

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA**

**FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI**

**COORDINACION DE POSGRADO E INVESTIGACION**



Título de la investigación

**“CARNITINA COMO PROFILAXIS DE HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR ANTIFÍMICOS EN EL HOSPITAL GENERAL TIJUANA: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO”**

**Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en**

**M E D I C I N A   I N T E R N A**

**DRA. ELIZABETH ESQUIVEL SILVA**

**Mexicali, B.C.**



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA**

**FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI**

**COORDINACION DE POSGRADO E INVESTIGACION**



Título de la investigación

**“CARNITINA COMO PROFILAXIS DE HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR ANTIFÍMICOS EN EL HOSPITAL GENERAL TIJUANA: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO”**

Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en

**M E D I C I N A   I N T E R N A**

**P R E S E N T A:**

**DRA. ELIZABETH ESQUIVEL SILVA**

**ASESOR DE TESIS:**

**DR. SAMUEL NAVARRO ALVAREZ**

**MEDICO INTERNISTA E INFECTOLOGO**

**Mexicali, B.C.**



**DR. CLEMENTE HUMBERTO ZUÑIGA GIL**  
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL TIJUANA



**DRA. BIANCA ELISA GARCIA FRAGOSO**  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



**DR. FRANCISCO ALEJANDRO GUTIERREZ MANJARREZ**  
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA



**DR. GUILLERMO ESTOLANO HERNANDEZ**  
PROFESOR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA



**DR. SAMUEL NAVARRO ALVAREZ**  
ASESOR DE LA INVESTIGACION



**ELIZABETH ESQUIVEL SILVA**  
SUSTENTANTE DEL EXAMEN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA



## RESUMEN

**TÍTULO:** “Carnitina como profilaxis de hepatotoxicidad inducida por antifímicos en el Hospital General Tijuana: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego”

**INTRODUCCIÓN:** Siendo la tuberculosis una de las enfermedades de mayor prevalencia en nuestro país, nuestro estado y particularmente nuestra ciudad, en el presente estudio se evalúa el potencial beneficio del uso oral de L-carnitina para prevenir hepatotoxicidad por antifímicos en pacientes que inicien por primera vez fármacos antituberculosos y tengan factores de riesgo para desarrollo de hepatotoxicidad, comparado con placebo.

**OBJETIVOS:** Evaluar la eficacia y seguridad de la carnitina en la prevención de hepatotoxicidad inducida por antifímicos en pacientes con alto riesgo así como la determinación de los principales factores de riesgo asociados.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** 14 pacientes completaron el estudio (7 grupo carnitina y 7 grupo placebo). Los participantes recibieron 2 gramos de carnitina vía oral cada 24 horas por 4 semanas o placebo. Se midieron pruebas de función hepática de manera semanal y se revisaron e interrogaron sobre datos de hepatotoxicidad cada semana.

**RESULTADOS:** Durante el estudio el 21.4% (n:3) de los pacientes desarrolló hepatotoxicidad por antifímicos, todos ellos eran del grupo placebo (42.8%, n:3), ninguno en el grupo carnitina (0%, n:0) desarrolló hepatotoxicidad ( $P = 0.02$ ). Basados en el análisis multivariado de regresión logística, la diabetes mellitus ( $OR\ 2.35, P= 0.04$ ), la infección por VHC ( $OR\ 2.28, P= 0.04$ ), infección por VIH ( $OR\ 3.12, P= 0.008$ ), la insuficiencia hepática previa ( $OR\ 2.77, P= 0.04$ ) y el tratamiento con placebo ( $OR\ 0.14, P= <0.005$ ) fueron los factores de riesgo asociados a hepatotoxicidad.

**CONCLUSIONES:** Los resultados de este estudio piloto sugieren que el co-tratamiento con 2 gramos de L-carnitina vía oral durante las primeras cuatro semanas del consumo de antifímicos reduce la tasa de hepatotoxicidad por los mismos.

**ADECIMIENTOS:**

Esta tesis está dedicada a:

A mi madre, por su amor, sacrificio y trabajo de todos estos años, sin los cuales yo no hubiera logrado llegar hasta aquí. Por ser la promotora y patrocinadora de mis sueños. Tu ejemplo y la educación que me has dado día con día son los pilares de lo que me he convertido hoy. Es un orgullo y privilegio ser tu hija, eres la mejor.

A mis hermanos, Carlos y Alex, por siempre estar presentes, por cuidarme y apoyarme moralmente y en todos los sentidos, los amo. A mis sobrinos Misael y Emmanuel, que son mi inspiración para ser mejor persona y mejor médico día con día, por llenarme de alegría con su sola presencia, por siempre recibirme con una sonrisa y un abrazo en los días difíciles.

A Dios, por ser el inspirador y darme la fuerza y sabiduría para continuar con este proceso de obtener uno de los anhelos más deseados.

A todas las personas que me han apoyado y han hecho que mi trabajo se realice con éxito, a aquellos que me abrieron las puertas y compartieron sus conocimientos conmigo, especialmente a los doctores Alberto Ornelas y Samuel Navarro, quienes poseen cualidades sobresalientes como médicos, maestros, líderes y también como personas, que quisiera adquirir algún día. Gracias por confiar y creer en mis expectativas. Es un privilegio aprender y trabajar a su lado, hacen que mi pasión por la medicina sea cada vez mayor, me inspiran a seguir aprendiendo día con día. A las doctoras Raquel Castañeda, Sara Ojeda y Rosario Ambriz que fueron personajes casi familiares para mí durante todos estos años, gracias por todo su apoyo, cariño y consejos que hoy guardo con mucho valor. Al doctor Guillermo Estolano quien realmente fue un tutor de este curso de medicina interna, gracias por su guía, enseñanza y apoyo. A mis compañeros de grado Jasson y Miguel por ser mi compañía por estos cuatro años. A Luis Alberto Acosta, por presentarme a la medicina interna un día.

A quienes de manera especial han confiado en mí y sido mi apoyo en los momentos difíciles, llegando a ser mis amigos y a veces casi familia; Ale, Marquito, Javier, Kristian, Abigail y Abraham.

Quiero expresar un agradecimiento especial al departamento de epidemiología e infectología del Hospital General Tijuana, ya que esta investigación fue patrocinada y apoyada por el mismo. Aprecio el apoyo de todo el equipo, incluyendo al jefe de servicio, médicos colaboradores, químicos, personal administrativo, trabajadores sociales, enfermería y médicos pasantes de servicio social, gracias por su amable y desinteresada colaboración. A la comunidad de pacientes del Hospital General Tijuana por su participación.

Gracias.

**NDICE**

RESUMEN.....	VI
INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
MARCO TEORICO.....	9
JUSTIFICACION.....	12
HIPOTESIS.....	14
OBJETIVO GENERAL.....	15
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	15
MATERIAL Y MÈTODOS.....	16
• DISEÑO DEL ESTUDIO.....	16
• POBLACION Y MUESTRA.....	16
• CRITERIOS DE INCLUSION.....	16
• CRITERIOS DE EXCLUSION.....	18
• CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	18
• VARIABLES.....	19
Variables dependientes.....	19
Variables independientes.....	19
• ESTUDIOS Y PROCEDIMIENTOS.....	23
• ANALISIS ESTADISTICO.....	24
• ASPECTOS ETICOS.....	24
RESULTADOS.....	26
DISCUSION.....	30
CONCLUSIONES.....	34
BIBLIOGRAFIA.....	35
ANEXOS.....	40
• CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	40
• CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.....	42
• RECOLECCION DE DATOS DE PACIENTES.....	43
INDICE DE TABLAS Y GRAFICOS.....	45



## INTRODUCCION

La tuberculosis es un problema de salud a nivel mundial directamente relacionada con 1.4 millones de muertes en el año 2015, permaneciendo aún dentro de las diez primeras causas de muerte a nivel mundial. Es declarada por la OMS como una emergencia mundial de salud pública desde 1993. Con una incidencia en 2015 de 10.4 millones de casos nuevos a nivel mundial; de los cuales 56% son hombres, 34% mujeres y 10% niños, el 11% en coinfección con VIH, en México 21,193 nuevos casos reportados. (OMS, 2016).

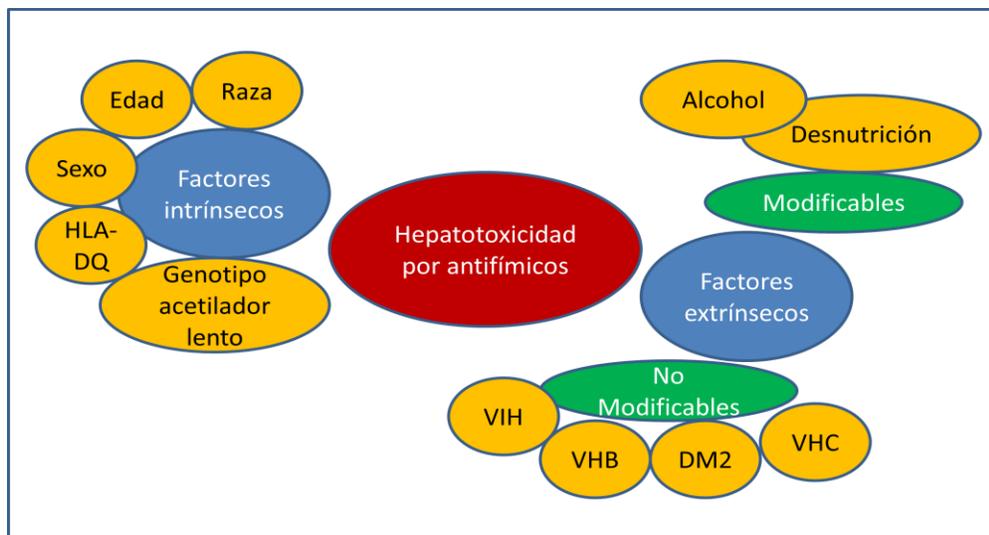
La enfermedad por *Mycobacterium tuberculosis* es una condición especial debido a las características del patógeno; tales como el ser un bacilo de crecimiento lento, poseer una pared rica en lípidos, su localización extracelular e intracelular y sus múltiples mecanismos de resistencia, por ello, el tratamiento actual de primera línea es combinado y por periodos prolongados, involucrando principalmente a medicamentos como isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol; los primeros tres con potencial hepatotóxico importante.

Alrededor del 85% de los casos de tuberculosis son exitosamente tratados. El abandono del tratamiento; el cual se define como la no asistencia del tratamiento por más de 30 días consecutivos es una barrera importante para el control de la tuberculosis, ya que se relaciona con fracaso a tratamiento o desarrollo de farmacoresistencia. ( Secretaría de Salud, 2009). Algunas de las principales causas de abandono son la larga duración, el alto número de pastillas, la desinformación y los efectos adversos; de estos, los principales son alteraciones gastrointestinales, dermatológicas, neurológicas y hepatotoxicidad, siendo este último el efecto adverso más común por lo que los pacientes abandonan la terapia antifímica. (Kurniawati et al., 2012).

La incidencia de hepatotoxicidad inducida por antifímicos varía ampliamente según la literatura y región en rangos del 2 hasta 28%, esto dependiendo de los esquemas utilizados, el nivel de vigilancia de los pacientes, el tipo de población y los criterios utilizados para definir hepatotoxicidad. Se han vinculado diferentes factores de

riesgo como la raza, edad y género que incrementan la susceptibilidad a presentar lesión hepática, pero también distintas comorbilidades como el abuso de alcohol, desnutrición, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipoalbuminemia, infección por virus de inmunodeficiencia humana y hepatitis B y C; además de polimorfismos genéticos. El genotipo y fenotipo de la N-acetiltransferasa 2 ha mostrado alelos diferentes asociados con la rapidez o lentitud de la acetilación; en los acetiladores lentos el riesgo de toxicidad es mayor, y la presencia de HLA DQ se asocia con mayor incidencia de alteraciones hepáticas. (Haider et al., 2015).

**Figura 1:** Factores asociados a hepatotoxicidad por antifímicos. Fuente (elaboración propia).



## ANTECEDENTES

Ahora bien, en cuanto a las medidas terapéuticas o preventivas para evitar esta hepatotoxicidad no hay nada claro. Se han realizado varios modelos experimentales y en base a ellos se han propuesto diferentes tratamientos, algunos de ellos le dan gran relevancia al desequilibrio por estrés oxidativo, al fenómeno de peroxidación y los sistemas antioxidantes endógenos. (Aktas et al., 2013).

Se han centrado en el efecto antioxidante, y se han utilizado desde algunos extractos naturales hasta vitamina C, N-acetil-cisteína, (Jiménez et al., 2016), ácido oleanólico y ursólico (Gutiérrez et al., 2016), Zebrafish (Zhang et al., 2016), metalotioneina, ademetonina (Lian et al., 2017), bicyclol (Liu et al., 2017), silibinina, remaxol y L-carnitina (Raghu et al., 2016). Hasta ahora, el mejor tratamiento es la suspensión de los medicamentos, los modelos experimentales en cuanto a los posibles hepatoprotectores no son muchos y hay pocos ensayos clínicos que aporten datos confiables sobre la eficacia y seguridad de estos tratamientos, al menos en seres humanos.

De todas estas sustancias comentadas, la más estudiada y aceptada es la L-carnitina. Desde hace algunos años se ha visto que la L-carnitina (ácido 3-hidroxi-4-trimethylamino-butírico) juega un papel importante en la beta oxidación de los ácidos grasos de cadena larga en tejidos de mamíferos y su transporte en la membrana de la mitocondria.

Es un aminoácido sintetizado endógenamente en el riñón, hígado y cerebro a partir de los aminoácidos esenciales lisina y metionina. La mayoría se almacena en el músculo esquelético, pero también en otros tejidos de alta demanda de energía como miocardio, hígado y glándulas suprarrenales. Los niveles en plasma representan el 0.6% del total almacenado en el cuerpo que es de 45-85 micromoles/L.

Se ha visto su asociación como factor preventivo de daño hepático por diferentes agentes, desde etanol hasta por tetracloruro de carbón en ratas (Demirdag et al., 2004), en niños que toman valproato de sodio (Fung et al., 2003). Otros

recomiendan su uso como antídoto; por ejemplo para la toxicidad por valproato en niños (Russell et al., 2007; Felker et al., 2014; ER Lheureux et al., 2005).

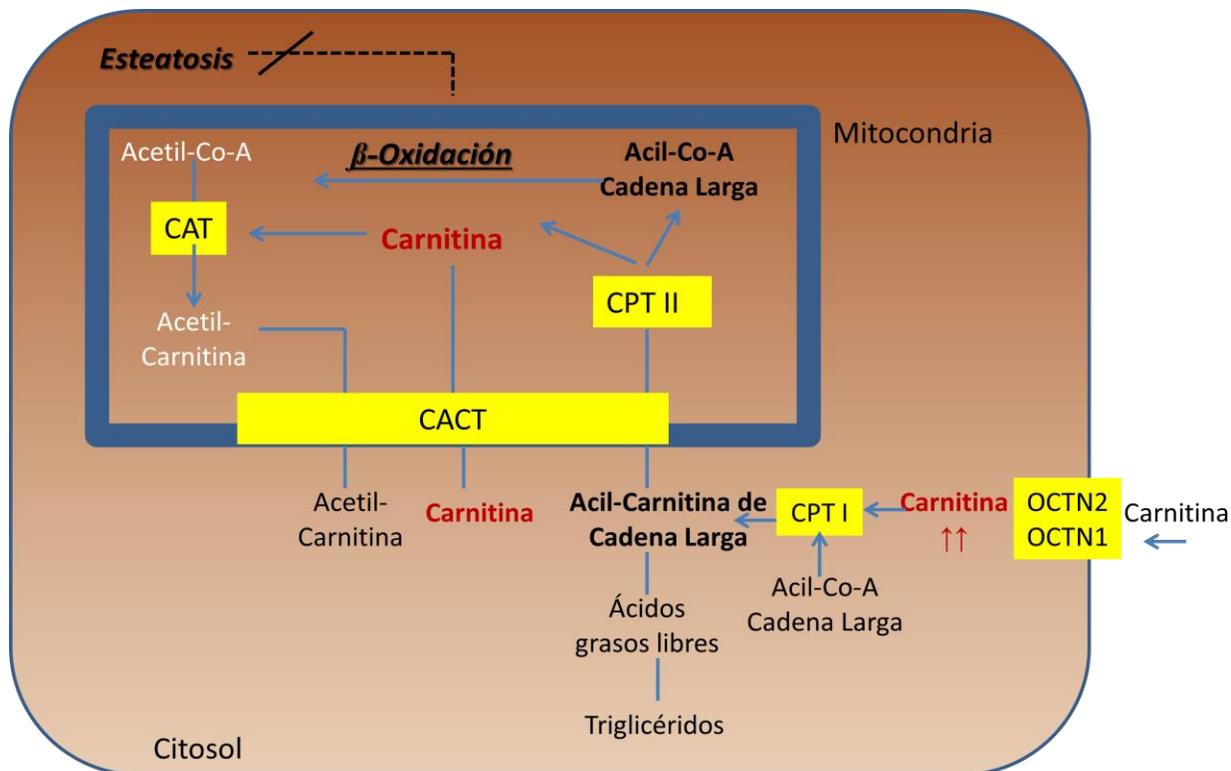
También se han asociado los niveles bajos de carnitina séricos como factor de riesgo para desarrollo de hepatotoxicidad, por ejemplo en la toxicidad hepática inducida por cisplatino (Al-Majed et al., 2007) y otros quimioterapéuticos (Alshiekh-Nasany et al., 2016). Se asocia también como hepatoprotector tras embolización química transarterial en pacientes con hepatocarcinoma en estadio intermedio (Hassan et al., 2015), incluso como adyuvante del interferón y ribavirina en pacientes con infección con hepatitis C. (Malaguarnera et al., 2001).

Se ha relacionado este mecanismo hepatoprotector de la carnitina principalmente a la beta oxidación de los ácidos grasos. Se ha observado que la administración de L-carnitina estimula la beta oxidación de ácidos grasos y reduce la esterificación de triglicéridos en la mitocondria del hepatocito, facilitando la transformación de ácidos grasos y carbohidratos en fuente de energía, evitando la formación de ácido láctico en los tejidos.

Esto lo logra funcionando como transportador a través del sistema de doble membrana de la mitocondria, ya que los ácidos grasos activados en el citoplasma como éster de ácido graso o Acil-coA pueden atravesar la membrana mitocondrial externa, pero no la interna; para cruzar esta última es que se unen a la carnitina y pasan a la matriz de la mitocondria a través de transportadores de la carnitina, donde se puede llevar a cabo la beta oxidación, evitando así el acúmulo en el citoplasma y la generación de esteatosis.

Además juega un papel importante en la regularización de los niveles de acetil coenzima A en la mitocondria, siendo capaz también de regular la toxicidad. Inhibe la acción de la enzima pantotenatoquinasa; la cual es esencial para la producción de acetil coenzima A. (Felker et al., 2014).

**Figura 2:** Mecanismo de acción de la carnitina como transportador de ácidos grasos en el hepatocito. Fuente (elaboración propia).



OCTN: Transportadores de Cationes Orgánicos Nuevos. CAT: Carnitina Translocasa. CPT: Carnitina Palmitoiltransferasa. CACT: Carnitina-Acilocarnitina Translocasa

En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego iraní que se realizó en el año 2013 (donde se reporta una incidencia de 27.7 a 28% anual de hepatotoxicidad por antifímicos), con 116 pacientes, se utilizó L-carnitina por su efecto antioxidante en la prevención de hepatotoxicidad por antifímicos versus placebo en un periodo de un mes. Las dosis utilizadas fueron de 2000mg vía oral diarios por un mes. Los resultados fueron que el 16.7% de los pacientes en el grupo L-carnitina desarrollaron hepatotoxicidad asociada a antifímicos, mientras que en el grupo placebo fue un 32.3% con un valor de P=0.049.

En el análisis de regresión logística se identificaron además algunos factores de riesgo asociados como la edad mayor de 35 años (P<0.002, OR 7.01, IC 95%),

infección por virus de inmunodeficiencia humana ( $P < 0.001$ , OR 40.4, IC 95%), diabetes mellitus ( $P = 0.001$ , OR 37.6, IC 95%). (Hatamkhani et al.).

Esto es importante, ya que se trata de unos de los pocos ensayos clínicos aleatorizados en los que se incluye a la carnitina por su efecto protector en cuanto a toxicidad hepática, ya que la mayoría son sólo experimentales; además de que es el primero incluso enfocado específicamente a la hepatotoxicidad producida por antifímicos en un país con una incidencia significativa. Los resultados son positivos en cuanto al uso de la carnitina, con significancia estadística aceptable, aunque no demasiado evidente, y aunque en un futuro convenga la realización de estudios con muestras mayores, unificar la dosis adecuada de carnitina y tener un seguimiento mayor de los pacientes para poder emitir una recomendación adecuada sobre el uso de la carnitina, es un inicio hacia la investigación clínica significativa sobre sus potenciales beneficios, y con esto tal vez contribuir a la reducción de la incidencia de hepatotoxicidad por antifímicos.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente, en México y en el mundo, la tuberculosis; una enfermedad infecciosa curable, se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial, declarado por la OMS desde 1993. El tratamiento antifímico de primera línea en nuestro país consta de 6 meses de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol.

Aunque este régimen de tratamiento es altamente efectivo, los efectos adversos relacionados; incluyendo, toxicidad hepática, reacciones dérmicas, trastornos gastrointestinales y neurológicos, son causa de importante morbilidad, y esto reduce el apego al tratamiento y la efectividad del mismo. Tratándose de un problema de salud pública tan importante en nuestro país y de manera especial en nuestro estado Baja California, y específicamente en nuestra ciudad, Tijuana, no resulta conveniente el no tomar medidas para tratar de reducir o prevenir estos efectos adversos, ya que esto se traducirá en casos con mal apego al tratamiento y efectividad del mismo, incluso con el potencial riesgo de casos resistentes.

De todos los efectos adversos relacionados a los antifímicos, la toxicidad hepática es el más importante debido a su morbilidad e incluso posible causa de mortalidad y suspensión de los medicamentos. Del tratamiento antifímico convencional, la isoniazida, rifampicina y pirazinamida pueden inducir daño hepático. Esto resulta de la toxicidad directa, por metabolitos o respuesta inmunológica.

Los principales factores de riesgo asociados según estudios previos, para el desarrollo de hepatotoxicidad por estos medicamentos son la desnutrición, coinfección por virus de Hepatitis B, Hepatitis C, VIH, otros como diabetes mellitus tipo 2, la ingesta activa de alcohol y el tabaquismo, así como el fenotipo acetilador que influye en la farmacocinética de dichos medicamentos. (El Bouazzi et al., 2016).

El eje de investigación que elegimos para abordar es sobre un posible fármaco que pueda prevenir este efecto adverso tan importante que es la hepatotoxicidad, sobre todo porque la tuberculosis es en un problema de salud tan importante en nuestra

ciudad y nuestro hospital, con esto deseamos contribuir a que exista una tasa de curación aún mayor en nuestros pacientes tratando de evitar la suspensión del tratamiento, sobre todo en aquellos pacientes con mayor susceptibilidad al desarrollo de toxicidad hepática. De tener resultados exitosos, nuestro fármaco, con pocos efectos adversos, y precio accesible, podría implementarse en dichos pacientes con alto riesgo, y evitar así la suspensión del tratamiento; o ser el inicio de nuevas investigaciones para lograr este objetivo.

El planteamiento del problema en forma de pregunta de investigación sería *¿es la carnitina más efectiva que el placebo para prevenir la hepatotoxicidad por antifímicos en pacientes con tuberculosis y factores de riesgo para toxicidad hepática?* Donde nuestra población son los pacientes con tuberculosis con factores de riesgo como, diabetes mellitus, alcoholismo, infección por virus de hepatitis B, hepatitis C o VIH, la intervención es la implementación de tratamiento preventivo de hepatotoxicidad con carnitina, la comparación es contra placebo y el resultado a buscar es el desarrollo de hepatotoxicidad.

## MARCO TEÓRICO

En general la toxicidad hepática inducida por medicamentos se puede clasificar en dos grandes tipos de reacciones: intrínsecas e idiosincráticas. Las intrínsecas son predecibles y dependientes de la dosis. Las idiosincráticas pueden ocurrir con cualquier dosis, tienen un periodo de latencia variable, se produce por mecanismos inmunes o de manera indirecta por un metabolito; es a este segundo tipo a la que pertenecen la mayoría de las reacciones producidas por antifímicos. La expresión clínica de la toxicidad es variada.

El tipo de lesión depende fundamentalmente de la célula predominantemente afectada, por ejemplo, la lesión de los hepatocitos puede producir hepatitis aguda o crónica, esteatosis, hepatitis colestásica, necrosis o tumores. (Saukkonen et al., 2007).

Los hallazgos clínicos y de laboratorio incluyen un amplio espectro de síntomas y signos, desde elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas hasta la falla hepática fulminante. En el 2001 el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos y la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas crearon los criterios para definir hepatotoxicidad por cualquier fármaco, estos son: Elevación mayor de tres veces por encima del límite superior normal de AST y ALT, y dos veces de FA; con síntomas como náusea, dolor abdominal, vómito, astenia, adinamia, ictericia. Elevación de AST y ALT más de cinco veces el límite superior normal con o sin síntomas. O por último, incremento de las bilirrubinas de más de dos veces el valor normal. (Pandit et al., 2012).

La farmacogenética es algo que se ha relacionado cada vez más a la toxicidad hepática, esto tiene que ver con las variabilidades genéticas que modifican la respuesta terapéutica esperada de los fármacos, y actualmente se conoce que estas variabilidades determinan cambios tanto en la farmacocinética como en la farmacodinamia. Es dentro de las alteraciones en la farmacocinética que vemos como el metabolismo de los fármacos viene determinado genéticamente, de manera que si

un determinado paso metabólico dependa de uno o varios genes específicos. (Lares et al., 2001).

Dicho metabolismo se encuentran divididas en dos fases: 1) Las reacciones de fase I, son aquellas en las cuales las enzimas que participan causan un cambio en la molécula del fármaco; por ejemplo reacciones de oxidación, reducción o hidrólisis, estas incluyen a las reductasas, oxidasas e hidrolasas y 2) las reacciones de fase II, las cuales comprenden todas las enzimas que son transferasas ya que transfieren grupos como sulfatos, glutatión, aminoácidos y metilos a los fármacos que han sido metabolizados por enzimas de fase I. Estas enzimas llevan a cabo reacciones de conjugación, en las cuales hay formación de un conjugado con el fármaco y/o el metabolito producido en las reacciones de fase I.

El proceso de acetilación (reacción de fase II) sigue un metabolismo bimodal; y como se mencionó antes, existen dos tipos de poblaciones para el carácter acetilador: rápido (autosómico dominante) o lento (autosómico recesivo); la diferencia depende de la cantidad de N-acetiltransferasa 2. (Donald et al., 2007; Augustynowicz-Kopek et al., 2002). En general, el 40% de la población es acetilador rápido y 60% lentos, esto en la raza blanca europea; en los japoneses hay un 85% de rápidos y 15% de lentos; en la población esquimal el 100% son rápidos.

Las consecuencias clínicas de estas diferencias es que se produce una alteración en la respuesta esperada. Para los lentos, hay un incremento de la toxicidad (mayor vida media y acúmulo del fármaco, mayor neurotoxicidad, mayor riesgo de "lupus-like"). En los rápidos, hay mayor frecuencia de hepatotoxicidad (forman metabolitos hepatotóxicos), esto es importante para nuestro estudio ya que existen fármacos cuya acetilación está genéticamente determinada: isoniazida, hidralazina, procainamida, fenelcina, dapsona y sulfamidias; dentro de los antifímicos, nos interesa la isoniazida. (Guaoua et al., 2016; Saito et al., 2016).

Hay diferentes mecanismos de hepatotoxicidad sugeridos según cada fármaco. En cuanto a la isoniazida, se han propuesto diferentes mecanismos, el más aceptado es la producción de un metabolito tóxico; que causa daño a las macromoléculas de los

hepatocitos. Como la rapidez de la acetilación en humanos esta genéticamente determinada, podemos categorizar en dos grupos: acetiladores lentos y acetiladores rápidos. En el caso de los rápidos, la isoniazida es acetilada en acetil-isoniazida y luego excretada como di-acetil-hidrazina. En los lentos, la isoniazida es directamente hidrolizada en ácido isonicotínico e hidracina. Investigaciones previas sugieren que la hidracina es la principal causa de hepatotoxicidad por dicho fármaco.

Otro mecanismo es el estrés oxidativo, y acumulación de grasa en el hígado y aumento del calcio intracelular que a su vez activa la fosfolipasa A2, degradando los fosfolípidos de la membrana. (Saito et al., 2016). El mecanismo de la toxicidad hepática por rifampicina también está asociado a una alteración en los fosfolípidos de membrana, secundaria a un aumento del estrés oxidativo, además de alterar la captación de sales biliares y bilirrubina, compitiendo por la unión con proteínas intracelulares, modificando así la excreción de bilirrubina y apareciendo generalmente un cuadro de colestasis.

Aunque a ciencia cierta, el mecanismo de la rifampicina y pirazinamida por el cual inducen hepatotoxicidad no está del todo claro, si es conocido que la rifampicina incrementa la actividad de la hidrolasa de la isoniazida y así la producción de metabolitos hepatotóxicos en los acetiladores lentos. De los tres antituberculosos hepatotóxicos, la pirazinamida, es el que tiene mayor probabilidad de producir daño hepático. Desde falla hepática fulminante, hepatitis crónica y granulomatosa. El mecanismo de toxicidad está directamente relacionado con la dosis, aunque algunos sugieren además un mecanismo de hipersensibilidad. Ahora bien, puede suceder también que aunque no se cumplan criterios estrictos para hepatotoxicidad, se produzca una alteración de las enzimas hepáticas hasta en un 25% de los pacientes, generalmente en los dos primeros meses de inicio de tratamiento, esta es leve, transitoria y autolimitada. (Ramappa et al., 2013).

## JUSTIFICACIÓN

Como hemos mencionado antes, a nivel general, se reporta una incidencia de hepatotoxicidad relacionada a antifímicos con un rango variable entre un 2 y 28%; eso varía según los tipos de diseño de estudios, la definición de hepatotoxicidad, la población estudiada y los fármacos involucrados.

El tener los factores de riesgo asociados a mayor incidencia de hepatotoxicidad (Diabetes, desnutrición, infección por virus de hepatitis B, C o VIH, alcoholismo, perfil acetilador lento o rápido) es importante ya que estos pacientes son los que generalmente van a tener síntomas asociados a la toxicidad que los lleven a la suspensión del tratamiento y esto intervenga así con la curación de la tuberculosis, o incluso complicaciones fatales.

Estas condiciones que ponen a los pacientes con tuberculosis en especial susceptibilidad no son poco comunes en nuestro hospital, lo que genera gran impacto directo sobre la morbimortalidad de pacientes con tuberculosis, algunos estudios reportan en general una mortalidad de 4.8% por esta causa. La administración de un fármaco como la carnitina, que es de relativo bajo costo y con muy pocos efectos adversos y transitorios, es una opción factible en nuestro medio para tratar de prevenir estos trastornos y/o consecuencias fatales.

Como más de la mitad de los casos (53%) de lesión hepática inducida por antifímicos ocurre en las primeras dos semanas y la mayoría de los casos (87%) en los dos primeros meses de iniciada la terapia, trataremos de incluir estos periodos como los de vigilancia clínica y bioquímica de nuestros pacientes. (Abbara et al., 2017).

Si con esta investigación podemos contribuir a la disminución de ese 2 al 28% de nuestros pacientes con tuberculosis que tienen que suspender el tratamiento antifímico por hepatotoxicidad sería un gran éxito debido al gran conflicto de salud pública que implica el tener que dejar el tratamiento, tanto para los pacientes que padecen tuberculosis como para la población de la ciudad en general, al estar en riesgo de desarrollar casos resistentes, además de poder contribuir a la disminución de ese

4.8% de mortalidad directa por hepatotoxicidad, de una manera sencilla, tratándose de un fármaco accesible y sin efectos adversos de importancia. Independientemente de los resultados que este estudio genere, el poder abrir líneas de investigación sobre este tema es de vital importancia directamente con beneficio a la población de nuestra ciudad y hospital.

## **HIPOTESIS**

**Hipótesis nula:** No existe diferencia en cuanto al desarrollo de hepatotoxicidad entre el uso de carnitina versus placebo en pacientes con tuberculosis en tratamiento con antifímicos de primera línea y con factores de riesgo.

**Hipótesis alterna:** Existe diferencia en cuanto al desarrollo de hepatotoxicidad entre el uso de carnitina versus placebo en pacientes con tuberculosis en tratamiento con antifímicos de primera línea y con factores de riesgo.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Evaluar la eficacia y seguridad de la carnitina en la prevención de hepatotoxicidad inducida por antifímicos en pacientes con alto riesgo.

### **Objetivos específicos**

Determinar el fenotipo acetilador y su relación con la hepatotoxicidad por antifímicos en pacientes con alto riesgo. b) Conocer los principales factores de riesgo para hepatotoxicidad por antifímicos en el Hospital General Tijuana.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño de estudio.**

Ensayo clínico aleatorio, doble ciego. (Experimental, prospectivo).

### **Población y muestra**

Universo de estudio: Pacientes con tuberculosis pulmonar o extrapulmonar que inicien tratamiento con antifímicos de primera línea, diagnosticados en el hospital general de Tijuana (hospitalización, urgencias o consulta externa), con factores de riesgo para desarrollo de hepatotoxicidad.

Muestra: Muestreo probabilístico, al azar, estratificado. Considerando un porcentaje de error de 5%, un nivel de confianza de 95%, un tamaño de población según estudios previos de 30 personas y una distribución de las respuestas de 50%, la muestra recomendada es de 29 pacientes.

Forma de asignación de los sujetos de estudio: Aleatorio.

Características de los sujetos: Pacientes mayores de edad con diagnóstico de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, diagnosticados según las manifestaciones clínicas, radiológicas, microbiológicas y/o patológicas de cada uno, que inicien tratamiento antifímico de primera línea por primera vez en el Hospital General de Tijuana con alguno de los siguientes factores de riesgo: infección por virus de Hepatitis B o C, VIH, Diabetes mellitus e insuficiencia hepática crónica no descompensada.

### **Criterios de inclusión**

- Mayor de edad.
- Diagnóstico de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar. (En base a criterios clínicos, de imagen y microbiológico y/o patológico según sea el caso. Se admitirán pacientes con criterio clínico y de imagen sugestivos de tuberculosis, en espera de confirmación de estudio microbiológico o patológico).
- Diagnosticados en Hospital General de Tijuana. (Áreas de hospitalización, urgencias y consulta externa).
- Que inicien tratamiento antifímicos de primera línea.

(Rifampicina, isoniazida, etambutol, pirazinamida).

- Tener uno o más de los siguientes factores de riesgo:
  - Infección por Virus de Hepatitis C
  - Infección por Virus de Hepatitis B
  - Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana
  - Diabetes mellitus tipo 2
  - Bajo Peso
  - Insuficiencia hepática crónica no descompensada. Por otras causas; por ejemplo:
    - Hepatopatía por alcohol
      - Historia de abuso de alcohol
        - Mujeres  $\geq 12$ -15 gramos de alcohol por día.
        - Hombres  $\geq 24$  gramos de alcohol por día.
        - Hombre o mujer  $\geq 5$  bebidas por ocasión al menos 1 vez por mes.
      - Relación AST/ALT  $\geq 2$
    - Inmunes o autoinmunes
      - (Colangitis biliar primaria, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante, etc.).
    - Genéticos
      - (Déficit de  $\alpha 1$ -antitripsina, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, etc.).
    - Vasculares
      - (Síndrome de Budd-Chiari, hepatitis isquémica, trombosis de la vena porta, etc.).
    - Tumores
      - (Hepatocarcinoma, colangiocarcinoma, tumores metastásicos, abscesos, quistes).
    - Misceláneos
      - (Colestasis por sepsis, inducida por NPT, por colangitis, etc.)
    - Hígado graso no alcohólico

### **Criterios de exclusión**

- Consumo de carnitina en los últimos dos meses.
- Consumo actual de fármacos que puedan alterar el metabolismo de la carnitina. (Valproato, Fenitoina, Fenobarbital, Carbamazepina).
- Enfermedad renal activa. (Síndrome urémico o lesión renal aguda progresiva).
- Insuficiencia hepática descompensada  
Presencia de al menos una de las siguientes manifestaciones:
  - Peritonitis bacteriana espontánea.
  - Encefalopatía hepática grado II o mayor.
  - Hemorragia de tubo digestivo alto.
  - Hepatitis alcohólica aguda.
  - Síndrome hepatorenal.
- No firmar el consentimiento informado.
- Que el paciente tenga más de 7 días con el consumo de antifúngicos.

### **Criterios de eliminación**

- Resultado microbiológico y/o patológico con resultado distinto a tuberculosis.
- No asistir a la cita semanal para evaluación clínica y de parámetros bioquímicos.
- No adherencia al tratamiento.  
Consumir menos de 52 dosis de las 60 totales en los 30 días de tratamiento.

## VARIABLES

Las variables de estudio incluyendo su descripción, definición y utilidad de las mismas, así como el método de análisis se describen en la tabla siguiente.

### Variable dependiente:

Variable	Tipo de variable	Descripción	Definición	Unidad de medida	Análisis
Hepato-toxicidad	Cualitativa: Nominal dicotómica.	Si-1 No-2	Aumento en los niveles séricos basales de AST o ALT de 5 veces mayor al límite normal en pacientes asintomáticos y de 3 veces mayor al límite normal en pacientes sintomáticos (náusea, vómito, anorexia, dolor en hipocondrio derecho).	Frecuencias y porcentajes.	Para la correlación se utilizará X <sup>2</sup> .

### Variables independientes:

Variable	Tipo de variable	Descripción	Definición	Unidad de medida	Análisis
Edad	Cuantitativa: Discreta o intervalo.	Años de vida cumplidos.	Años de vida cumplidos.	Medidas de tendencia central y dispersión.	Para correlación se utilizará la prueba T.
Sexo	Cualitativa: Nominal dicotómica.	Hombre-1 Mujer-2	Género al nacer	Frecuencias y porcentajes.	Para la correlación se utilizará

					X2.
IMC	Cuantitativa: Continua o intervalo.	Bajo:<18.5kg/m2 Normal:18.5-24.9kg/m2 Sobrepeso:25-29.9kg/m2 Obesidad 1:30-34.9kg/m2 Obesidad 2:35-39.9kg/m2 Obesidad 3:>40kg/m2	Peso (kg)/ Talla(m)2	Medidas de tendencia central y dispersión .	Para correlación se utilizará la prueba T.
DM2	Cualitativa: Nominal dicotómica.	Si-1 No-2	Diagnóstico previo de DM2 por un médico ó HbA1C ≥6.5%, glucemia al azar ≥200mg/dl más síntomas, glucemia en ayuno ≥126mg/dl en dos ocasiones.	Frecuencias y porcentajes.	Para la correlación se utilizará X2.
Infección por VHC	Cualitativa: Nominal dicotómica.	Si-1 No-1	Diagnóstico de infección por VHC previo por un médico, confirmado por prueba rápida o ELISA.	Frecuencias y porcentajes.	Para la correlación se utilizará X2
Infección por VHB	Cualitativa: Nominal dicotómica.	Si-1 No-2	Diagnóstico de infección por VHB previo por un médico, confirmado por prueba rápida o ELISA.	Frecuencias y porcentajes	Para la correlación se utilizará X2.
Infección por VIH	Cualitativa: Nominal dicotómica.	Si-1 No-2	Diagnóstico de infección por VIH previo por un médico, confirmado por prueba rápida o ELISA.	Frecuencias y porcentajes.	Para la correlación se utilizará X2.
Localización TB	Cualitativa: Nominal politómica.	Pulmonar-1 Ganglionar-2 Pleural-3	Sitio de afección de la enfermedad por tuberculosis.	Frecuencias y porcentajes	Para la correlación se

		Meníngea-4 Abdominal-5 Ótro-6		s.	utilizará X2.
Tabaquismo	Cualitativa: Nominal politómica.	Nunca-1 Utilizó-2 Utiliza-3	Hábito tabáquico activo o no activo de forma habitual.	Frecuencias y porcentajes.	Para la correlación se utilizará X2.
Frecuencia del consumo de alcohol	Cualitativa: Nominal politómica.	Diario-1 1-2 veces/sem-2 1-2 veces/mes-3 Ocasional-4 Nunca-5	Frecuencia del consumo de alcohol actual.	Frecuencias y porcentajes.	Para la correlación se utilizará X2.
Drogas ilegales	Cualitativa: Nominal politómica.	Nunca-1 Utilizó-2 Utiliza-3	Consumo de drogas ilegales por vía de administración que sea.	Frecuencias y porcentajes.	Para la correlación se utilizará X2.
Tipo de droga ilegal.	Cualitativa: Nominal politómica.	Ninguna-1 Cristal-2 Heroína-3 Cocaína-4 Marihuana-5 Otros-6	Tipo de droga ilegal consumida anteriormente o actualmente.	Frecuencias y porcentajes.	Para la correlación se utilizará X2.
Estadio de enfermedad hepática.	Cualitativa: Nominal politómica.	Child-PughA-1 Child-PughB-2 Child-PughC-3 Sin insuficiencia-4	Estadio de insuficiencia hepática según la clasificación de Child-Pugh.	Frecuencias y porcentajes.	Para la correlación se utilizará X2.
Fármacos concomitantes antes	Cualitativa: Nominal politómica.	Antidiabéticos-1 Insulina-2 Antihipertensivos-3 Antirretrovirales-4 Diuréticos-5 Antiepilépticos-6 AINES-7 Antibióticos-8 Esteroides-9 Otros-10	Fármacos que esté utilizando al momento de utilizar antifímicos.	Frecuencias y porcentajes.	Para la correlación se utilizará X2.
Glucosa	Cuantitativa: Continua.	Nivel de glucosa sérica al inicio del tratamiento antifímico.	Nivel de glucosa sérica al inicio del tratamiento antifímico.	Medidas de tendencia central y dispersión	Para correlación se utilizará la prueba T.

BT	Cuantitativa: Continua.	Nivel de bilirrubina total al inicio del tratamiento antifímico.	Nivel de bilirrubina total al inicio del tratamiento antifímico.	Medidas de tendencia central y dispersión	Para correlación se utilizará la prueba T.
AST	Cuantitativa: Continua.	Nivel de AST al inicio del tratamiento antifímico.	Nivel de AST al inicio del tratamiento antifímico.	Medidas de tendencia central y dispersión .	Para correlación se utilizará la prueba T.
ALT	Cuantitativa: Continua.	Nivel de ALT al inicio del tratamiento antifímico.	Nivel de ALT al inicio del tratamiento antifímico.	Medidas de tendencia central y dispersión	Para correlación se utilizará la prueba T.
FA	Cuantitativa: Continua.	Nivel de Fosfatasa Alcalina al inicio del tratamiento antifímico.	Nivel de Fosfatasa Alcalina al inicio del tratamiento antifímico.	Medidas de tendencia central y dispersión	Para correlación se utilizará la prueba T.
GGT	Cuantitativa: Continua	Nivel de gammaglutamil-transferasa al inicio del tratamiento antifímico.	Nivel de gammaglutamil-transferasa al inicio del tratamiento antifímico.	Medidas de tendencia central y dispersión	Para correlación se utilizará la prueba T.
Perfil acetilador	Cualitativa: Nominal dicotómica.	Lento-1 Rápido-2	Genotipo y fenotipo acetilador según las mediciones de N-acetiltransferasa-2	Frecuencias y porcentajes.	Para la correlación se utilizará X <sup>2</sup> .
Uso de carnitina	Cualitativa: Nominal dicotómica.	Si-1 No-2	Pertenecer al grupo "carnitina" y consumirla con apego (al menos 52 dosis de las 60 dosis totales) durante los primeros 30 días del tratamiento	Frecuencias y porcentajes.	Para la correlación se utilizará X <sup>2</sup> .

			antifímico.		
Peso bajo	Cualitativa: Nominal dicotómica.	Si-1 No-2	Peso bajo según la OMS basado en IMC menor a 18.5kg/m <sup>2</sup>	Frecuencias y porcentajes.	Para la correlación se utilizará X <sup>2</sup> .

## Estudios y procedimientos

Del periodo de junio a noviembre del 2018 se recabaron los pacientes participantes en el estudio, al cumplir con los criterios de inclusión y previa amplia explicación de los procedimientos a corto y largo plazo, se dividirán aleatoriamente a los pacientes en grupo “Carnitina” y grupo “Placebo”, estratificados en grupos según su factor de riesgo (Infección por Virus de Hepatitis B, C, VIH, Diabetes, peso bajo, o Insuficiencia hepática no descompensada), en caso de que un paciente tenga más de un factor de riesgo se aleatorizará en el grupo de riesgo de mayor evolución cronológica o el de mayor morbilidad por una persona distinta a los investigadores; personal del equipo del departamento de epidemiología del hospital. El grupo “Carnitina” recibirá 2 cápsulas de 500mg cada 12 hrs (2,000mg al día), por 4 semanas, y el grupo “Placebo” 2 cápsulas sin sustancia activa cada 12 hrs por 4 semanas. Dicho procedimiento se llevará de manera doble ciego. Todos los pacientes recibirán el siguiente tratamiento antifímico: Isoniazida 300mg/día, rifampicina 600mg/día, etambutol 1200mg/día, pirazinamida 1600mg/día; en caso de tener un peso  $\leq 45$ kg la dosis será la siguiente: Isoniazida 5mg/kg/día, rifampicina 10mg/kg/día, etambutol 15mg/kg/día, pirazinamida 25mg/kg/día.

Se realizará un interrogatorio por médicos pasantes del departamento de epidemiología y médicos residentes e internos de medicina interna o urgencias para recabar datos de ficha de identificación y antecedentes de importancia, así como medición de parámetros somatométricos y toma de muestra sanguínea para la evaluación basal de parámetros bioquímicos de importancia, estos datos se recabarán

en un formato especial y se anexará al expediente clínico de cada paciente y a una base de datos de la investigación. Habrá una cita médica semanal por 4 semanas, para evaluar estos mismos parámetros bioquímicos mediante toma de muestra sanguínea y se evaluará además el apego al tratamiento y síntomas asociados a hepatotoxicidad. Si se sospecha de hepatotoxicidad por antifímicos se descontinuarán antifímicos así como carnitina o placebo inmediatamente. Al terminar las cuatro semanas evaluaremos resultados bioquímicos y clínicos del paciente, se citará a revisión médica en nuestro hospital.

### **Análisis estadístico**

Inicialmente se realizara un análisis univariado o descriptivo en donde las variables continuas se expresaran en sus medidas de tendencia central y de dispersión y las variables cualitativas o categóricas se expresarán en números absolutos y porcentajes, posteriormente se procederá a realizar un análisis bivariado en donde se dividirá la muestra en dos grupos, el grupo uno o placebo y el grupo dos o pacientes que consumieron carnitina, para establecer la correlación de las variables categóricas se utilizara la prueba Chi cuadrada y para el análisis de las variables continuas se utilizara la prueba T de Student, se establecerá un valor de significancia estadística o “p” todo valor menor a 0.05. Todas las variables con riesgo que alcancen significancia estadística en el análisis bivariado se someterán a un modelo de regresión múltiple. Para generar un índice factorial de riesgo se incluirán las variables de riesgo documentadas en el análisis multivariado. Se utilizará el programa SPSS versión 23 para el análisis de los datos.

### **Aspectos éticos**

Todos los procedimientos mencionados están de acuerdo con los lineamientos del comité de ética en investigación del Hospital General Tijuana y basados en los principios de la declaración de Helsinki. Los participantes en cualquier momento que se sintieran incómodos o indispuestos a participar (pese a ya haber firmado el

consentimiento informado) podían retirarse de la investigación, así mismo, a todos se les informó sobre las direcciones de correo electrónicas o teléfonos de oficina donde podrían expresar sus quejas sobre el grupo de investigadores o reportar algún efecto adverso grave.

## RESULTADOS

### Población

Durante el periodo de estudio (junio a noviembre de 2018) fueron diagnosticados 137 pacientes con tuberculosis pulmonar en el Hospital General Tijuana, 36 (26.2%) en urgencias y 101 (73.7%) en hospitalización. De estos; 31 pacientes (22.6%) tenían factores de riesgo para hepatotoxicidad, de los cuales sólo 14 (10.2% de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis y 45.1% de los pacientes con factores de riesgo para hepatotoxicidad) cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaron ningún criterio de eliminación.

Las principales causas de exclusión de pacientes fueron el tener más de 7 días de consumo de doxyciclina y el no firmar el consentimiento informado; esto sobre todo debido a alteración del estado de alerta que les impedía firmar o estar bajo sedación por ventilación mecánica, por último, pacientes con insuficiencia hepática con algún trastorno sugerente de descompensación.

Ahora bien, los criterios de eliminación más frecuentes fueron el no asistir a las citas de revisión para valorar sintomatología de hepatotoxicidad y toma de muestra de sangre para pruebas de función hepática. Ningún paciente refirió tener mal apego a tratamiento (consumo de menos de 52 dosis de las 60 totales) y ningún resultado bacteriológico o molecular fue diferente al de tuberculosis. Dicha evaluación y selección final de pacientes se esquematiza en el siguiente diagrama. (*Figura 3*).

Las características demográficas y clínicas de los pacientes seleccionados en el grupo "Placebo" y "Carnitina" se muestran en la "*Tabla 1*". La población consistió en 14 pacientes, 7 para el grupo "Placebo" y 7 para el grupo "Carnitina". En total eran 10 hombres (71.4%) y 4 (28.6%) mujeres. La media de edad fue de 43.2 años (SD± 9.048), con un rango de 27 a 60 años. Como se expresa en el "*Grafico 1*", un 85.7% (n: 12) de los pacientes tenían tuberculosis pulmonar, sólo 2 pacientes (7.1%) extrapulmonar, las cuales consistían en ganglionar y pleural, ninguno presentó tuberculosis abdominal o meníngea. El 78.6% de los participantes (n: 11) fueron

diagnosticados mediante baciloscopia o cultivo, 14.3% (n: 2) por métodos moleculares “GeneXpert” y 7.1% (n: 1) por estudio patológico de biopsia de ganglio. El 28.6% de los participantes (n: 4) eran fumadores activos y el 57.1% (n: 8) tenían el antecedente de tabaquismo (“Gráfico 2”). El 28.6% (n: 4) tenían consumo excesivo de alcohol y el 57.1% (n: 8) consumían drogas al momento de inicio de antifímicos, carnitina o placebo (“Gráfico 3”); y el 35.7% (n: 5) habían consumido alguna vez, siendo la más frecuente el consumo de cristal (50%) y heroína intravenosa (21.4%) (“Gráfico 4, 5”).

En cuanto al estado nutricional, el 21.4% de los pacientes (n: 3) tenían bajo peso según su índice de masa corporal, y el 14.2% (n: 2) obesidad o sobrepeso (“Gráfico 6”). Sólo el 50% utilizaban algún fármaco concomitante al momento de inicio de tratamiento antifímico, siendo lo más frecuente el uso de antirretrovirales en un 50% de los que consumían fármacos (“Gráfico 7”). Llamando la atención el hecho que de los 6 pacientes que tenían diagnóstico de infección por VIH, sólo la mitad (n: 3) tenían tratamiento. Es de interés también que la mayoría de los pacientes tenían anemia, con una media de hemoglobina global en ambos grupos de 10.07 (SD± 1.99) e hipoalbuminemia con una media de 2.75 g/dl (SD± 0.63). Todos los parámetros en el análisis descriptivo tuvieron una curva de distribución normal y no hubo diferencias significativas en cuanto a los dos grupos según sus características basales.

Dentro de los factores de riesgo para hepatotoxicidad en general de la población estudiada, los principales por orden de frecuencia fueron coinfección por Virus de Inmunodeficiencia Humana un 42.9% (n: 6), seguidos por diabetes mellitus 28.6% (n: 4), infección por Virus de Hepatitis C un 28.6% (n: 4) e insuficiencia hepática crónica no descompensada previa un 28.6% (n: 4); siendo el 50% de estos clasificados clínicamente en un estadio Child-Pugh B (“Gráfico 8”), y en menor proporción el peso bajo en un 21.4% (n:3). No hubo en el estudio ningún paciente con infección por Virus de Hepatitis B. El 37.5% de los pacientes no había iniciado dotbal antes de ingresar al protocolo de investigación, el mayor tiempo de toma de los antifímicos fue de 3 días (21.4%) (“Gráfico 9”). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos respecto a situación basal previa en cuanto a estudios paraclínicos como nivel de enzimas hepáticas o antecedentes y comorbilidades. El bajo peso y la infección por VIH fueron

los factores de riesgo más importantes en el grupo “Carnitina” mientras que en el grupo “Placebo” lo fue la coinfección por VIH; siendo esta la co-infección más común en ambos grupos. Cabe resaltar que no hubo ningún diagnóstico de infección por Virus de Hepatitis B.

### **Hepatotoxicidad inducida por antifímicos**

El resultado de nuestra investigación fue que el 21.4% de los pacientes en total (n: 3) presentaron hepatotoxicidad por antifímicos, de los cuales, los 3 pacientes estaban incluidos en el grupo “Placebo”; ninguno en el grupo “Carnitina” desarrolló hepatotoxicidad por antifímicos. La diferencia respecto a la incidencia entre el desarrollo de hepatotoxicidad en el grupo carnitina y placebo fue estadísticamente significativa ( $P= 0.005$ , 95% IC 0.17-1.2). La media  $\pm$  SD de tiempo para presentación de hepatotoxicidad por antifímicos fue de 28 días  $\pm$  4.1 días. Entre los pacientes que desarrollaron hepatotoxicidad por antifímicos, 2 (66.6%) fueron diagnosticados por elevación sérica de AST o ALT igual o mayor de 3 veces el valor normal o basal mas síntomas clínicos, el resto; 1 (33.3%) fue por colestasis, asociado a elevación de fosfatasa alcalina de más de 2 veces el rango normal más síntomas como astenia, náusea, vómito, fatiga. No hubo casos de falla hepática fulminante. En todos los casos de hepatotoxicidad se retiraron los fármacos y estos fueron reintroduciéndose de manera gradual sin recurrencia de hepatotoxicidad.

### **Factores de riesgo asociados a hepatotoxicidad por antifímicos**

De acuerdo al análisis bivariado, el género masculino, el tener diabetes mellitus, el utilizar drogas ilegales y fármacos concomitantes fueron los factores de riesgo significativos para el desarrollo de hepatotoxicidad por antifímicos. El utilizar carnitina fue un factor protector significativo, con desarrollo de hepatotoxicidad en dicho grupo en 0% de los pacientes versus 42.9% del grupo carnitina (OR= 0.89, 95% IC=0.01-1.1;  $P=0.02$ ). Llama la atención que los factores de riesgo descritos en la literatura sobre investigaciones parecidas a la nuestra tales como infección por VHC,

VIH y el peso bajo no fueron factores de riesgo significativos estadísticamente en este análisis, y a su vez, el género y el uso de drogas o fármacos si lo fue. (“*Tabla 2*”).

Después de ajustar dichas variables en el análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística, permanecieron siendo factores de riesgo significativos únicamente la diabetes mellitus (OR= 2.35, 95% IC = 0.20-0.56) y el uso de carnitina un factor protector (OR=0.14, 95% IC= 1.2-1.8). En cambio, se añadieron otros factores de riesgo como la coinfección con Virus de Hepatitis C (OR=2.28, 95% IC= 0.20-0.56), por Virus de Inmunodeficiencia Humana (OR=3.1, 95% IC= 0.13-0.73), y la insuficiencia hepática previa compensada (OR=2.77, 95% IC= 0.03-0.46). (“*Tabla 3*”). En otras palabras, la tasa de hepatotoxicidad por antifímicos fue menor en el grupo de pacientes que recibieron carnitina, basado tanto en el análisis uni como multivariado.

### **Efectos adversos**

Durante el periodo de estudio no se detectaron efectos adversos significativos referidos por los pacientes en el grupo que tomó carnitina. Náusea leve fue referida en 2 pacientes (14%) los cuales toleraron el medicamento sin dificultad a la semana de su uso.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de hepatotoxicidad por antifímicos en nuestra población de riesgo fue de 21.4%, similar o correspondiente al rango de lo que reporta la literatura en la población general (3.0 – 30%); sin embargo recordemos que es en una muestra específica seleccionada con factores de riesgo, donde esperaríamos que la prevalencia sea mayor. Es importante considerar que se hizo el seguimiento de pacientes durante el primer mes; que es el de mayor riesgo de desarrollo de hepatotoxicidad, pero habrá que descartar que con un seguimiento mayor se obtengan resultados diferentes.

La media de tiempo entre el inicio de tratamiento antifímico y el desarrollo de hepatotoxicidad fue de 28.0 ( $\pm$  4.1) días, esto es algo tardío en lo reportado en la población en general que corresponde aproximadamente a la segunda semana de inicio de tratamiento.

Los factores de riesgo que se asociaron a hepatotoxicidad en nuestro estudio fueron uso de drogas, la diabetes mellitus, coinfección por VIH, VHC y hepatopatía previa; no así el peso bajo, el género femenino, consumo de alcohol, tabaco y otros. Hay que tomar estos resultados con cautela, ya que existe el sesgo en cuanto a tamaño de la muestra, se había calculado un número de pacientes necesario de 29, sin embargo se obtuvieron 14. No obstante los resultados de este estudio pueden sugerir el posible beneficio del uso de la carnitina como profilaxis, como ventaja, los resultados comentados previamente se analizaron por análisis multivariado de regresión logística, queda pues esta investigación como estudio piloto, que abrirá panorama hacia la posible realización posterior de mejor análisis de la muestra y mayor cantidad de participantes.

Idealmente, y comparando con estudios previos, deberían medirse los niveles séricos de carnitina pre y post tratamiento, y poder evaluar aún mejor si la deficiencia de esta tiene afección directa sobre hepatotoxicidad, o si hay relación entre la dosis y el efecto hepatoprotector. Este estudio es importante porque el posible efecto benéfico de la carnitina en tuberculosis ha sido evaluado en muy pocos estudios previos ensayos clínicos; (Jirillo et al., 1991; Jirillo et al., 1993), en ellos se muestra que la

carnitina provee actividad antibacterial dependiente de linfocitos T y que realiza varias respuestas inmunes disminuyendo el malfuncionamiento de macrófagos y linfocitos.

Otras líneas de investigación sostienen que la carnitina aporta propiedades antioxidantes. También que ejerce un rol en prevenir estrés oxidativo tubular renal en daño por isquemia o reperfusión a través de la inhibición del daño mitocondrial por dicho estrés oxidativo, también ofrece efectos similares al captopril en el miocardio de ratas hipertensas. Basado en estudios previos relacionados al factor hepatoprotector de la carnitina en la toxicidad por valproato se ha vinculado el uso de esta a aumento de la actividad de barrido de radicales libres, aumento sérico de antioxidantes y disminución del estrés oxidativo, así como mejorías en la función mitocondrial y regulación de la peroxidación lipídica.

Un hallazgo importante en nuestro estudio es el encontrar otros factores de riesgo tal vez con menos nivel de asociación a hepatotoxicidad en otros estudios pero que en nuestra investigación fue importante estadísticamente, como lo son el uso de drogas, (la mayoría cristal y heroína) y si mencionamos también el uso antiguo de drogas, se incrementa a más de la mitad de nuestra población con hepatotoxicidad.

Aunque el uso de carnitina vía oral mostró ser benéfico en cuanto a la prevención de hepatotoxicidad por antifímicos en la población de riesgo de nuestro hospital, nuestro estudio tiene algunas limitaciones. La muestra es pequeña, casi a la mitad de lo se calculó para un poder estadístico adecuado. Esta limitación; aparte de presentarse por los pocos meses de reclutamiento de pacientes, también se vio afectada por algunos casos de eliminación de pacientes como el que ya no tuvieran seguimiento semanas después de aleatorizarlos, esto tal vez asociado a que varios vivían en situación de calle, albergues, centros de rehabilitación, o bajo condiciones físicas y sociales que hacían difícil el acudir al hospital, algunos no tenían teléfono para localizarlos y recordarles de la cita. Otro pequeño grupo no se incluyó porque se encontraban bajo sedación o alteración del estado de alerta que les impedía firmar el consentimiento informado, habrá que considerar si es prudente y ético para estudios posteriores considerar como suficiente la aprobación del familiar. Otro punto es que lo

planeado era la toma de pruebas de función hepática y cita médica cada semana, sin embargo fue una minoría los que acudieron a las cuatro citas, por lo que tomamos como punto de corte las pruebas basales, a las dos y cuatro semanas. Recordando que aunque el principal periodo de riesgo para hepatotoxicidad son las primeras cuatro semanas, pero sobre todo las dos primeras semanas, consideramos que es posible que los resultados sean diferentes al no tener las mediciones de la primer semana de uso de antifímicos de la mayoría, y además que también hayan existido eventos de hepatotoxicidad en un periodo posterior a las cuatro semanas, por la que podríamos ampliar el tiempo de vigilancia. Otro posible sesgo es el de comprobar la adherencia de los pacientes, sólo es referida por ellos, pero no tenemos mentores o promotores de salud que se encarguen de verificar este hecho, además de que no se midieron los niveles séricos de carnitina. Por último, la dosis óptima de carnitina, así como su vía de administración no está claramente establecida, la utilizada en nuestra investigación fue basada en proyectos previos dirigidos a prevención de hepatotoxicidad, pero es necesario establecer para valorar si el efecto protector está potenciado o disminuido por este factor.

Un punto negativo de nuestro estudio es el hecho de que dentro de los objetivos secundarios se incluía el conocer el perfil acetilador de los pacientes y ver si esto tenía relación o no con el desarrollo de hepatotoxicidad y con qué tipo de daño hepático y si se asociaba a algún fármaco en específico, sin embargo esto no se realizó debido a cambio de rol de labores en el personal químico encargado de realizar este análisis.

Ahora bien, hablando en términos prácticos, en caso de que este fármaco ayude a la prevención de hepatotoxicidad es de beneficio el que tenga un perfil favorable en cuanto a seguridad y efectos adversos, que sea de relativo costo bajo y vía de administración aceptable, aunque habría que establecer las dosis adecuadas ya que varían en la mayoría de los estudios previos realizados y hacer un balance entre efecto terapéutico y efectos adversos.

Como puntos a favor, a pesar de que incluimos en la investigación a pacientes con diagnóstico de sospecha de tuberculosis aunque estuviera pendiente la

comprobación microbiológica o molecular, ninguno de los pacientes incluidos con sospecha clínica o radiográfica tuvieron un diagnóstico distinto microbiológico a tuberculosis. Otro punto positivo es que se realizó análisis de regresión logística multivariado y que las características basales de la población no eran diferentes, dando un valor estadístico mayor a los resultados; aunque con las limitaciones y consideraciones previas comentadas. Por último, el tratarse de un estudio prospectivo experimental con una intervención, el ser un ensayo clínico, aleatorizado y doble ciego ofrece una ventaja estadística.

## CONCLUSIONES

En esta investigación, que podría ser considerado un estudio piloto para estudios posteriores, se comprobó que el uso de 2 gramos de carnitina vía oral al día, por el primer mes en que los pacientes tomen antifímicos es un factor protector para desarrollo de hepatotoxicidad por antifímicos, esto en los que tienen riesgo alto para desarrollar hepatotoxicidad relacionado a fármacos antituberculosos. Otros factores de riesgo encontrados en nuestra población del Hospital General Tijuana son el tener diabetes mellitus, coinfección por Virus de Hepatitis C, Virus de Inmunodeficiencia Humana y el tener insuficiencia hepática previa por cualquier causa, no se consideró factor de riesgo como en otros estudios al peso bajo ni al género.

Estudios posteriores deberían incluir una muestra de mayor tamaño, considerar diferentes dosis o vías de administración de carnitina y tener un periodo de seguimiento mayor a cuatro semanas, así como implementar maniobras para evitar que los pacientes pierdan seguimiento en las consultas posteriores de revisión después de la aleatorización. Esto es necesario antes de recomendar de rutina el uso de carnitina como profilaxis para prevención de hepatotoxicidad por antifímicos en la práctica clínica.

En cuanto a un mejor análisis del efecto hepatoprotector de carnitina podrían realizarse mediciones séricas para determinación de las vías de estrés oxidativo y capacidad antioxidante en los pacientes con tuberculosis.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abbara A., Chitty S., K. Roe J., Ghani R., Collin S., Ritchie A., Kon O., Dzvova O., Davidson H., Edwards T., Hateley C., Routledge M., Buckley J., Davidson R., Jhon L. (2017). Drug-induced liver injury from antituberculous treatment: a retrospective study from a large TB centre in the UK. *BMC Infectious diseases*, 17(1), 231-240. DOI: 10.1186/s12879-017-2330-z.
- Aktas O., Eskiocak S., Sayilan G., Yalcin O., Sut N. (2013). The effects of L-carnitine on acetaminophen induced hepatotoxicity in rats. *Turkish journal of biochemistry*, 38(4), 475-482. DOI:10.5505/tjb.2013.92063
- Al-Majed A. (2007) Carnitine deficiency provokes cisplatin-induced hepatotoxicity in rats. *Basic and clinical pharmacology and toxicology*, 100(1), 145-150. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2006.00024.x.
- Alshiekh-Nasany R., Douer D. (2016). L-carnitine for treatment of pegasparaginase-induced hepatotoxicity. *Acta haematologica*, 135(1): 208-210. DOI: 10.1159/000442342.
- Augustynowicz-Kopek E., Zwolska S. (2002). The type of isoniazid acetylation in tuberculosis patients treated at National Tuberculosis and Lung Diseases Research Institute. *Acta poloniae pharmaceutica* 59(6), 443-447.
- Demirdag K., Bahcecioglu I., Ozercan I., Ozden M., Yilmaz S., Kalkan A. (2004). Role of L-carnitine in the prevention of acute liver damage induced by carbón tetrachloride in rats. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 19(3), 333-338.
- Donald PR., Parkin D., Seifart H., Schaaf H., Van Helden P., Werely C., Sirgel F., Venter A., Maritz J. (2007). The influence of dose and *N*-acetyltransferase-2 (NAT2) genotype and phenotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of isoniazida. *European Journal of Clinic Pharmacology* 63(7), 633–639. DOI: 10.1007/s00228-007-0305-5

- El Bouazzi O., Hammi S., Bourkadi J., Tebaa A., Tanani D., Soulaymani-Bencheikh R., Badrane N., Bengueddour R. (2016). First line anti-tuberculosis induced hepatotoxicity: incidence and risk factors. *The pan African medical journal*, 25(1), 167-177. DOI: 10.11604/pamj.2016.25.167.10060
- ER Lheureux P., Penaloza A., Zahir S., Gris M. (2005) Science review: Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity- what is the evidence? *Critical Care*, 9(5), 431-440. DOI: 10.1186/cc3742.
- Felker D., Lynn A., Wang S., Johnson D. (2014) Evidence for a potential protective effect of carnitine-pantothenic acid co-treatment of valproic acid-induced hepatotoxicity. *Expert review clinical pharmacology*, 7(2), 211-218. DOI: 10.1586/17512433.2014.871202.
- Fung E., Tang N., Ho C., Lam C., Fok T. (2003). Carnitine level in chinese epileptic patients taking sodium valproate. *Pediatric neurology*, 28(1), 24-27.
- Guaoua S., Ratbi I., El Bouazzi O., Hammi S., Tebaa A., Bourkadi J., Bencheikh R., Sefiani A. (2016). NAT2 Genotypes in Moroccan Patients with Hepatotoxicity Due to Antituberculosis Drugs. *Genetic testing and molecular biomarkers* 20(11), 680-684. DOI: 10.1089/gtmb.2016.0060.
- Gutiérrez G., Siordia G., Meckes M., Jimenez A. (2016). Hepatoprotective properties of oleanolic and ursolic acids in antitubercular drug-induced liver damage. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9 (7), 644-651. DOI: 10.1016/j.apjtm.2016.05.015.
- Haider N. I., Mahmood K., Talib A., Mahmood A. (2015). Antituberculosis drug-induced liver injury: An ignored fact, assessment of frequency, patterns, severity and risk factors. *Open Journal of Gastroenterology*, 5(12), 173-184. DOI: 10.4236/ojgas.2015.512027.
- Hassan A., Tsuda Y., Asai A., Yokohama K., Nakamura K., Sujishi T., Ohama H., Tsuchimoto Y., Fukunishi S., Abdelaal U., Arafa U., Hassan A., Kassem A., Higuchi K. (2015) Effects of oral L-carnitine on liver functions after transarterial

- chemoembolization in the intermediate-stage of hepatocarcinoma patients. *Mediators of inflammation*, 2015(1), 1-10. DOI: 10.1155/2015/608216.
- Hatamkhani S., Khalili H., Karimzadeh I., Dashti-Chavidaki S., Abdollahi A., Jafari S. (2014) Carnitine for prevention of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: A randomized, clinical trial. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 29(2014), 997-1004. DOI: 10.1111/jgh.12474.
- Jimenez M., Gutierrez G., Meckes M., León R. (2016). Medical plant extracts and natural compounds with a hepatoprotective effect against damage caused by antitubercular drugs: A review. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9 (12), 1141-1149. DOI: 10.1016/j.apjtm.2016.10.010.
- Jirillo E., Altamura M., Munno. (1991). Effects of acetyl-L-carnitine oral administration on lymphocyte antibacterial activity and TNF-alpha levels in patients with active pulmonary tuberculosis. A randomized double blind versus placebo study. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 13 (1), 135–46. DOI: 10.3109/08923979109019696.
- Jirillo E., Altamura M., Marcuccio C., Tortorella C., De Simone C., Antonaci S. (1993). Immunological responses in patients with tuberculosis and in vivo effects of acetyl-L-carnitine oral administration. *Mediators of Inflammation*, 2 (1), S17–20. DOI: 10.1155/S0962935193000699
- Kurniawati F., Sulainman S., Gillani S. (2012). Adverse drug reactions of primary anti-tuberculosis drugs among tuberculosis patients treated in chest clinic. *International Journal of Pharmacy and Life Sciences*, 3(1), 1331-1338.
- Lares I., Trujillo F. (2001) La farmacogenética y su importancia en la clínica. *Gaceta médica de México*, 137(3), 227-238.
- Lian Y., Zhao J., Wang YM., Zhao J., Peng SQ. (2017). Metallothionein protects against isoniazid-induced liver injury through the inhibition of CYP2E1-dependent oxidative and nitrosative impairment in mice. *Food and chemical toxicology*, 102(1), 32-38. DOI: 10.1016/j.fct.2017.01.016.

- Liu X., Zhao M., Mi J., Chen H., Sheng L., Li Y. (2017). Protective effect of Bicyclol on anti-tuberculosis drug induced liver injury in rats. *Molecules* 22(4), 524-540. DOI: 10.3390/molecules22040524
- Malaguarnera M., Vacante M., Giordano M. (2011) L-carnitine supplementation improves hematological pattern in patients affected by HCV treated with Peg interferon- $\alpha$  2b plus ribavirin. *World Journal of Gastroenterology*, 17(39), 4414–4420. DOI: 10.3748/wjg.v17.i39.4414.
- Pandit A., Sachdeva T., Bafna P. (2012) Drug-induced hepatotoxicity: a review. *Journal of applied pharmaceutical science*. 2(5), 233-243. DOI:10.7324/JAPS.2012.2541.
- Raghu R., Karthikeyan S. (2016). Zidovudine and isoniazid induced liver toxicity and oxidative stress: Evaluation of mitigating properties of silibinin. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 46(1), 217-226. DOI: 10.1016/j.etap.2016.07.014.
- Ramappa V., Aithal G. P. (2013). Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: Mechanisms and management. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 3(1), 37-49. DOI:10.1016/j.jceh.2012.12.001.
- Rusell S. (2007) Carnitine as an antidote for acute valproato toxicity in children. *Current opinion in pediatrics*, 19(1), 206-210.
- Saito Z., Kaneko Y., Kinoshita A., Kurita Y., Odashima K., Horikiri T., Yoshii Y., Seki A., Seki Y., Takeda H., Kuwano K. (2016). Effectiveness of hepatoprotective drugs for anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: a retrospective analysis. *BMC Infectious Diseases* 16(1), 668-674. DOI: 10.1186/s12879-016-2000-6
- Saukkonen J., Cohn D., Jasmer R., Schenker S., Jereb J., Nolan C., Peloquin C., Gordin F., Nunes D., Strader D., Bernardo J., Venkataramanan R., Sterling T. (2007) An official ATS statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174(8), 935-952. DOI:10.1164/rccm.200510-1666ST.

Secretaria de Salud. (2019). *Estándares para la atención de la tuberculosis en México*.

Recuperado a partir de

<http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/4CasosTb.pdf>

WHO. (2016) Global tuberculosis report, WHO. Recuperado a partir de

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259366/9789241565516eng.pdf;jsessionid=634B772AA7E6AAF12F217CEAF6E614C5?sequence=1>

Zhang Y., Han L., He Q., Chen W., Sun C., Wang X., Chen X., Wang R., Hsiao CD., Liu K. (2016). A rapid assessment for predicting drug-induced hepatotoxicity using zebrafish. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 84(1), 102-110. DOI: 10.1016/j.vascn.2016.12.002.

## **ANEXOS**

### **Carta de consentimiento informado**

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACION EN EL ENSAYO CLINICO "CARNITINA COMO PROFILAXIS DE HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR ANTIFÍMICOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO"

Los objetivos del siguiente estudio son evaluar el potencial beneficio de un medicamento para prevenir el potencial daño hepático ocasionado por fármacos para el tratamiento de tuberculosis.

#### **Procedimientos.**

Durante esta investigación habrá una cita inicial al diagnosticarse con tuberculosis y antes de iniciar el tratamiento para esta, se recabarán algunos datos personales como su nombre, edad, teléfono, dirección, historial clínico, etc. Así como una revisión física; peso, talla, etc. En la primera visita se le sustraerá una pequeña cantidad de sangre con una jeringa, para verificar el estado de su función hepática y otros parámetros. Nos gustaría volver a tomar muestras de manera semanal durante el primer mes de tratamiento para verificar que no haya alteración de la función hepática. En total se le pedirá que venga cuatro veces al hospital.

Necesitamos comparar los dos fármacos porque no sabemos si el nuevo fármaco que ya ha sido utilizado y aprobado para su consumo en humanos para otras alteraciones, incluso como prevención de daño hepático por medicamentos contra la tuberculosis en personas de otros países como la India.

Los grupos son seleccionados por azar, al igual como lanzar una moneda al aire. A los participantes de un grupo se les dará el fármaco en prueba mientras que a los participantes del otro grupo se les dará un fármaco placebo. Se consumirá cada 8 horas por un mes. Un placebo es una medicina inactiva que se asemeja a una medicina real pero no lo es. No tiene efectos sobre la persona porque realmente no hay una medicina en ello. Es importante que ni nosotros ni usted sepamos cual de los dos fármacos se le está dando. Esta información estará en nuestros archivos, pero no miraremos estos archivos hasta que esté terminada la investigación. Esta es la mejor manera que tenemos para hacer una prueba sin que nos inflencie lo que pensamos o esperamos que suceda. Entonces compararemos cual de los dos fármacos da mejores resultados. Los trabajadores de la salud le estarán observando cuidadosamente y también a los otros participantes durante el estudio. Si llega a preocuparnos lo que el fármaco hace, averiguaremos cual está recibiendo y haremos cambios.

#### **Molestias y riesgos.**

El medicamento que estamos probando se llama carnitina. Se trata de un aminoácido que forma parte de las proteínas que consumimos principalmente en la carne, y que incluso se usa como suplemento alimenticio en diferentes situaciones. La mayoría de sus efectos adversos son leves como náusea, malestar abdominal y diarrea; hasta ahora, no se ha reportado ningún efecto adverso significativo que ponga en peligro la vida.

#### **Confidencialidad.**

Toda la información personal, clínica y antecedentes que recabemos durante esta investigación serán totalmente confidenciales. No compartiremos la identidad de aquellos que participen en la investigación. La información acerca de usted que se recogerá durante la investigación será puesta fuera de alcance y nadie sino los investigadores tendrán acceso a verla. Cualquier información acerca de usted tendrá un número en vez de su nombre. Solo los investigadores sabrán cual es su número. Su nombre jamás aparecerá en ninguna publicación.

#### **Participación / terminación.**

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar o no, continuarán todos los servicios que reciba en esta clínica y nada cambiará. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aún cuando haya aceptado antes. Puede expresar su inconformidad o quejas al departamento de Epidemiología del Hospital (Teléfono oficina:664-684-02.10) o al departamento de Investigación y Vinculación cuando así lo desee (Teléfono: 664 684 00-78 al 80).

**Costos de participación.**

No habrá ningún costo para usted por los estudios de laboratorio ni gabinete, así como tampoco por los medicamentos recibidos.

**Daños y compensación.**

Si usted participa en esta investigación, es probable que nos ayude a encontrar una respuesta a la pregunta de investigación. Puede que no haya beneficio para la sociedad en el presente estado de la investigación, pero es probable que generaciones futuras se beneficien.

**Declaración de aceptación:**

“He leído y considerado toda la información contenida en este consentimiento informado. Se me ha explicado claramente el estudio propuesto. He tenido oportunidad de hacer preguntas, y estas han sido contestadas a mi entera satisfacción. He recibido una copia de la forma del consentimiento” Acepto voluntariamente participar en el estudio: *“CARNITINA COMO PROFILAXIS DE HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR ANTIFÍMICOS EN EL HOSPITAL GENERAL TIJUANA: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO”*

Nombre y firma del paciente: \_\_\_\_\_

Folio de asignación: \_\_\_\_\_

Nombre y firma del Testigo \_\_\_\_\_

Nombre y firma del Testigo: \_\_\_\_\_

Nombre y firma del investigador \_\_\_\_\_

Tijuana, BC; a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2018.



## Recolección de datos de pacientes.

<b>No.</b>	<b>Nombre:</b>					Fem-1 Masc-2 <b>Sexo:</b>	(Años) <b>Edad:</b>	(Kg) <b>Peso:</b>	(M) <b>Talla:</b>				
<b>Tel.</b>		<b>Dirección:</b>			<b>Centro de Salud:</b>								
<b>Fecha de Dx:</b> (Mes/Año)	<b>Método de Dx/Muestra:</b> 1.BK, 2. Cultivo, 3.Biopsia, 4.PCR, 5.GenXpert A.Exp, B.Pleura, C.Liq. Pleural, D.LCR, E.ganglio				<b>Sitio de afección de Tuberculosis:</b> 1-Pulmòn, 2-Ganglionar, 3-Pleural, 4-Menígea, 5-Abdominal, 6-Otro								
<b>Comorbilidad</b> 1.DM2, 2-VHC, 3-VHB, 4-VIH 5.-Insuf. Hepática	<b>Tiempo de Dx (años)</b>	<b>Causa de Insuf. Hepática: (Anotar)</b>			<b>Tratamiento</b> 1-Hipogluc. VO, 2-Insulina, 3-Antihipertension, 4-Antiretroviral, 5-Diurético, 6-Antiepiléptico, 7-AINE, 8-Antibiótico, 9-Esteroide, 10-Otro (Especificar).								
<b>Tabaco</b> 1-Nunca, 2-Utilizó 3-Utiliza	<b>Alcohol</b> 1-Diario, 2 -1-2/sem, 3- 1-2/mes, 4-Ocasional, 5-Nunca			<b>Drogas ilegales</b> 1-Nunca 2-Utilizó 3-Utiliza			<b>Cuáles?</b>						
<b>LABORATORIOS BASALES</b>													
<b>Hb</b>	<b>Plaq</b>	<b>Leu</b>	<b>Creat</b>	<b>BU N</b>	<b>Gluc</b>	<b>A1C</b>	<b>AST</b>	<b>ALT</b>	<b>BT</b>	<b>BD</b>	<b>BI</b>	<b>FA</b>	<b>Alb</b>
<b>TP</b>	<b>INR</b>	<b>Trig</b>	<b>Col-T</b>	<b>Ascitis</b> 1-Leve, 2-Mod, 3-Sev, 4-No		<b>Encefalopatía</b> 1-Sí, 2-No		<b>Insuf. Hepática?</b> 1-Child A, 2-Child B, 3 Child C, 4-No		<b>Descompensación ?</b> 1-HTDA, 2-Hepatitis Alc, 3-PBE, 4-Sx Hепatorrenal			
<b>MUESTRA ACETILADOR:</b> 1-Sí, 2-No						<b>Fecha de toma:</b>							
<b>LABORATORIOS SEM 1</b>													
<b>Hb</b>	<b>Plaq</b>	<b>Leu</b>	<b>Creat</b>	<b>BUN</b>	<b>Gluc</b>	<b>A1C</b>	<b>AST</b>	<b>ALT</b>	<b>BT</b>	<b>BD</b>	<b>BI</b>	<b>FA</b>	<b>Alb</b>
<b>TP</b>	<b>INR</b>	<b>Trig</b>	<b>Col-T</b>	<b>Apego Tx?</b> 1-Sí, 2-No, 3-Parcial		<b>Síntomas hepatotóxicos?</b> 1-Náusea, 2-Vómito, 3-Dolor abd. 4-Ictericia, 5-No			<b>Efectos adversos?</b> 1-Sí (Explique 2-No				

LABORATORIOS SEM 2											FECHA:			
Hb	Plaq	Leu	Creat	BUN	Gluc	A1C	AST	ALT	BT	BD	BI	FA	Alb	
TP	INR	Trig	Col-T	Apego Tx? 1-Si, 2-No, 3-Parcial	<u>Síntomas hepatotóxicos?</u> 1-Náusea, 2-Vómito, 3-Dolor abd. 4-Ictericia, 5-No				Efectos adversos? 1-Si (Explique 2-No					
LABORATORIOS SEM 3											FECHA:			
Hb	Plaq	Leu	Creat	BUN	Gluc	A1C	AST	ALT	BT	BD	BI	FA	Alb	
TP	INR	Trig	Col-T	Apego Tx? 1-Si, 2-No, 3-Parcial	<u>Síntomas hepatotóxicos?</u> 1-Náusea, 2-Vómito, 3-Dolor abd. 4-Ictericia, 5-No				Efectos adversos? 1-Si (Explique 2-No					
LABORATORIOS SEM 4											FECHA:			
Hb	Plaq	Leu	Creat	BUN	Gluc	A1C	AST	ALT	BT	BD	BI	FA	Alb	
TP	INR	Trig	Col-T	Apego Tx? 1-Si, 2-No, 3-Parcial	<u>Síntomas hepatotóxicos?</u> 1-Náusea, 2-Vómito, 3-Dolor abd. 4-Ictericia, 5-No				Efectos adversos? 1-Si (Explique 2-No					

## Índice de tablas o gráficos

FIGURA 3.- Diagrama de flujo de selección de pacientes.....	46
TABLA 1.- Características demográficas y clínicas basales de la población.....	47
GRAFICO 1.-Sitio de afección de tuberculosis.....	49
GRAFICO 2.- Consumo de tabaco.....	50
GRAFICO 3.- Consumo de alcohol.....	51
GRAFICO 4.- Uso de drogas ilegales.....	52
GRAFICO 5.- Tipo de droga ilegal que utiliza.....	53
GRAFICO 6.- Índice de masa corporal.....	54
GRAFICO 7.- Uso de fármacos concomitantes.....	55
GRAFICO 8.- Insuficiencia hepática previa.....	56
GRAFICO 9.- Días previos de consumo de antifímicos.....	57
GRAFICO 10.- Efecto de la administración de carnitina en la hepatotoxicidad inducida por antifímicos.....	58
TABLA 2.- Comparación de las características demográficas, clínicas y paraclínicas en los pacientes con y sin hepatotoxicidad por antifímicos de acuerdo al análisis de regresión logística univariado.....	59
TABLA 3.- Factores de riesgo asociados a hepatotoxicidad por antifímicos en pacientes con tuberculosis según el análisis multivariado de regresión logística.....	60

Figura 3. Diagrama de flujo de selección de pacientes.

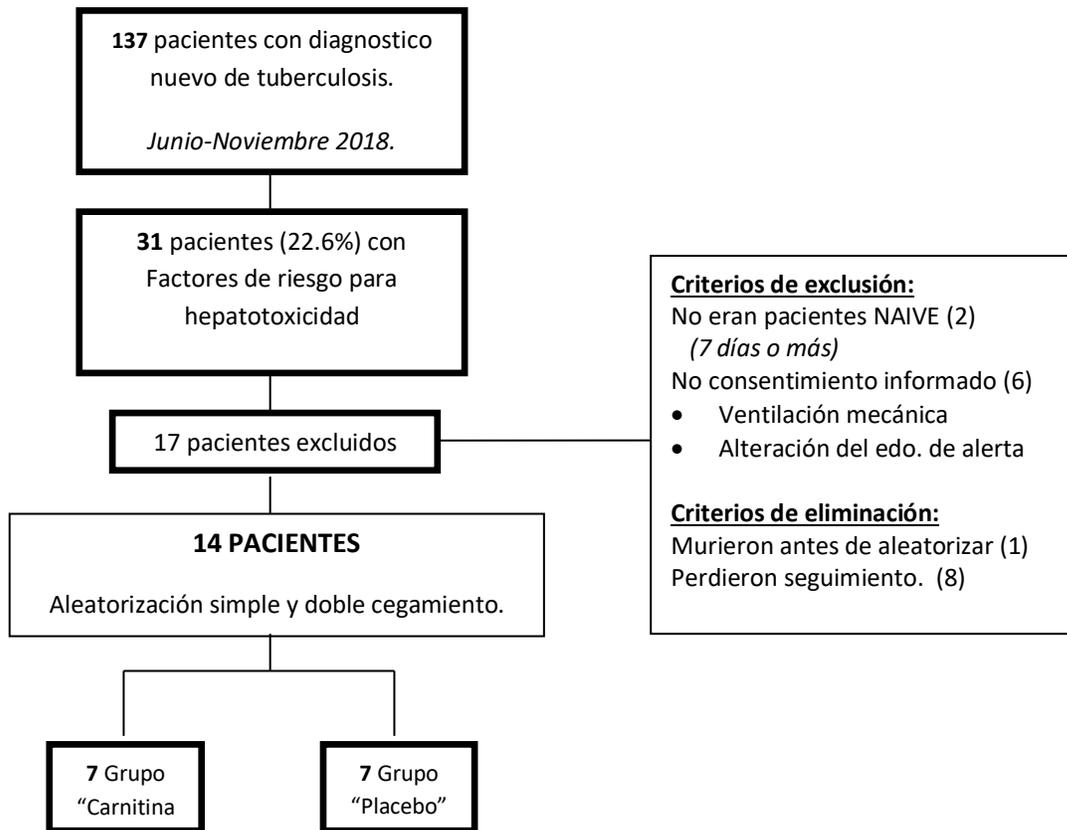


Tabla 1. Características demográficas y clínicas basales de la población.

Características:	Carnitina (n=7)	Placebo (n=7)	P <sup>1</sup>
Edad, años. (Media ±SD)	39.2 (±13.8)	44.8 (±15.2)	0.23
Género (n, %)			0.99
1. Hombre	5 (71.4%)	5 (71.4%)	
2. Mujer	2 (28.6%)	2 (28.6%)	
IMC kg/m <sup>2</sup> (n, %)			
1. Peso bajo.	1 (14.3%)	2 (28.6%)	0.46
2. Peso normal.	5 (71.4%)	4 (57.1%)	0.92
3. Sobrepeso.	0 (0%)	1 (14.3%)	0.92
4. Obesidad.	1 (14.3%)	0 (0%)	0.92
BT mg/dl (Media ±SD)	0.42(±0.26)	1.2(±1.2)	0.32
AST U/L (Media ±SD)	39.5 (±49.8)	51.2 (±63.4)	0.50
ALT U/L (Media ±SD)	25.8 (±27.8)	42.2(±26.3)	0.15
Albúmina g/dl (Media ±SD)	2.74 (±0.59)	2.90(±0.65)	0.15
FA U/L (Media ±SD)	178.5(±114)	74.7(±18.7)	0.15
Factor de riesgo: (n, %)			
• DM	1 (14.3%)	3 (42.9%)	1.4
• VIH	2 (28.6%)	4 (57.1%)	1.1
• VHC	1 (14.3%)	3 (42.9%)	1.4
• VHB	0 (0%)	0 (0%)	1.0
• Bajo peso	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0.4
• Insuficiencia Hepática	1 (14.3%)	3 (42.9%)	1.4
Child-Pugh A	0 (0%)	1 (33.3%)	0.6
Child-Pugh B	1 (100%)	1 (33.3%)	0.3
Child-Pugh C	0 (0%)	1 (33.3%)	0.6
Tipo de tuberculosis: (n, %)			
• Pulmonar	6 (85.7%)	6 (85.7%)	0.9
• Extrapulmonar	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0.9
○ Pleural	0 (0%)	1 (100%)	0.7
○ Ganglionar	1 (100%)	0 (0%)	0.7
○ Meningea	0 (0%)	0 (0%)	0.9
○ Abdominal	0 (0%)	0 (0%)	0.9
Días de antifímicos: (Media ±SD)	2.0 (±1.06)	0.7 (±0.8)	0.4
Drogas ilegales (n, %)			
• Cristal	3 (42.9%)	5 (72.4%)	0.7
• Cocaína	2 (28.6%)	2 (28.6%)	0.9
• Heroína	0 (0%)	1 (14.3%)	0.7
• Heroína	0 (0%)	2 (28.6%)	1.4
• Marihuana	1 (14.3%)	0 (0%)	0.7
Consumo de alcohol (n, %)	1 (14.3%)	3 (42.9%)	1.4
Tabaquismo (n, %)	1 (14.3%)	3 (42.9%)	1.4
Fármacos concomitantes:			
Si, cualquiera: (n, %)	4 (57.1%)	3 (42.9%)	0.17
• Hipoglucemiantes	0 (0%)	1 (14.3%)	0.17
• Insulina	2 (28.6%)	0 (0%)	0.32

• Antihipertensivos	0 (0%)	0 (0%)	0.99
• Antiretrovirales	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0.17
• Diuréticos	0 (0%)	0 (0%)	0.99
• AINES	0 (0%)	0 (0%)	0.99
• Antibióticos	0 (0%)	1 (14.3%)	0.16

<sup>1</sup> Chi cuadrada o Test exacto de Fisher para variables categóricas. T de Student o T de Mann-Whitney para variables continuas. BT: Bilirrubina total, BD: Bilirrubina directa, BI: Bilirrubina indirecta, AST: Aspartato aminotransferasa, ALT: Alanino aminotransferasa, GGT: Gammaglutamiltransferasa, FA: Fosfatasa alcalina, DM: Diabetes mellitus, VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana, VHC: Virus de Hepatitis C, VHB: Virus de Hepatitis B, SD: Standard deviation (derivación estándar). AINES: Antiinflamatorios no esteroideos. IMC: índice de masa corporal.

Gráfico 1: Sitio de afección de tuberculosis.

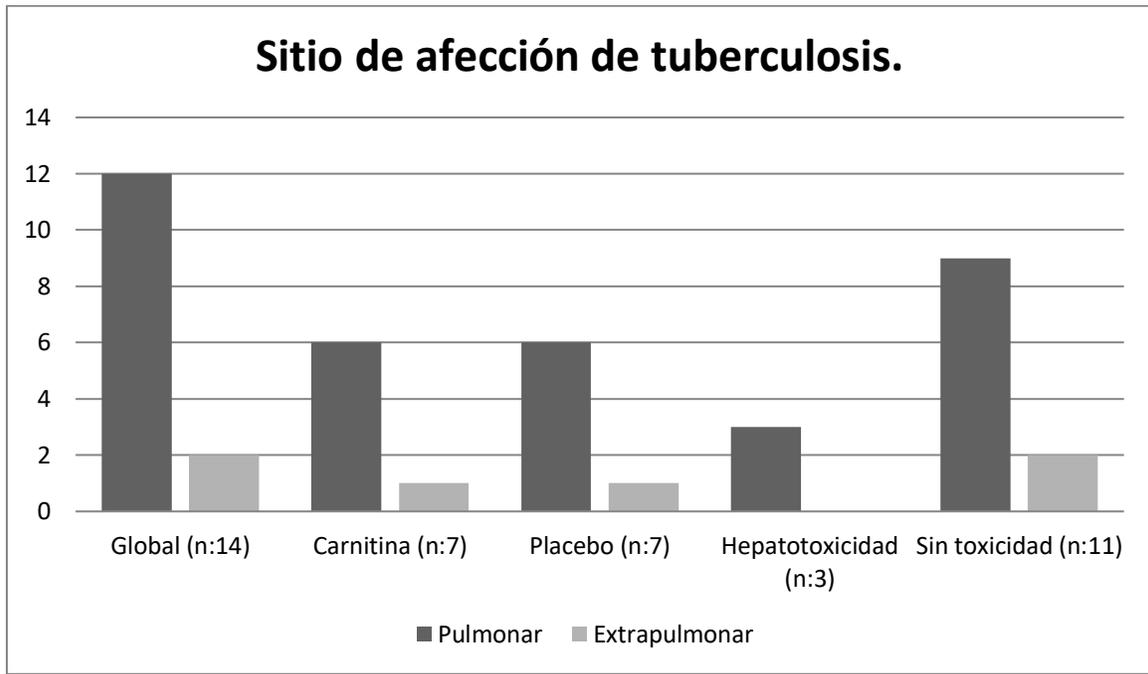


Gráfico 2: Consumo de tabaco.

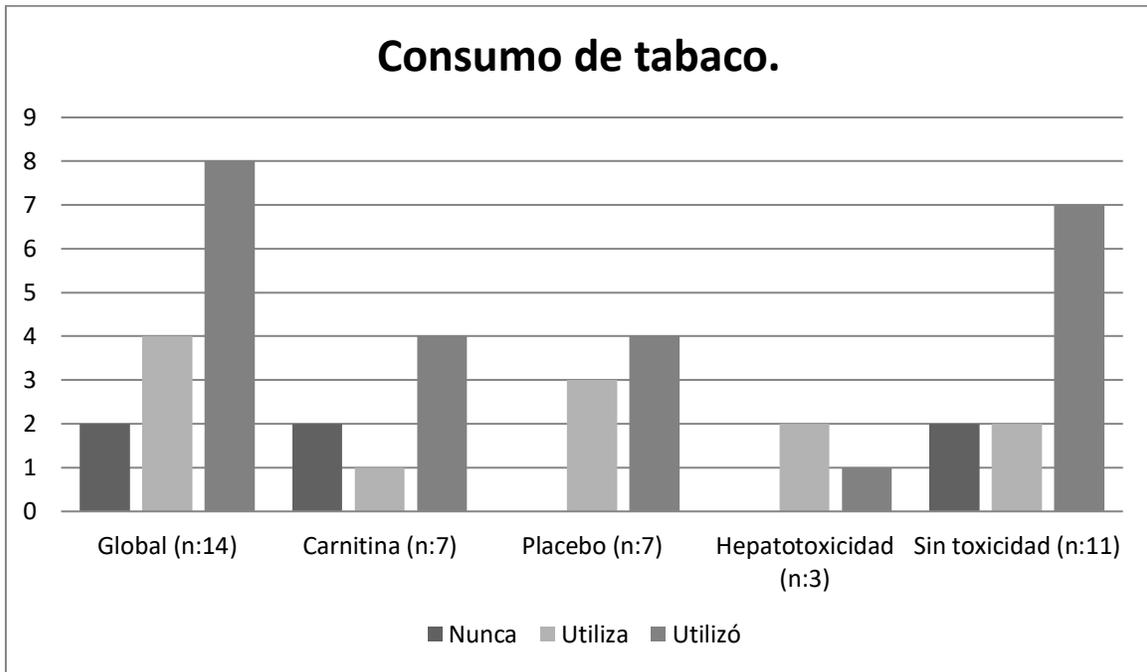


Gráfico 3: Consumo de alcohol.

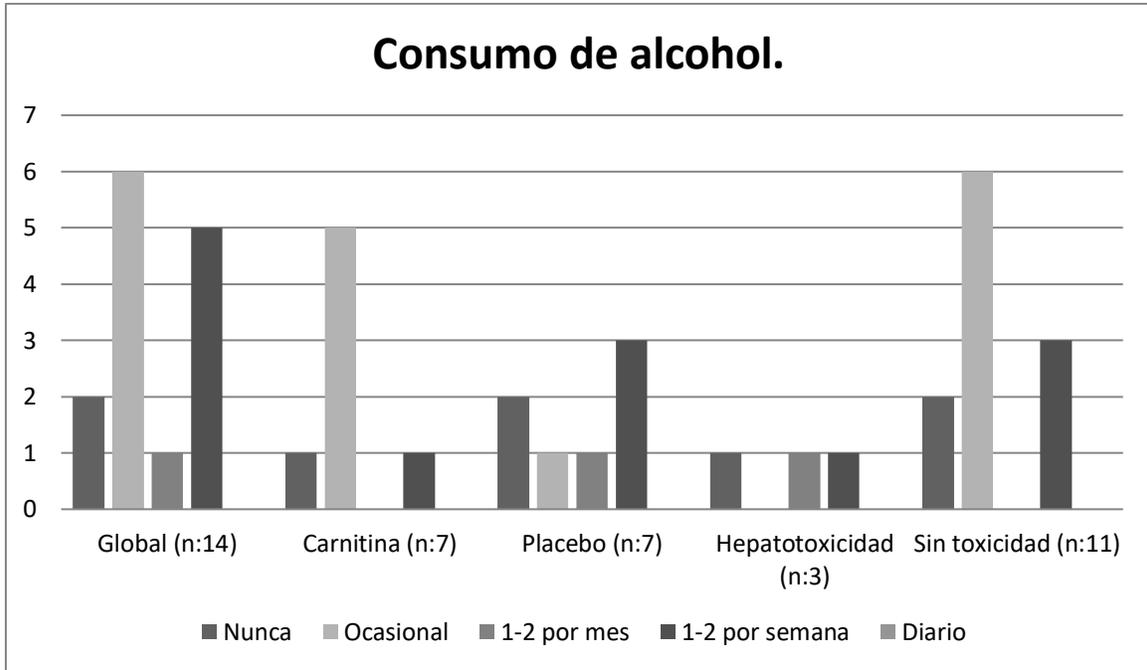


Grafico 4: Uso de drogas ilegales.

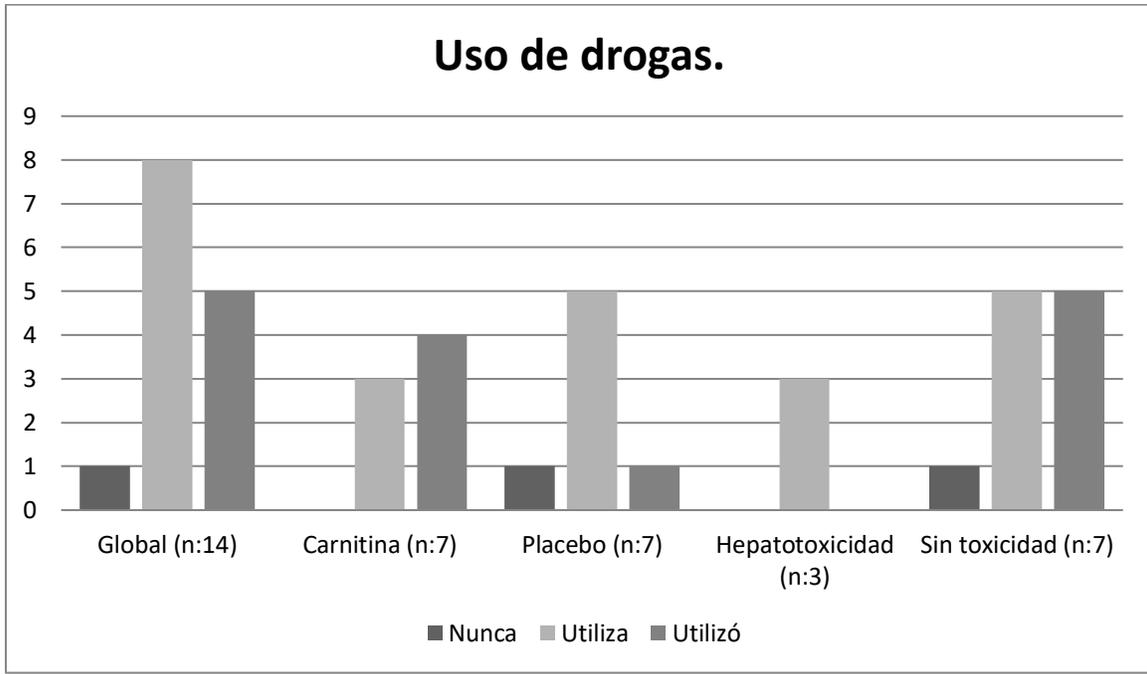


Gráfico 5: Tipo de droga ilegal que utiliza.

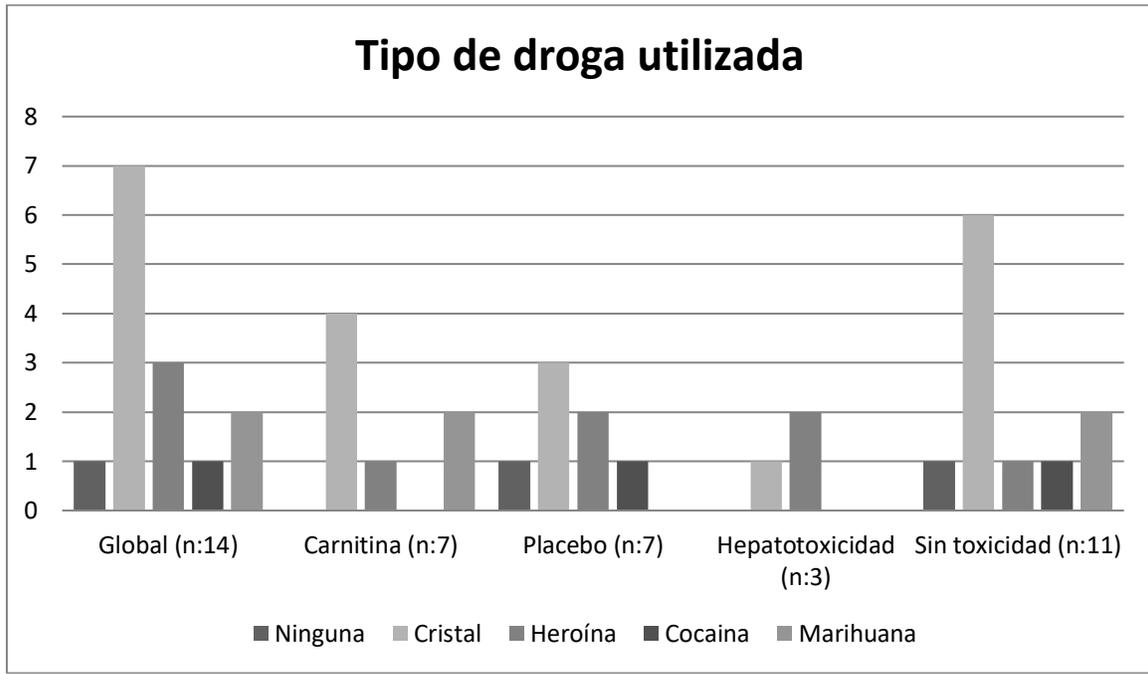


Grafico 6: Índice de masa corporal.

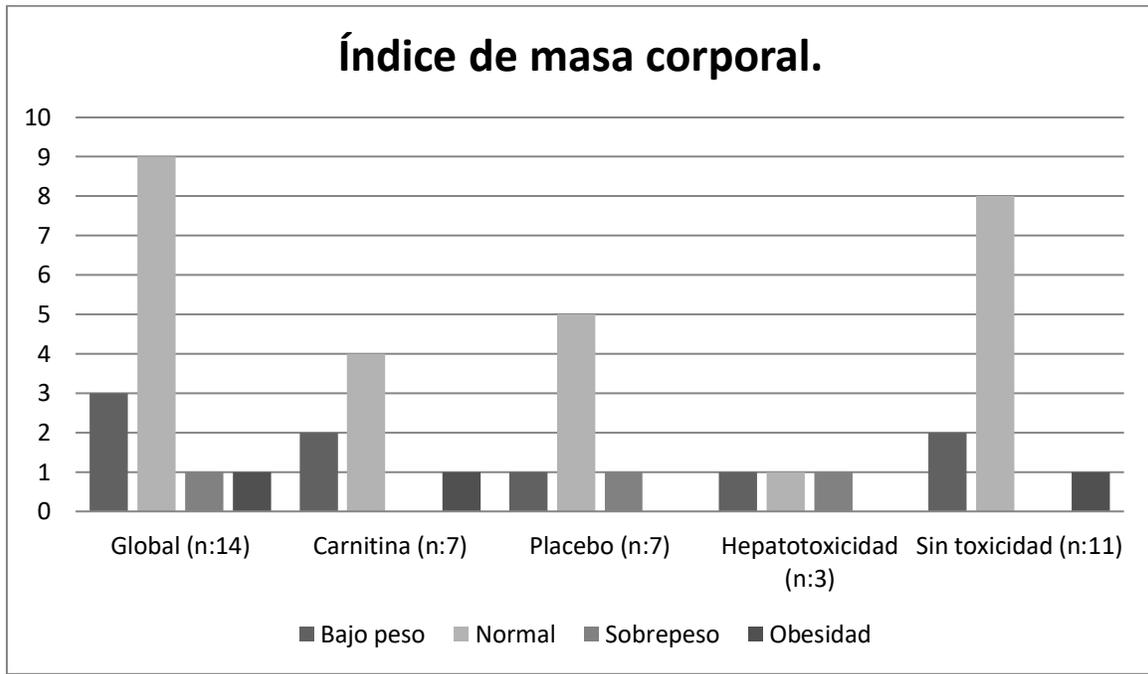


Grafico 7: Uso de fármacos concomitantes.

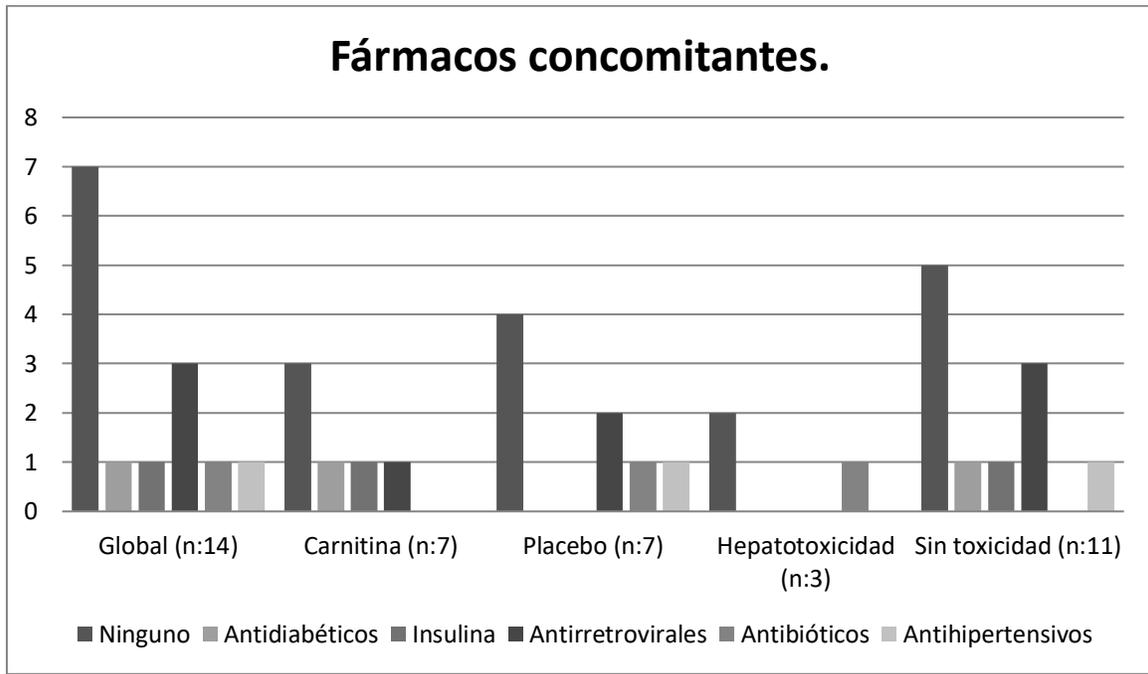


Grafico 8: Insuficiencia hepática previa.

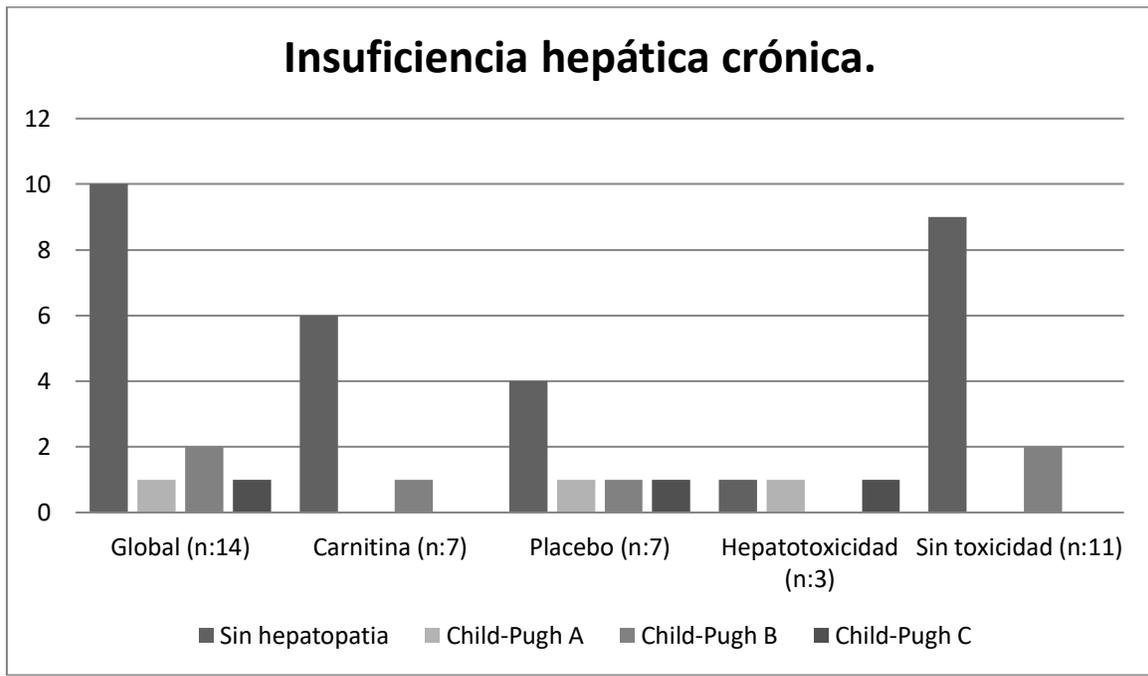


Gráfico 9: Días de consumo previo de antifímicos.

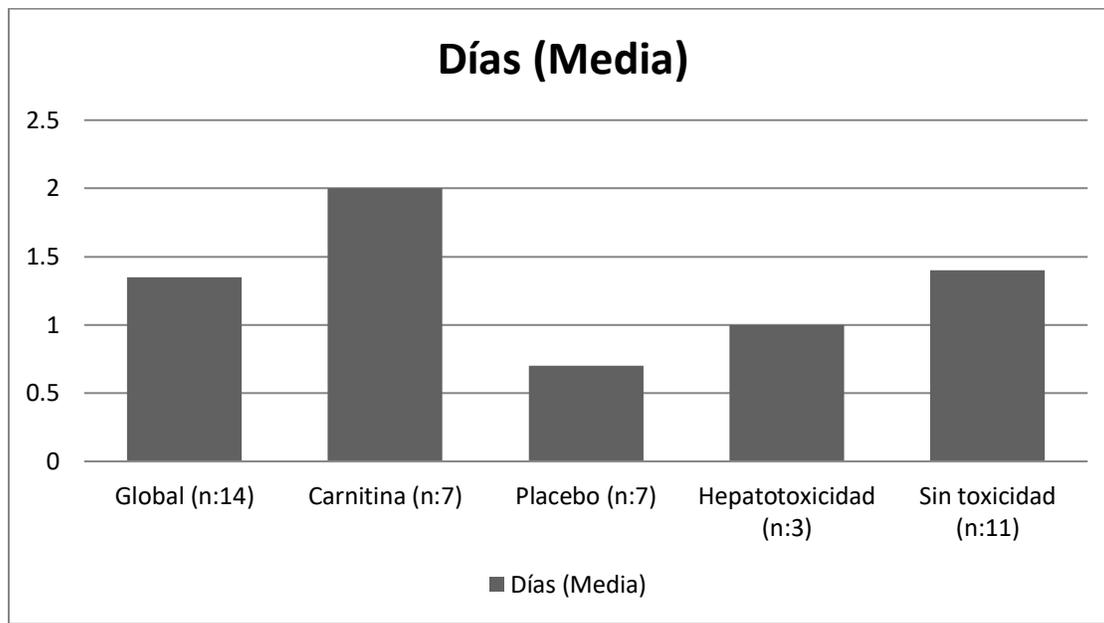


Gráfico 10: Efecto de la administración de carnitina en la hepatotoxicidad inducida por antifímicos.

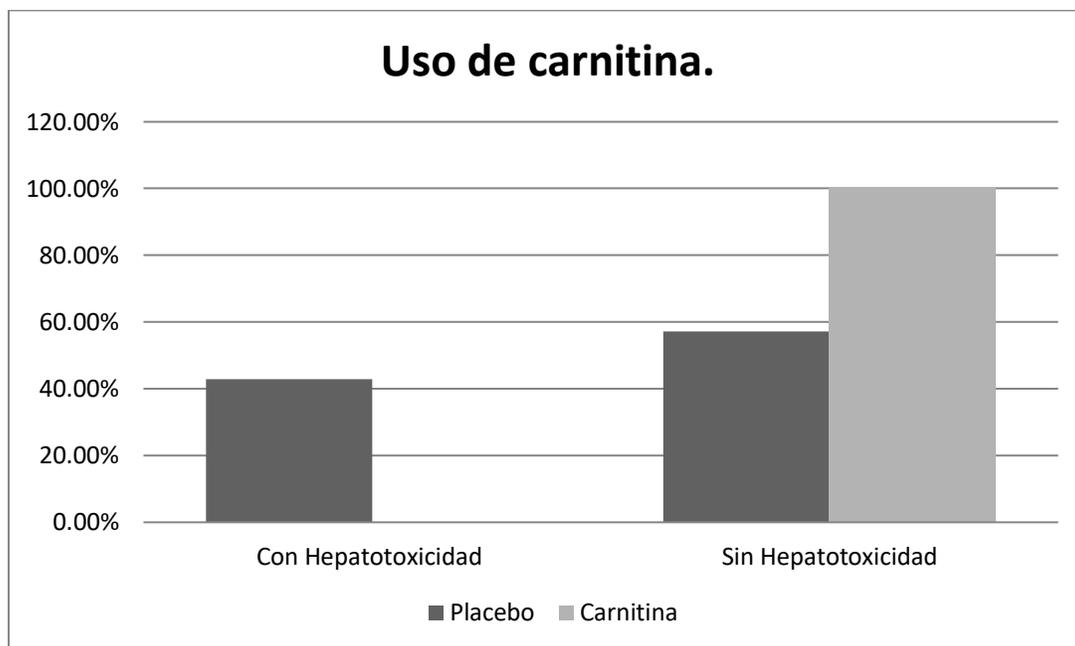


Tabla 2: Comparación de las características demográficas, clínicas y paraclínicas en los pacientes con y sin hepatotoxicidad por antifímicos de acuerdo al análisis de regresión logística univariado.

Característica	Sin Hepatotoxicidad (n: 11)	Con Hepatotoxicidad (n: 3)	P	OR	95% IC	
Edad (media±SD)	43.8 (±9.9)	41.0 (±5.5)	0.39	1,1	1.30	7.03
Genero (n, %)			0.005	1.42	0.96	2.67
• Femenino	3 (100%)	0 (0%)				
• Masculino	8 (72.7%)	3 (27.3%)				
BT mg/dl (media±SD)	0.5 (0.2)	2.16 (±1.4)	0.18	1.9	1.02	2.1
AST U/L (media±SD)	48.9 (±59.3)	32.6 (±8.3)	0.66	0.88	0.6	2.3
ALT U/L (media±SD)	33.0 (±29.7)	37.0 (±23.6)	0.73	0.99	0.2	0.9
Albumina g/dl (media±SD)	2.8 (±.56)	2.9 (±0.8)	0.33	0.98	0.7	0.9
FA U/L (media±SD)	145 (±101)	91.6 (±26.6)	0.37	1.9	1.2	2.3
Diabetes mellitus (n, %)	2 (18.1%)	3 (100%)	0.005	2.79	1.15	4.70
VHC (n, %)	2 (18.1%)	2 (66.6%)	0.38	2.2	0.11	2.73
VIH (n, %)	5 (45.4%)	1 (33.3%)	0.39	2,75	0.12	2.87
Peso bajo (n, %)	2 (18.1%)	1 (33.3%)	0.53	1.37	0.49	2.15
Insuficiencia Hepática (n, %)	2 (18.1%)	2 (66.6%)	0.38	1.24	0.11	1.28
Sitio de Tuberculosis: (n, %)			0.38	0.99	0.11	1.10
Pulmonar	9 (81.8%)	3 (100%)				
Extrapulmonar	2 (18.1%)	0 (0%)				
Tabaquismo (n, %)	2 (18.1%)	2 (66.6%)	0.29	1.1	0.12	1.20
Drogas (n, %)	5 (45.4%)	3 (100%)	0.006	2.42	0.005	3.20
Días de dotbal (media±SD)	1.4 (±1.2)	1 (±0.8)	0.17	0.88	0.13	2.2
Fármacos (n, %)	6 (54.5%)	1 (33.3%)	0.05	1,52	0.02	2.5
Carnitina (n, %)	7 (63.6%)	0 (0%)	0.02	0.89	0.01	1.1

Tabla 3: Factores de riesgo asociados a hepatotoxicidad por antifímicos en pacientes con tuberculosis según el análisis multivariado de regresión logística.

Variable:	p	OR	95% IC para OR	
			Menor	Mayor
Uso de L-Carnitina	<0.005	0.14	1.20	1.80
Infección por VIH	0.008	3.12	0.13	0.73
Infección por VHC	0.040	2.28	0.20	0.56
Diabetes Mellitus	0.040	2.35	0.20	0.56
Peso bajo	0.820	1.38	0.03	0.46
Insuficiencia hepática crónica	0.040	2.77	0.03	0.46

OR: Odds Ratio. IC: Intervalo de confianza. VIH: Virus de inmunodeficiencia humana. VHC: Virus de Hepatitis C.