

**Alterations of liver function in tuberculosis infection in adults with or without treatment, Jipijapa Health District**

**Alteraciones de la función hepática en la infección por tuberculosis en adultos con o sin tratamiento, Distrito de Salud Jipijapa**

**Autores:**

Guerra-Piloco, Katherine Vanessa  
Universidad Estatal del Sur de Manabí  
Lcda. En laboratorio Clínico  
Maestrante de Instituto de Posgrado- Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico  
Manabí - Jipijapa - Ecuador



[guerra-katheriene7306@unesum.edu.ec](mailto:guerra-katheriene7306@unesum.edu.ec)



<https://orcid.org/0009-0003-0050-6765>

Alcocer-Díaz, Sirley  
Universidad Estatal del Sur de Manabí  
Magister Scientiarum en Biología Mención Inmunología Básica, Licenciada En Bioanálisis,  
Universidad Estatal del Sur de Manabí, Área de Biología Oral, Facultad de Odontología, Facultad  
Ciencias de la Salud, Carrera de Laboratorio Clínico de la UNESUM, Universidad de Zulia,  
Maracaibo,  
Facultad Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico  
Manabí - Jipijapa - Ecuador



[sirleyalcocer\\_15@hotmail.com](mailto:sirleyalcocer_15@hotmail.com)



<https://orcid.org/0000-0003-2878-2035>

Fechas de recepción: 10-OCT-2023 aceptación: 22-NOV-2023 publicación: 15-DIC-2023



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqrinvestigar.com/>



## Resumen

La tuberculosis constituye uno de los principales problemas de salud en el mundo, se ubica dentro de las primeras diez causas de mortalidad entre las enfermedades infecciosas según la población y región geográfica, obliga a suministrar medicamentos que incluya periodos cortos o prolongados para la recuperación, su consumo puede generar ciertas alteraciones hepáticas las cuales son diagnosticadas a través de pruebas de laboratorio. En este sentido el objetivo general de la investigación fue: Evidenciar las Alteraciones de la función Hepática en la infección por tuberculosis en adultos con o sin tratamiento, distrito de Salud Jipijapa. Se utilizó una metodología no experimental, descriptiva, transversal retrospectivo, se encargó de estudiar a 68 pacientes con o sin tratamiento de tuberculosis, los resultados de estudio indican el 60,3% masculinos y 39,7% femenino en edades de 30-65 años de las cuales 40 seguían tratamiento y 28 no, las alteraciones de perfil hepático diagnosticadas en el laboratorio según los registros predominaron con frecuencia elevada, fosfatasa alcalina, ALT (alanina transaminasa) el 25% AST (aspartato aminotransferasa) 23,5% en comparación a Bilirrubina Total el 10,3%, Directa 5,9%, en cuanto a la relación demuestra que no existe significancia alguna entre las variables de estudio mediante la prueba de chi cuadrado en el programa SPSS un ,739 de la población con valores altos en las pruebas funcionales de perfil hepático en los pacientes con tratamiento en un 41,2% a diferencia de los pacientes sin tratamiento con el 48,5%, el 10,3% no presentó ningún tipo de alteración del total de la población.

**Palabras clave:** tuberculosis, hepatotoxicidad, hepatopatía, inflamación, tratamiento, hígado.

## Abstract

Tuberculosis constitutes one of the main health problems in the world, it is among the first ten causes of mortality among infectious diseases according to the population and geographical region, it requires the provision of medications that include short or prolonged periods for recovery, its Consumption can generate certain liver alterations which are diagnosed through laboratory tests. In this sense, the general objective of the research was: To demonstrate the Alterations of Liver function in tuberculosis infection in adults with or without treatment, Jipijapa Health district. A non-experimental, descriptive, retrospective cross-sectional methodology was used, 68 patients with or without tuberculosis treatment were studied. The study results indicate that 60.3% were male and 39.7% were female, aged 30-65 years. of which 40 were following treatment and 28 were not, liver profile alterations diagnosed in the laboratory according to the records predominated with high frequency, alkaline phosphatase, ALT (alanine transaminase) 25% AST (aspartate aminotransferase) 23.5% compared to Total bilirubin 10.3%, Direct 5.9%, in terms of the relationship, it shows that there is no significance between the study variables using the square chip test in the SPSS program, .739 of the population with high values in functional tests of liver profile in patients with treatment in 41.2% unlike patients without treatment with 48.5%, 10.3% did not present any type of alteration of the total population.

**Keywords:** tuberculosis, hapatotoxicity, hepatopathy, inflammation, treatment, liver.

## Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS). La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis*, afectando principalmente a los pulmones. La infección se puede propagar cuando las personas enfermas de tuberculosis expelen la bacteria al aire. Aproximadamente un 90% de las personas que enferman de tuberculosis cada año viven en 30 países. La mayoría de las personas que desarrollan la enfermedad son adultos, alrededor del 85% de las personas que desarrollan la enfermedad se pueden tratar con éxito mediante un régimen terapéutico de seis meses, conlleva el beneficio adicional de reducir la transmisión de la infección (Organización Mundial de la Salud, 2022).

Constituye uno de los principales problemas de salud en el mundo debido a que genera cerca de 10,4 millones de infecciones nuevas al año, se ubica dentro de las primeras diez causas de mortalidad y, entre las enfermedades infecciosas, fue la primera causa de muerte durante el año 2015, (Higuera-Gutiérrez, Arango-Franco, & Cardona-Arias, 2020).

El hígado es el órgano responsable del proceso metabólico del cuerpo, de hecho, la mayoría de los medicamentos se modifican o metabolizan en el hígado. Por lo tanto, es probable que los fármacos que dependen principalmente del hígado para su eliminación sistémica tengan una eliminación reducida y una acumulación posterior, lo que lleva a una concentración excesiva de fármaco en plasma y efectos adversos. particularmente cuando se suministra en dosis altas o se usa para tratamientos crónicos a largo plazo. (Pesantes Gómez, Vásquez Gaibor, & Carrión Sánchez, 2019).

La alteración de pruebas hepáticas puede ser consecuencia de hepatitis viral, toxicidad farmacológica, inflamación o choque. También se considera como un marcador de pronóstico y gravedad de la enfermedad, (León-Gómez, 2020).

Se han diagnosticado hallazgos anormales en el laboratorio como hipoalbuminemia, elevación de  $\gamma$ -glutamil transferasa, fosfatasa alcalina con el 21% de los pacientes con vigilancias en el tratamiento por 6 meses y se han correlacionado los niveles de albúmina, bilirrubinas totales, creatinina y tiempo de inicio de tratamiento antituberculoso como factores pronósticos independientes (Castillo, 2023).

La Elevación de las transaminasas como la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) son enzimas liberadas a partir de hepatocitos posterior a una lesión hepatocelular o muerte celular, cuando se encuentra una elevación de 15 veces mayor al valor superior normal puede tratarse de una hepatitis viral aguda o exposición a toxinas, Los niveles anormalmente altos de bilirrubina y fosfatasa alcalina (FA) se asocian a condiciones

colestásicas como obstrucción del conducto biliar, hepatitis, parenteral, sepsis, metástasis hepática y algunos medicamentos antituberculosos, (Valencia Quiñones, 2020).

En Ecuador, Ministerio de Salud Pública (MSP) manifiesta que cada día se reportan cerca de 800 personas con tuberculosis y fallecen más de 70, su transmisión no es compleja. Afecta mayoritariamente a los pulmones, aunque puede tener otras localizaciones, como riñones, huesos y otros órganos del cuerpo, la prevención de la enfermedad necesita de acciones concretas, A esto debe sumarse la detección oportuna, el tratamiento de la infección tuberculosa latente y la vacunación. De ellos 5.973 casos fueron de TB sensible y 357 de TB resistente a los fármacos en tratamientos (Ministerio de Salud Publica , 2022).

En el Ecuador se realizó una investigación en pacientes masculino con administración de medicamento tuberculosis con antecedente de exposición laboral a cancerígenos de larga data en minería, se evidencia elevación de reactantes de fase aguda y GGT elevada a 675, con ligera elevación de transaminasas, tratado en el Hospital del Rio en la ciudad de Cuenca, provocando efectos adversos a fármacos antituberculosos cuando no se sigue la dosificación estipulada de acuerdo a la duración de la primera y segunda fase del tratamiento y la frecuencia dando como resultados alteraciones en diferentes pruebas como Hemoglobina, plaquetas, creatinina, Úrea, TGO.TGP (Donoso Ordoñez, González Ortega, & Muñoz, 2023).

En Manabí, la Estrategia de Prevención y Control de Tuberculosis asegura la detección, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad con la finalidad de disminuir la morbilidad y mortalidad y evitar la aparición de resistencia a las drogas antituberculosis, la Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica apoya este proceso mediante la vigilancia de casos positivos, con el número de casos de tuberculosis sensible (casos nuevos 4,03% y tratados 7,46% con un total de 4,1% (Ministerio de Salud Publica , 2018).

La infección por tuberculosis obliga a suministrar, medicamentos que incluya periodos cortos o prolongados para su posible recuperación, es importante considerar que la ingesta de ciertos medicamentos puede aumentar o no el riesgo de producir alteraciones hepáticas como consecuencia a otras manifestaciones clínicas que se pueda presentar, de ahí la importancia de indagar activamente los posibles efectos adversos y tóxicos producidos por ellos, motivo por el cual se tomaron en cuenta las pruebas hepáticas antes y después de iniciar el tratamiento que permitirán evidenciar los tipos de alteraciones que sugieran el inicio de una toxicidad hepática asociado a pacientes con o sin tratamientos antituberculosos.

La investigación se realiza con el propósito de demostrar mediante actualización de información la situación actual sobre las alteraciones hepáticas en paciente con o sin tratamiento de tuberculosis que acuden al Distrito de Salud, con el objeto de que el personal de salud brinde capacitación continua y así preservar la salud del paciente para prevenir la propagación de ciertas alteraciones hepáticas que se puedan generar durante el periodo de

tratamiento, está dirigido al personal médico en la salud de la institución del Distrito de Salud Jipijapa, del cantón jipijapa de la provincia de Manabí, está enfocado en demostrar la infección por tuberculosis en adultos con o sin tratamiento de casos confirmados asociada Alteraciones de la función Hepática , a la vez brindar nuevos conocimientos a la institución y sean de referencia en el análisis de los pacientes que asisten al distritito de salud, corroborando datos que sean impredecibles, y analizar mediante la historia clínica y base de datos de los pacientes con tuberculosis con o sin tratamientos que hayan presentado algún tipo de alteraciones hepáticas antes o después del proceso de tratamiento, siendo esta causante de nuevas patologías. De esta manera prevenir consecuencias futuras, en adultos, se pretende alertar acerca de estas alteraciones hepáticas que ayuden a contrarrestar riesgos producidos por medicamentos.

### **Formulación del problema**

¿Cuáles son las alteraciones de la función hepática que produce la infección por tuberculosis en adultos con o sin tratamiento?

## **Material y métodos**

### **El diseño del estudio descriptivo.**

**Cuantitativa.** - Los resultados de la investigación se expresan en tablas de frecuencia.

**Descriptivo.** – se pudo deducir la presencia de alteraciones Hepáticas en pacientes con tuberculosis con o sin tratamiento en un tiempo corto.

**Retrospectivo.** – Se contó con el apoyo de una base de datos ya registrados de los pacientes atendidos en el Distrito de Salud Jipijapa, en un periodo de 30 meses, que comprenden desde enero de 2021 hasta junio de 2023.

**Transversal.** – La base de datos de los pacientes atendidos en el Distrito de Salud Jipijapa, recopilando cierta información, en un momento determinado en los pacientes con tuberculosis que hayan tenido alteraciones hepáticas.

### **métodos de investigación**

método hipotético-deductivo, Estadística Inferencial.

primero se obtuvo el permiso del comité de ética para poder acceder a la autorización del ministerio de salud pública distrito Jipijapa.



Análisis de documento se utilizó para la obtención de datos personales registrados en la institución de los pacientes con o sin tratamiento de tuberculosis, con esto se podrá analizar, identificar y seleccionar la alteración de las pruebas funcionales hepáticas.

Con los datos obtenidos se realizará el análisis estadístico pertinente mediante el software SPSS 27 para aceptar o rechazar la hipótesis planteada en la investigación.

### **Criterios de elegibilidad**

#### **Criterios de inclusión:**

Se seleccionaron sin distinción de sexo y etnia, adultos en un rango de edad de 30 a 65 años, con casos confirmados con infección por tuberculosis, que se encontraban en la base de datos de Distrito de Salud, Jipijapa.

#### **Criterios de exclusión:**

Se excluyeron adultos con patologías metabólicas previas a la infección, fuera de las edades del estudio.

### **procedimientos**

Primero se obtuvo el permiso del comité de ética para poder acceder a la autorización del ministerio de salud pública distrito Jipijapa para la obtención de datos personales registrados en la institución de los pacientes con o sin tratamiento de tuberculosis, con esto se pudo analizar, identificar y seleccionar las alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas.

### **análisis de datos**

Para poder realizar el análisis e interpretación de los datos, se utilizó por medio del programa Excel utilizando los datos estadísticos descriptivos, cuantitativos los resultados se detallaron en cuadros estadísticos y tablas mediante chi cuadrado considerando la significancia estadística con una  $p < 0,05$ , mediante el software estadístico SPSS versión 27 para aceptar o rechazar la hipótesis planteada en la investigación.

### **Consideraciones Éticas**

El plan de titulación se realizará en cierta población adulta que asistieron al distrito de salud del cantón Jipijapa, donde se ha ejecutado a sus inicios cumpliendo los parámetros y principios éticos orientado a aprobar la conformación de Comités de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH), los cuales están vinculados a una institución pública distrito de salud, son responsables de salvaguardar la dignidad, los derechos, la integridad, seguridad y el bienestar de los seres humanos participantes de investigaciones, mediante la evaluación (ética, metodológica y jurídica), Además, evaluarán y aprobarán las investigaciones en los



que se utilice información proveniente y necesaria de seres humanos, previo a su ejecución; así como también del seguimiento de las investigaciones aprobadas, desde su inicio hasta su finalización (Ministerio de Salud Pública, 2023), en afinidad llevándose a cabo la participación de 68 individuos donde se obtuvo datos personales de las historias clínicas de los pacientes ya registrados en la institución. Resguardando, garantizando la confidencialidad y privacidad de los datos obtenidos de cada uno de los participantes implicados en el estudio según lo dispone la ley orgánica de protección de datos de carácter personal (LOPD), la información obtenida e identificada de los participantes no serán manipulados en las fases analíticas ya que serán reemplazados por códigos para el bienestar de los participantes (Issue Information-Declaration of Helsinki, 2019).

### **Técnicas**

La información se obtuvo de fuentes secundarias, ya que se trabajó con una base de datos obtenida a partir del distrito de Salud Jipijapa.

Se realizó una observación simple, no estructurada, no regulada ya que no habrá intervención directa con el paciente solo con base de datos ya registrada en la institución.

### **Población y muestra**

El estudio se realizó en personas adultas con casos confirmados de infección por tuberculosis con o sin tratamiento, distrito de Salud Jipijapa de las parroquias rurales del cantón, cuyo universo está constituido por 103 personas de la población en general de adulta, realizando un cálculo estadístico que da como resultado una muestra de 68 pacientes de un rango de edad de 30-65 años de sexo masculino y femenino desde Enero del año 2021 a junio del 2023 en un periodo de tiempo de 30 meses de la investigación teniendo en cuenta los criterios de inclusión e exclusión.

### **Población**

El estudio se realizó en personas adultas con casos confirmados infección por tuberculosis en adultos con o sin tratamiento, distrito de Salud Jipijapa de las parroquias rurales del cantón, cuyo universo está constituido por 103 personas de la población en general de adultos desde Enero del año 2021 a Junio del 2023.

### **Cálculo de la muestra**

Al realizar el cálculo aplicando la fórmula para población finita se obtuvo una muestra representativa de mínimo 68 personas en un rango de edad de 30-65 años. El cálculo se dio empleando un error máximo permisible del 0,07% y un nivel de confianza del 95%.

$$N= 103$$

$$N= 68$$



Z= 1,96  
 p= 0,50  
 q= 0,50  
 e= 0,07

$$n = \frac{3,8416 \cdot 0,25 \cdot 103}{0,0049} = 98,9$$

$$n = \frac{3,8416 \cdot 0,25}{1,46} = 68$$

$$n = \frac{Z^2 * N * (p * q)}{e^{2*(N-1)+Z^2*(P*Q)}}$$

### Delimitaciones

- alteraciones de la función hepática objetos de estudio, pacientes con infección por tuberculosis con o sin tratamiento.
- Periodo de 30 meses.

## Resultados

**Tabla 1.-Casos de Tuberculosis en adultos con o sin tratamiento según edad y genero**

pacientes con o sin tratamiento de tuberculosis (TB)	edad en grupos(años)	Genero del paciente					
		masculino		femenino		total	%
		n	%	n	%		
SI	<= 30	1	3,8%	1	7,1%	2	5,0%
	31-37	5	19,2%	1	7,1%	6	15,0%
	38 - 44	3	11,5%	2	14,3%	5	12,5%
	45 - 51	6	23,1%	7	50,0%	13	32,5%
	52 - 58	4	15,4%	2	14,3%	6	15,0%
	59 - 65	7	26,9%	1	7,1%	8	20,0%
		26	<b>38,2%</b>	14	<b>20,6%</b>	40	58,8%
NO	<= 30	2	13,3%	1	7,7%	3	10,7%
	31-37	1	6,7%	5	38,5%	6	21,4%
	38 - 44	4	26,7%	2	15,4%	6	21,4%
	45 - 51	2	13,3%	4	30,8%	6	21,4%
	52 - 58	3	20,0%	1	7,7%	4	14,3%
	59 - 65	3	20,0%	0	0,0%	3	10,7%
		15	<b>22,1%</b>	13	<b>19,1%</b>	28	41,2%
Total	<= 30	3	7,3%	2	7,4%	5	7,4%
	31-37	6	14,6%	6	22,2%	12	17,6%
	38 - 44	7	17,1%	4	14,8%	11	16,2%
	45 - 51	8	19,5%	11	40,7%	19	27,9%
	52 - 58	7	17,1%	3	11,1%	10	14,7%
	59 - 65	10	24,4%	1	3,7%	11	16,2%
		41	<b>60,3%</b>	27	<b>39,7%</b>	68	100,0%

En cuanto a las Casos de Tuberculosis en adultos con o sin tratamiento según edad y género en la presente investigación se obtuvo un total de 68 pacientes donde predomina el género masculino con un 60,3%, entre las edades de 59 a 65 años, representando el 24,4 % de la población con o sin tratamiento de tuberculosis, en cuanto a la población femenina se desataca el 39,7% en rango de edades de 45-51 años, seguido del total entre hombre y mujeres mantienen tratamiento en proceso o completo fueron 40 con un 58,8% entre las edades de 45 a 51 y aquellos que no cumplieron o por alguna razón abandonaron el tratamiento fue de 28 con un total de 41,2% de la población total demostrando menor frecuencia.

**Tabla 2.- determinación de (FA) fosfatasa alcalina en pacientes con tuberculosis**

Fosfatasa Alcalina	edad grupos (años)	en genero del paciente				Total	
		masculino		femenino		n	%
		n	%	n	%		
elevado	<= 30	3	100,0%	2	100,0%	5	100,0%
	31-37	2	33,3%	1	16,7%	3	25,0%
	38 - 44	1	14,3%	1	25,0%	2	18,2%
	45 - 51	3	37,5%	1	9,1%	4	21,1%
	52 - 58	1	14,3%	0	0,0%	1	10,0%
	59 - 65	6	60,0%	1	100,0%	7	63,6%
normal	30 - 65	25	68,3%	21	85,2%	51	75,0%
		16	31,7%	6	14,8%	17	25,0%
Total		41	100,0%	27	100,0%	68	100,0%

Los resultados de la determinación del perfil hepático Fosfatasa Alcalina en los adultos que asistieron al distrito de salud Jipijapa representan en la presente tabla una cifra poco significativa, la población femenina con un 23,5% y masculina con 76,5% referencian valores elevado, realizando una sumatoria de ambos sexos represento un 25,0% valores aumentados, así mismo se pudo determinar que un 75,0 % tuvo valores normales en la población tanto femenina como masculina.

**Tabla 3.- determinación de ALT (alanina transaminasa) en pacientes con tuberculosis**

ALT (alanina transaminasa)	edad en grupos(años)	genero del paciente				Total	
		masculino		femenino			
		n	%	n	%	n	%
Elevado	<= 30	0	0,0%	1	50,0%	1	20,0%
	31-37	1	16,7%	0	0,0%	1	8,3%
	38 - 44	1	14,3%	2	50,0%	3	27,3%
	45 - 51	1	12,5%	1	9,1%	2	10,5%
	52 - 58	3	42,9%	1	33,3%	4	40,0%
	59 - 65	5	50,0%	1	100,0%	6	54,5%
normal	30 - 65	30	73,2%	21	77,8%	51	75,0%
Total		11	26,8%	6	22,2%	17	25,0%
		41	100,0%	27	100,0%	68	100,0%

En cuanto a la Alanina aminotransferasa (ALT), se determinó que el 64,7% masculino y el 35,5% femenino tenían valores elevados, representando el 25% total de los 17 pacientes, sin embargo, el 75,0 % de la población general tuvo valores dentro del rango de referencia.

**Tabla 4 .- determinación de AST (aspartato aminotransferasa) en pacientes con tuberculosis**

AST (aspartato aminotransf erasa)	edad grupos (años)	genero del paciente				Total	
		masculino		femenino			
		n	%	n	%	n	%
elevado	<= 30	0	0,0%	1	50,0%	1	20,0%
	31-37	0	0,0%	1	16,7%	1	8,3%
	38 - 44	2	28,6%	2	50,0%	4	36,4%
	45 - 51	3	37,5%	2	18,2%	5	26,3%
	52 - 58	1	14,3%	2	66,7%	3	30,0%
	59 - 65	1	10,0%	1	100,0%	2	18,2%
normal	30-65	34	82,9%	18	66,7%	52	76,5%
Total		7	17,1%	9	33,3%	16	23,5%
		41	100,0%	27	100,0%	68	100,0%

En relación a la concentración de la Aspartato aminotransferasa (AST), en los adultos de estudio, demuestran una cifra poco significativa, representando la población femenina con un 43,8% y la masculina con 56,3 % referencian valores elevado, con un total de 23,5% de la población en general, así mismo se pudo determinar que un 76,5% estuvo dentro de los valores referenciales normales en población femenina y masculina.

**Tabla 5.- determinación de bilirrubina total en pacientes con tuberculosis**

Bilirrubina	edad en grupos(años)	genero del paciente		Total			
		masculino	femenino	n	%		
Elevado	31-37	0	0,0%	1	16,7%	1	8,3%
	45 - 51	2	25,0%	3	27,3%	5	26,3%
	52 - 58	1	14,3%	0	0,0%	1	10,0%
Normal	30 - 65	38	92,7%	23	85,2%	61	89,7%
total		3	7,3%	4	14,8%	7	10,3%
		41	100,0%	27	100,0%	68	100,0%

En cuanto a Bilirrubina Total (BT), en los adultos que asistieron al distrito de salud Jipijapa, se determinó que el 42,9 % era del sexo masculino y el 57,1% del sexo femenino tenían valores elevados, representando en 10,3 % total de los pacientes, sin embargo, el 89,7 % de la población general tuvo valores dentro del rango de referencia lo que indica que no hubo significancia alguna en los valores encontrados. En referencia a la bilirrubina Directa, se encontró elevada tanto en el sexo femenino como masculino, sin embargo, el 94,1 % de la población general tuvo valores dentro del rango de referencia.

**Tabla 6.- determinación de bilirrubina directa en pacientes con tuberculosis**

Bilirrubina Directa	edad en grupos(años)	genero del paciente		Total			
		masculino	femenino	n	%		
Elevado	<= 30	0	0,0%	1	50,0%	1	20,0%
	31-37	0	0,0%	1	16,7%	1	8,3%
	52 - 58	1	14,3%	0	0,0%	1	10,0%
	59 - 65	1	10,0%	0	0,0%	1	9,1%
Normal	30 - 65	39	95,1%	25	92,6%	64	94,1%
Total		2	4,9%	2	7,4%	4	5,9%
		41	100,0%	27	100,0%	68	100,0%

**Tabla 7.- relación entre alteraciones en la función hepática con infección por tuberculosis en adultos con o sin tratamiento.**

Tuberculosis	alteraciones en la función hepática mediante pruebas de laboratorio clínico n=68											Significación asintótica (bilateral)	
	Fosfata sala alcalin a (FA)	%	Alani na amino transf erasa (ALT ,)	%	Asparta to aminotr ansfera sa (AST),	%	Bilir rubi na total (BT)	%	Bilir rubi na dire cta (BD )	%	Total		%
<b>Con tratamiento</b>	9	13,2 %	7	10,3 %	7	10,3 %	3	4,4 %	2	2,9 %	28	41,2 %	,739
<b>Sin tratamiento</b>	8	11,8 %	10	14,7 %	9	13,2 %	4	5,9 %	2	2,9 %	33	48,5 %	
<b>Total No presento Alteración</b>	17	25,0 %	17	25,0 %	16	23,5 %	7	10,3 %	4	5,9 %	61	89,7 %,3%	

*P>0,05 No significativo*

*no existe significancia alguna de ambas variables ya que el valor p es superior al nivel de alfa*

*Pruebas de chi-cuadrado*

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
<b>Chi-cuadrado de Pearson</b>	<b>,605<sup>a</sup></b>	<b>2</b>	<b>,739</b>
N de casos válidos	68		

De acuerdo a lo tabulado en relación entre alteraciones en la función hepática con infección por tuberculosis en adultos con o sin tratamiento se pudo demostrar que el 41,2% de 28 pacientes con tratamiento manifestaron algún tipo de alteración en la función hepática presentando valores elevados en relación a la prueba Fosfatasa alcalina (FA), Alanina aminotransferasa (ALT), Aspartato aminotransferasa (AST), Bilirrubina total, Bilirrubina directa, en comparación a los 33 pacientes sin tratamiento en un 48,5% mostrando una significancia mayor de ,739 al valor de 0,05 esto quiere decir que no existe relación en

ninguna prueba en estos pacientes con tuberculosis , el 10,3% de 7 pacientes no presento ningún tipo de alteración, por lo consiguientes no se encontraron diferencias estadísticas.

## Discusión

Un estudio realizado por Muñoz & Moreno, en el año 2023 (Muñoz Roca & Moreno , 2023). En similitud, Difiere en la investigación donde se seleccionaron 198 pacientes atendidos en un Centro de Salud Tipo B de la ciudad de Guayaquil, de 108 pacientes el (82,1%) estaban en tratamiento y 14 con el (13%) abandonaron o rechazaron la medicación, manifiesta que los adultos mayores de 50 años fueron el grupo con mayor porcentaje en un 31%, se presentó el sexo masculino con un 69% del total de población, el 23% eran femeninas entre el rango de edad de 45 a 55 años entre los años 2019 y 2022, (Muñoz Roca & Moreno , 2023). La muestra de estudio fue un total de 68 personas del Distrito de Salud, Jipijapa, entre los resultados obtenidos en relación con la edad y el género se presentó un mayor porcentaje del sexo masculino que equivale en el 60,3% se encuentran en las edades entre los 59 a 65 años, mientras que el porcentaje femenino fue del 39,7% entre las edades de 45 a 51 años del total de pacientes con infección por tuberculosis, se determinó 58,6 % con tratamiento y el 41,2% sin tratamiento de los años 2021 a 2023.

En otro estudio realizado por Oscanoa y col. ( Oscanoa, Moscol, & Luque, 2022). Manifestó que en todos los casos estuvo involucrada medicamentos como la pirazinamida (pirazinamida sola, 4; pirazinamida), revisando la historia clínica de los pacientes mayores de 18 años que habían suministrado al menos un medicamento para tuberculosis de las cuales los promedios encontraron fueron valores elevados de fosfatasa alcalina (FA) 53%, alanina aminotransferasa (ALT) 45% y gamma-glutamiltanspeptidasa (GGT) 38% 2 veces el límite superior normal respectivamente. La bilirrubina total fue 2,30% ( Oscanoa, Moscol, & Luque, 2022). En comparación a las alteraciones hepáticas encontradas en la investigación las pruebas de laboratorio identificados en un total de 68 pacientes estudiados se observaron valores referenciales elevados fueron fosfatasa alcalina el 25% , Alanina aminotransferasa (ALT) 25%, Aspartato aminotransferasa (AST) demostrando hasta un 89,7% de la población con valores altos o fuera del rango de referencia en los pacientes que culminaron el tratamiento.

García, F. (Rodríguez J. F., 2019). En el año 2019 En otra investigación titulada Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso en comparación a los resultados manifiesta que se puede producir una alteración de las enzimas hepáticas en un 25% de los casos, generalmente leve, transitoria y autolimitada, aunque no se suspenda la medicación. Es más frecuente en los dos primeros meses del tratamiento aumentando ciertos valores referenciales GOT-GPT 29,7(13) > 3 veces GOT-GPT 59,6(17) > 5 veces sin clínica y/o FA-GGTP > 3 veces valores normales (Rodríguez J. F., 2019).

Díaz y col. En el año 2019 (López, 2019). En comparación a la investigación manifiesta que Cuarenta y ocho pacientes (82.8%) presentaron alteración de la función hepática. 30 (50%) presentaron elevación de la AST ( $150 \pm 47.8$  UI/L); en un paciente la AST se elevó a 800 UI/L. 29 pacientes (48.3%) mostraron elevación de la ALT ( $210.4 \pm 40.9$  UI/L). El mismo paciente con elevación máxima de AST presentó una determinación de ALT de 1,222 UI/L. Quince pacientes (25.9%) exhibieron elevación de la bilirrubina total ( $2.64 \pm 0.7$  mg/dL); el paciente con elevación máxima de transaminasas tuvo una determinación máxima de bilirrubina total de 15.7 mg/dL, Si la condición clínica del caso lo permitía se suspendió el tratamiento hasta que las enzimas hepáticas se encontraran al menos  $< 3$  veces el límite superior normal.

Aguayo, C. (AGUAYO C. & RODRÍGUEZ, 2021). En una investigación similar manifiesta que frecuencia varía entre 0,07 a 11,9%, en 1,861 participantes se encontró una baja incidencia en los niveles basales de enzimas hepáticas ALT(13%), aspartato transaminasa (AST) y bilirrubina total (21,7%) en los grupos de riesgo mencionados después de iniciar el tratamiento encontrándose también la enzima fosfatasa alcalina 16%, la incidencia en mayores de 35 años fue de 1,7% en estos pacientes que manifestaron una diminuta alteración hepática (AGUAYO C. & RODRÍGUEZ, 2021). otro lado, la relación entre los niveles de perfil bioquímico hepático identificadas en pacientes adultos que asistieron al distrito de salud del cantón Jipijapa se pudo evidenciar que los valores se encontraron mayoritariamente dentro de los rangos normales con un 41,2% , no observándose diferencias entre los pacientes con tratamiento de tuberculosis de las cuales se encontraron valores elevados por alguna otra razón en un 58,8% dentro de los valores normales en pacientes sin tratamiento, por lo que no se encontró asociación entre estas variables.

Kuonqui y col. ( Kuonqui Vera, Molestina, Calvo González, & Pauker Álvarez, 2020) en el año 2020 Se presenta el caso de un paciente de 55 años de edad con tuberculosis internado en la sala de Medicina Interna del Hospital Pablo Arturo Suárez de Quito - Ecuador, que acude con un síndrome febril de 8 días de evolución que se prolongó durante la hospitalización a más de 35 días sin causa o foco aparente del tratamiento antituberculosos se le realizo pruebas incluyendo alta sensibilidad y especificidad para tuberculosis como, adenosina de aminasa (ADA). Más del 90% de pacientes con tuberculosa tienen ascitis o hepatopatía en el momento de la presentación demostró una gradiente albúmina sérica-ascitis (GASA) albúmina: 5,3g/dl, FAL: 51 u/l, bilirrubina total: 1,77 mg/dl, globulinas: 3,28 u/l, TGO: 102, TGP: 96, creatinina: 0,69 mg/dl en ciertos valores elevados por el tratamiento prolongado ( Kuonqui Vera, Molestina, Calvo González, & Pauker Álvarez, 2020).

Huang y cols, (Tirapegui S & Peña M, 2018) genotipificaron en 224 pacientes con TBC que recibieron tratamiento antituberculoso . En 33 pacientes (14,7%) con hepatitis inducida por medicamentos antituberculosos, en los pacientes con hepatotoxicidad, los acetiladores lentos tenían niveles de aminotransferasas séricas significativamente más elevados que los acetiladores rápidos. La regresión logística mostró que el estado de acetilador lento (OR:

3,66; IC 95%, 1,58-8,49;  $p = 0,003$ ) y la edad (OR 1,09; IC 95%, 1,04- 1,14;  $p < 0,001$ ) fueron los únicos dos factores de riesgo independientes para la hepatitis inducida por fármacos antituberculosos.

## Conclusiones

De acuerdo a la investigación realizada se llegó a las siguientes conclusiones:

- Los casos de Tuberculosis en adultos con o sin tratamiento según edad y género seleccionados en el estudio se evidenciaron un predominio significativo género masculino del 60,3% y la edad de forma agrupada entre los 59 a 65 años y en menor frecuencia las mujeres, esto debido a que las mujeres se realizan exámenes complementarios que ayudan a su diagnóstico temprano en comparación a los hombres a esto se le suma el estilo de vida de consumir más toxinas en su vida cotidiana.
- Las pruebas funcionales de perfil hepático en los pacientes bajo estudio encontrados en los resultados de laboratorio de la base de datos demostraron la fosfatasa alcalina (FA), Alanina aminotransferasa (ALT), Aspartato aminotransferasa (AST) hasta el 89,7% de la población con valores altos o fuera del rango de referencia, no obstante, no se encontraron cambios significativos en los valores de la bilirrubinas total y directa.
- No se encontró la relación entre las alteraciones de pruebas funcionales de perfil hepático, fosfatasa alcalina (FA), Alanina aminotransferasa (ALT), Aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubinas total y directa en adultos con o sin tratamiento de tuberculosis identificadas en el Distrito Salud, Jipijapa.

## Referencias bibliográficas

- Bringas Vázquez , D., & Salgado Vergara, L. (Julio-Diciembre de 2021). Hepatotoxicidad asociada a fármacos antituberculosos en pacientes sin enfermedad hepática previa. *México Revista de Investigación en Ciencias de la Salud, Vol. 13*(Núm.2.), Pags. 35-38. Obtenido de <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=115701>
- Higueta-Gutiérrez, L., Arango-Franco, C., & Cardona-Arias, J. (26 de Oct de 2020). Factores de riesgo para la infección por tuberculosis resistente: Metanálisis de estudios de casos y controles. *Scielo, Esp. Salud Publica* . Obtenido de <https://www.scielo.org/article/resp/2018.v92/e201809067/es/>
- Kuonqui Vera, Y., Molestina, M., Calvo González, M., & Pauker Álvarez, A. (ene de 2020). Tuberculosis peritoneal. Caso clínico diagnosticado por laparoscopia. *MetroCiencia* , 28((1)), 48-57. doi:<https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol28/1/2020/48-57>.

- Mora-Campo, C., Medrano-Maldonado, C., Benítez-Sierra, M., Bohórquez- Moreno, C., & Hernández-Escolar, J. ( Julio-Diciembre de 2022). Evaluación de indicadores del programa de vigilancia de tuberculosis en una institución prestadora de servicios de salud de la ciudad de Barranquilla (Colombia), 2012 a 2014. *faculta ciencias de salud* , *Volumen 22* (Nº 2 -). doi:<https://doi.org/10.30554/archmed.22.2.4230.2022>
- Olaya Lopez , R., Segovia Gutierrez, Y., & Veliz Castro, T. (2022). CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS ASOCIADAS A TRANSAMINASAS Y GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA EN ADULTOS. *Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria PENTACIENCIAS*, *Vol.4*(Núm. 4.). doi:<https://orcid.org/0000-0001-5325-1653>.
- Oscanoa, T., Moscol, S., & Luque, J. (ene./mar de 2022). Hepatotoxicidad por antituberculosos en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente. *Horizonte Médico* (Lima), *vol.22* (no.1). doi:<http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2022.v22n1.05>
- Pesantes Gómez, E. A., Vásquez Gaibor, A. A., & Carrión Sánchez, R. E. (2019). Toxicidad hepática por medicamentos. *Revista Científica de la Investigación y el Conocimiento*, *Vol. 3*(2). Obtenido de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7066853>
- Abaracón, C., Leal, A., & Griot, S. (2020). Hepatotoxicidad por fármacos antituberculosos Factores de riesgo, manejo clínico y planes alternativos. *Revista de Infectología* . Obtenido de file:///C:/Users/HP/Downloads/Hepatotoxicidadfinal.pdf
- Abelenda, F. (2023). Tuberculosis ¿Cuáles son sus síntomas? *Servicio de Clínica Médica*. Obtenido de Tuberculosis ¿Cuáles son sus síntomas?: <https://www.hospitalaleman.org.ar/prevencion/tuberculosis-cuales-sintomas/>
- AGUAYO C., M., & RODRÍGUEZ, J. (Mar de 2021). Hígado y terapia antituberculosa, Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Rev Chil Enf Respir*, *vol.27*(no.1). doi:<http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482011000100010>
- Aguilar, J., Arriaga, M., Ninet Rodas, M., & Martins Netto, E. (2019). Tabaquismo y fracaso del tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Un estudio de casos y controles. *Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, *2*(45). doi:<https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180359>
- Arias Familia, G. (2022). Adherencia al tratamiento de pacientes incluidos en el programa de tuberculosis del centro de atención primaria Yolanda guzmán, septiembre, 2021 - mayo, 2022. (*Doctoral dissertation*). Obtenido de <https://repositorio.unphu.edu.do/handle/123456789/4854>
- Atención médica Mayo Clinic. (2018). *Enfermedades y afecciones Tuberculosis* . Obtenido de <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/tuberculosis/symptoms-causes/syc-20351250>
- Bonilla Poma, W., Jaramillo Salazar, J., Roca Mendoza, R., & Borja Guzmán, M. ( NOVIEMBRE - DICIEMBRE de (2021)). Infección por Mycobacterium

- tuberculosis. Diagnóstico y tratamiento. *RECIMUNDO, VOL. 5* (NÚM. ESPECIAL 1). doi:DOI: [https://doi.org/10.26820/recimundo/5.\(esp.1\).nov.2021.82-90](https://doi.org/10.26820/recimundo/5.(esp.1).nov.2021.82-90)
- Brito, M. S. (Marzo de 2022). Tuberculosis multidrogoresistente en paciente con diabetes mellitus. Reporte de un caso clínico. *Rev. Medica, Vol. XVII*; (nº 5; 215). Obtenido de <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/tuberculosis-multidrogoresistente-en-paciente-con-diabetes-mellitus-reporte-de-un-caso-clinico/>
- Carranza, C., Pedraza-Sanchez, S., Oyarzabal-Mendez, E., & Torres, M. (2020). Diagnosis for Latent Tuberculosis Infection: New Alternatives. *Advances in Immunotherapeutic Approaches to Tuberculosis, vol.11*. doi:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02006>
- Castillo, T. e. (2023). La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa prevenible y curable asociada a una alta morbimortalidad en el mundo. *Revista Colombiana Gastroenterol*. doi:DOI: <https://doi.org/10.22516/25007440.942INTRODUCCIÓN>
- Collado Pérez, C., Trillo Marín, A., Martín Zamorano, M., & López Tinoco, E. (April de 2022). Indicaciones de la quimioprofilaxis en la infección por Mycobacterium tuberculosis en situaciones especiales, edad, comorbilidades y tratamientos coincidentes. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, Volume 13*(Issue 53, ), 3126-3131. doi:<https://doi.org/10.1016/j.med.2022.03.024>
- Cunto, E., ChEdiaCk, V., & BoCass, a. (2020). Drogas antituberculosas desencadenantes del síndrome de DRESS. *Revista Argentina de Terapia Intensiva*, 3(2). doi:<https://revista.sati.org.ar/index.php/MI/article/view/681/844>
- Donoso Ordoñez, C., González Ortega, A., & Muñoz, D. (2023). Raro caso de Tuberculosis Ganglionar y Pulmonar en el mismo paciente. *Rev Médica Ateneo*, 25. ((1)), pág. 93-107. Obtenido de <https://colegiomedicosazuay.ec/ojs/index.php/ateneo/article/view/262/222>
- Doria, G. e. (2023). Monitoreo farmacoterapéutico brindado a personas con tuberculosis: una revisión integradora. *Revista amazon*, v. 11 (n. 1). doi:<https://orcid.org/0000-0002-6195-927X>
- Gamboa-Hernández NG, R.-R. D.-C. (2023). Actualización en el tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos. *Med Int Mex*, 39((3)), 482-494. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=112084>
- Gómez, N., E. Martínez, d., Quiles Machado, J., & Pérez Guerrero, P. (April de 2022, ). Tratamiento de la tuberculosis en situaciones especiales y adaptación a la toxicidad inducida. *Elsevier, Volume 13*(Issue 53), Pages 3121-3125. doi:<https://doi.org/10.1016/j.med.2022.03.023>
- Herrera Aquino, A. M. (2022). Reacción adversa hepática a fármacos antituberculosos en adultos con tuberculosis sensible como factor de riesgo para desarrollar tuberculosis multidrogo resistente. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*, 36 ((1)), 39-41. doi:<https://hdl.handle.net/20.500.14414/18543>
- Issue Information-Declaration of Helsinki. (2019). *J Bone Miner Res*, 34(2). doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3489>

- León-Gómez, J. (2020). Implicaciones hepáticas en la pandemia por COVID-19. *Gastroenterol*, vol.35. doi:<https://doi.org/10.22516/25007440.535>
- Lindenmeyer, C. C. (2021). *Pruebas de laboratorio para el hígado y la vesícula biliar*. Obtenido de Manual MSD: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-hep%C3%A1ticos-y-biliares/pruebas-para-trastornos-hep%C3%A1ticos-y-biliares/pruebas-de-laboratorio-para-el-h%C3%ADgado-y-la-ves%C3%ADcula-biliar>
- López, T. D. (2019). Reacciones adversas a los fármacos antituberculosis en pacientes con esquemas mixtos. *Neumología y cirugía de tórax*, vol.75 (no.2), 149-154. . Recuperado el 12 de noviembre de 2023, de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0028-37462016000200149&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462016000200149&lng=es&nrm=iso)
- M., C. P. (2022). Tuberculosis latente: diagnóstico y tratamiento actual. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, vol.38(no.2). doi:<http://dx.doi.org/10.4067/s0717-73482022000300123>
- Marín Henao, L. F. (2022). Medicamentos de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar: efectos hepatotóxicos, beneficios y futuros regímenes de terapia. *Corporación Tecnológica de Bogotá.*, 193. Recuperado el noviembre de 2023, de <https://repository.udca.edu.co/handle/11158/5002>
- Ministerio de Salud Publica . (2018). Recuperado el 2023, de Tuberculosis 2018: [https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/03/informe\\_anual\\_TB\\_2018UV.pdf](https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/03/informe_anual_TB_2018UV.pdf)
- Ministerio de Salud Publica . (2022). Recuperado el 28 de Marzo de 2023, de Diagnóstico y tratamiento oportunos, acciones para poner fin a la tuberculosis: <https://www.salud.gob.ec/diagnostico-y-tratamiento-oportunos-acciones-para-poner-fin-a-la-tuberculosis/>
- Ministerio de Salud Publica . (noviembre de 2023 ). Aprobación de Comités de Ética de Investigación en Seres Humanos. Obtenido de <https://www.gob.ec/msp/tramites/aprobacion-comites-etica-investigacion-seres-humanos>
- Molina , j., Leidy Rocio, G., & Núñez, V. (Abril-Junio de 2023). Tuberculosis miliar, diagnóstico, tratamiento y pronóstico. *Revista Científica dominio de la ciencias*, Vol. 9,(núm. 3), pp. 1037-105. doi:<https://orcid.org/0009-0007-9402-2284>
- Muñoz Roca, O., & Moreno , A. (enero – junio 2 de 2023). Abandono al tratamiento antifímico en pacientes con tuberculosis atendidos en un Centro de Salud Público de Guayaquil. *Revista Medicina e Investigación Clínica Guayaquil*, Volumen 4(Número 6). doi:<https://doi.org/10.51597/rmicg.v4i6.132>
- Organizacion Mundial de la Salud . (2022). Recuperado el Junio de 2023, de OMS: En riesgo los progresos mundiales contra la tuberculosis: <https://www.who.int/es/news/item/14-10-2020-who-global-tb-progress-at->



- S., N. E. (2019). Situación epidemiológica de la tuberculosis en Chile en el escenario global 2018. *Rev. chil. enfermo respirar*, vol.35(no.1). doi:<http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482019000100063>
- Sebenes Romero, P., Barahona Criollo, S., & Cubas Abrego, F. (oct de 2019). Prevalencia de reacciones adversas por antifímicos en tuberculosis, El Salvador, 2016-2018. *redicces*. Obtenido de <http://redicces.org.sv/jspui/handle/10972/4132>
- Suárez, , I., Fünge , S., Kröger, S., & Rademacher. (2019). El diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Deutsches Aertzblatt Internacional* ,. Vol. 116(43.), p729-735. Obtenido de <https://web.s.ebscohost.com/abstract?direct=true&profile=ehost&scope=site&authType=crawler&jrnl=18660452&AN=139807106&h=TlBm6J20im%2fFBtXMnD6Zr fYFGnDOgxr9Rri02LEiPy%2fpvmMXY4%2fmedKvfb2Zb%2bzA5Lp98%2bQyR Rd8kpfzUPQBQ%3d%3d&crl=c&resultNs=AdminWebAuth&resu>
- Tirapegui S, F., & Peña M, C. (2018). Factores de riesgo asociados a reacción adversa hepática por fármacos de primera línea contra Mycobacterium tuberculosis. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, vol.34(no.1). doi:<http://dx.doi.org/10.4067/s0717-73482018000100062>
- Toledo , A., & Rodríguez , D. (2023). Persistencia de fiebre en un paciente con tuberculosis miliar y lupus eritematoso sistémico1. *Rev Latin Infect Pediatr.*, 36(1):(39-41 ). doi:10.35366/110811.
- Urzua, C. A. (2023). Primer Consenso Chileno de Grupo de Estudio de Tuberculosis Ocular. *Revista chilena de infectología*, 40(3). doi:<http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182023000300270>
- Valencia Quiñones, K. R. (Nov. de 2020). Prevalencia y factores asociados a alteraciones hepáticas en personas con un trastorno mental grave. Obtenido de <https://repositorio.tec.mx/handle/11285/637316>

**Conflicto de intereses:**

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

**Financiamiento:**

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

**Agradecimiento:**

N/A

**Nota:**

El artículo no es producto de una publicación anterior.

