIALES REPORTADOS PARA LA TERAPIA COMBINADA DE ISONIAZIDA, RIFAMPICINA, PIRAZINAMIDA Y ETAMBUTOL.



Note: Result is presented for the active ingredient, often including more than one brand name

Enter name of drug or vaccine

Search

Reported potential side effects

- › Blood and lymphatic system disorders (2%, 530 ADRs)
- › Cardiac disorders (0%, 98 ADRs)
- › Congenital, familial and genetic disorders (0%, 9 ADRs)
- › Ear and labyrinth disorders (1%, 252 ADRs)
- › Endocrine disorders (0%, 5 ADRs)
- › Eye disorders (1%, 377 ADRs)
- › Gastrointestinal disorders (18%, 5 999 ADRs)
- › General disorders and administration site conditions (7%, 2 221 ADRs)
- › Hepatobiliary disorders (19%, 6 341 ADRs)

Figura N° 8 Eventos adversos potenciales reportados para la terapia combinada de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol.

(18)

ANEXO N°3

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LAS NOTIFICACIONES DE TODOS LOS EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AL FÁRMACO ISONIAZIDA EN TERAPIA COMBINADA EN VIGIACCESS

Geographical distribution

 Chart  Table

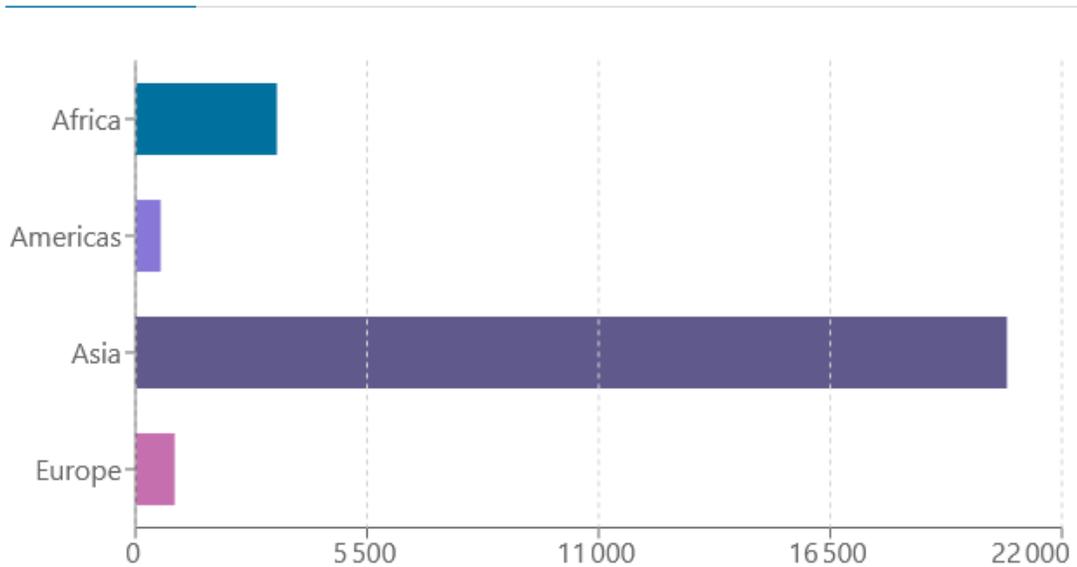


Figura N°9 Distribución geográfica de las notificaciones de todos los eventos adversos relacionados al fármaco isoniazida en terapia combinada en VigiAccess. ⁽¹⁸⁾

ANEXO N°4

DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE EDAD DE LAS NOTIFICACIONES DE TODOS LOS EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AL FÁRMACO ISONIAZIDA EN TERAPIA COMBINADA EN VIGIACCESS

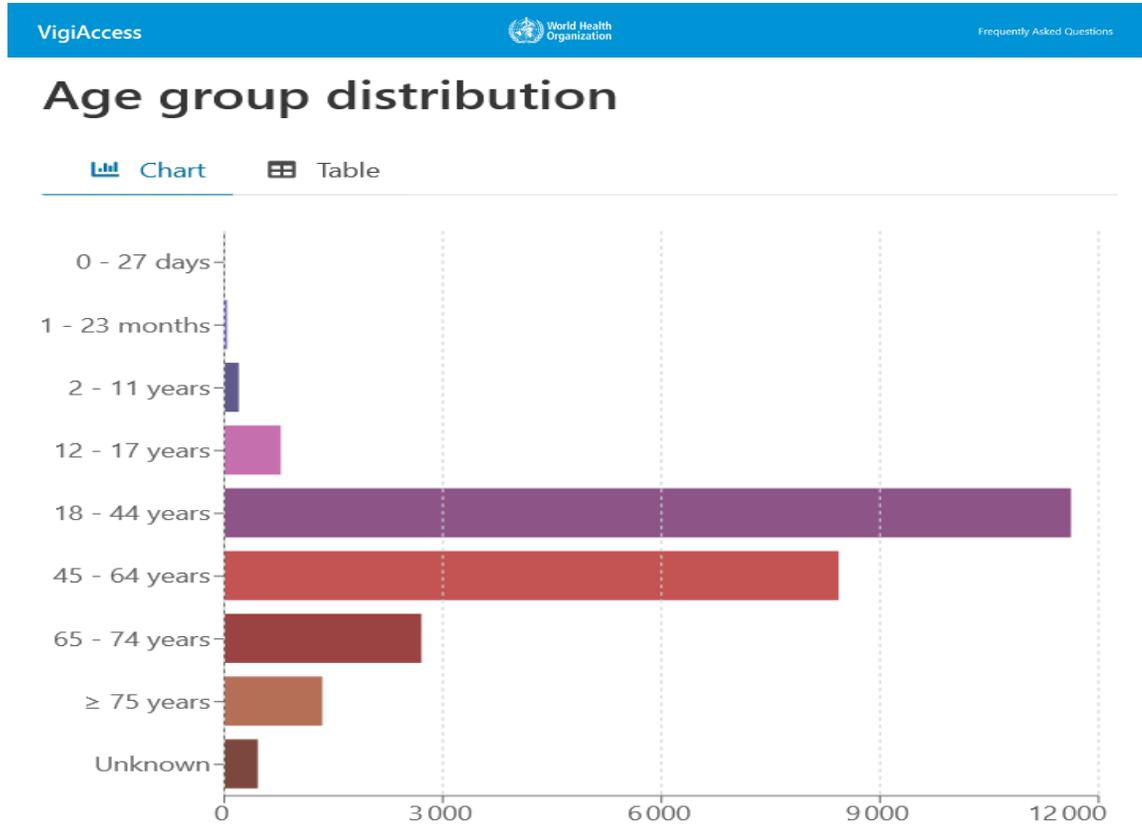


Figura N°10 Grupos de edad de las notificaciones de todos los eventos adversos relacionados al fármaco isoniazida en terapia combinada en VigiAccess. ⁽¹⁸⁾

ANEXO N°5

CLASIFICACIÓN DEL FÁRMACO EN EL LISTADO OFICIAL DE MEDICAMENTOS DEL INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL



SECCIÓN REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS LISTADO OFICIAL DE MEDICAMENTOS



INSTITUTO
SALVADOREÑO
DEL SEGURO
SOCIAL

CODIGO	NOMBRE GENERICO (DCI)	CONCENTRACION	FORMA FARMACEUTICA	PRESENTACION	N	P	C	CLAVE DESPACHO ALMACEN
03 ANTITUBERCULOSOS Y ANTILEPROSOS								
01 Medicamentos Varios								
8010708	Isoniazida + Rifampicina + Pirazinamida + Etambutol	(75+150+400+275) mg	Tableta	Empaque Primario Individual, Protegido de la luz	GR	1	S.I.M.	2 D
REGULACION	Uso Regulado Según Programa de Tuberculosis.							
8010705	Pirazinamida	500 mg	Tableta	Empaque Primario Individual	GR	2	S.I.M.	2 D
REGULACION	Uso Regulado Según Programa de Tuberculosis.							
8010712	Isoniazida + Rifampicina + Pirazinamida	(50+75+150)mg	Tableta Dispersable	Empaque Primario Individual, Protegido de la luz	GR	1	S.I.M.	2 D
REGULACION	Uso Regulado Según Programa de Tuberculosis.							
8010713	Isoniazida + Rifampicina	(50 + 75) mg	Tableta Dispersable	Empaque Primario Individual, Protegido de la luz	GR	1	S.I.M.	2 D
REGULACION	Uso Regulado Según Programa de Tuberculosis.							

Figura N°11 Listado Oficial de Medicamentos del Instituto Salvadoreño del Seguro Social. (21)