

# Frecuencia y factores asociados a daño hepático inducido por medicamentos en tratamiento antituberculosis

Felipe Donoso G.<sup>1</sup>, Daniela Capella S.<sup>1</sup>, Roberto Segovia M.<sup>2</sup>, Andrea Pinto I.<sup>2</sup>, Juan Pablo Roblero C.<sup>2</sup>, Carlos Peña M.<sup>1</sup>, Ricardo Estela P.<sup>2</sup> y Faustino Alonso T.<sup>3</sup>

## Frequency and factors associated with DILI in antituberculosis treatment

**Introduction:** Potentially hepatotoxic drugs are used in tuberculosis treatment. The incidence range of drug-induced liver injury (DILI) varies from 0.6 to 33%. Adverse reactions can be asymptomatic; therefore periodical liver tests are required. Multiple risk factors are described, such as age and HIV infection, among others. **Objective:** To determine risk factors associated to DILI and secondary lethality in patients receiving anti-tuberculosis drugs. **Materials and Methods:** The database from the *Servicio de Salud Metropolitano Central de Chile* was used. 1,249 patients were analyzed from 2003 to 2008 to determine DILI's frequency and time of appearance. Multivariate binominal regression was used to study possible risks associated to hepatotoxicity. **Results:** 2,8% of our patients presented DILI (n = 35), three of them died from this cause (8.5%). Association between DILI and HIV infection and extrapulmonary tuberculosis was observed (p < 0.01). DILI was present in 50% of our patients before the 23<sup>rd</sup> day. **Conclusions:** We propose a more exhaustive control of the liver function in patients with DILI risk factors, including HIV carriers and extrapulmonary tuberculosis.

**Key words:** Tuberculosis, risk factors, DILI.

## Introducción

El daño hepático inducido por medicamentos (DHIM) o *drug-induced liver injury (DILI)* se define como elevación de aminotransferasas, aspartato y alanino (AST y ALT respectivamente), de al menos 3 veces su valor basal, secundario al uso de fármacos sin otra causa aparente, y que se normaliza posterior a su suspensión<sup>1</sup>. Puede presentar compromiso del estado general, náuseas, vómitos, dolor abdominal y fiebre<sup>2</sup>. Su aparición puede ser dosis-dependiente o idiosincrática; la mayoría de los casos corresponden a esta última, siendo independientes de la dosis, con tiempo de aparición variable desde una semana hasta tres meses<sup>3</sup>. Puede evolucionar a falla hepática aguda con aparición de encefalopatía, y su presencia se asocia a elevada mortalidad. Se estima que los pacientes con DHIM corresponden al 5,7% de todas las fallas hepáticas agudas<sup>4</sup>.

Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó una incidencia de tuberculosis de 139 casos por 100.000 habitantes para el año 2008<sup>5</sup>. En Chile fue de 13,6 para el mismo año<sup>6</sup>. Los esquemas de tratamiento en Chile corresponden a: tratamiento primario, primario simplificado, secundario y retratamiento<sup>7</sup>. El tratamiento antituberculosis debe ser administrado

por un período de tiempo prolongado de al menos 6 meses para disminuir el riesgo de resistencia bacteriana, y la aparición de DHIM puede provocar su discontinuación<sup>8,9</sup>. Los esquemas antituberculosis incluyen tres drogas potencialmente hepatotóxicas: isoniácida, pirazinamida y rifampicina. Esta última presenta un menor riesgo hepatotóxico que el resto de los fármacos, sin embargo, la combinación entre ellos potencia aún más la aparición de DHIM<sup>2</sup>; por lo anterior, es necesario vigilar el tratamiento a través del monitoreo hepático<sup>2</sup>. En cuanto al manejo del DHIM por tratamiento antituberculosis, según las normas del Ministerio de Salud de Chile, se sugiere la suspensión de pirazinamida y continuar con el resto del esquema<sup>7</sup>. La Sociedad Americana y Británica de Tórax recomiendan la suspensión transitoria de isoniácida, pirazinamida y rifampicina con reinserción paulatina una vez normalizadas las aminotransferasas. Estos esquemas presentan reaparición de DHIM en alrededor de 10%<sup>10</sup>, y actualmente existe evidencia de que no habría diferencias si dicha reinserción se realiza de manera paulatina o simultánea<sup>11</sup>.

No disponemos en Chile de datos actualizados sobre la magnitud de DHIM por tratamiento antituberculosis. El presente estudio pretende cuantificar su frecuencia e identificar factores de riesgo para su aparición.

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Chile.  
<sup>2</sup>Instituto Chileno-Japonés de Enfermedades Digestivas, Hospital San Borja-Arriarán.  
<sup>3</sup>División de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Recibido: 5 de noviembre de 2012  
Aceptado: 15 de mayo de 2013

**Correspondencia a:**  
Dr. Roberto Segovia Melero  
Lo Fontecilla 441,  
Las Condes, Santiago.  
Tel. (+56 2)  
22104000  
E-mail: rcasegovia@gmail.com

## Artículo Original

### Materiales y Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo para describir frecuencia y factores asociados a DHIM por tratamiento antituberculosis. Se revisó la base de datos del Programa de Tratamiento antituberculosis del Servicio de Salud Metropolitano Central de Santiago de Chile, entre los años 2003 y 2008, con una población asignada de alrededor de 600.000 personas, correspondiente al 10% de la Región Metropolitana<sup>12</sup>.

La muestra fue de 1.249 pacientes, obteniendo la siguiente información: variables demográficas (sexo y edad), variables clínicas (tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, coinfección por VIH, tipo de tratamiento, fecha de diagnóstico y fallecimiento), aparición de DHIM, evolución clínica, valores séricos de AST, ALT, gamma glutamil transpeptidasa (GGT), bilirrubina directa e indirecta y fosfatasas alcalinas. DHIM se definió como elevación aminotransferasas, de al menos 3 veces su valor basal, con normalización posterior a la suspensión de pirazinamida.

Método estadístico: validación de base de datos identificando valores faltantes y verificando los datos contradictorios e inexactos con la ficha clínica en caso necesario. Distribución de variables continuas

mediante *test* de Shapiro-Wilk. Se realizó análisis descriptivo calculando mediana y percentiles 25 y 75 para edad y tiempo de aparición. Las variables categóricas fueron descritas utilizando frecuencias absolutas y relativas. Las comparaciones fueron realizadas mediante *test* de Fisher para variables categóricas y *test* de Kruskal-Wallis para variables continuas. Para el cálculo del riesgo relativo de DHIM se utilizó modelo de regresión binomial ajustado por covariables. Análisis estadísticos realizados con *software* STATA 10.1 (StataCorp). Se definió como estadísticamente significativo valor  $p \leq 0,05$ .

### Resultados

La mediana de edad fue de 40 años (percentil 25-75: 28-55), 30,3% correspondía a mujeres y 8% eran portadores de VIH. La localización de tuberculosis fue determinada en 1.242 pacientes, correspondiendo a 26,8% con localización extrapulmonar; dicha ubicación aumentaba en portadores de VIH (41 *versus* 25,6%,  $p = 0,001$ ).

Se registró DHIM en 2,8% ( $n = 35$ ) de los pacientes; con mayor frecuencia en portadores de VIH y presencia de tuberculosis con localización extrapulmonar. El riesgo relativo en el análisis multivariado fue de 3,1 (IC 95%: 1,6-6,1) y 3,5 (1,7-7,2), respectivamente. No hubo diferencias significativas en cuanto a edad, sexo y esquema de tratamiento (Tabla 1).

En 23 pacientes se constató el tiempo de aparición de DHIM: percentiles 25 y 75 correspondieron al día 9 y 43, respectivamente; el 50% de los pacientes lo desarrolló antes del día 23. No se observan diferencias significativas entre tiempo de aparición y otras variables, tales como sexo, edad avanzada, portador de VIH y localización de la tuberculosis.

Fallecieron tres pacientes por falla hepática aguda, lo que corresponde a 8,5% de los pacientes con DHIM y a 0,2% del total (Tabla 2).

Tabla 1. Resultados según presencia de DHIM

Variabes	Total n: 1.249	DHIM n: 35	Valor p
Edad (años) (med; p25 – p75)	40 (28-55)	46,5 (34-64)	0,09
Sexo femenino (sí/no) % (n)	30,3 (378)	40 (14)	0,26
Portador VIH (sí/no) % (n)	8 (100)	25,7 (9)	< 0,01
TBC Extrapulmonar (sí/no) % (n)	26,8 (333)	55,9 (19)	< 0,01
Esquema de tratamiento			
- Primario	73,7 (837)	68,8 (22)	0,37
- Primario simplificado	12,5 (142)	21,9 (7)	
- Secundario	13,4 (152)	9,4 (3)	
- Retratamiento	0,4 (5)	0	

Tabla 2. Pacientes con falla hepática aguda

Características\paciente	1	2	3
Sexo	Masculino	Masculino	Femenino
Edad (años)	26	45	65
Tiempo aparición (días)	35	8	41
VIH	No	Sí	No
Trasplante hepático	No	No	Sí
Diabetes mellitus	No	No	Sí
Hipertensión arterial	No	No	Sí

### Discusión

La incidencia de DHIM por tratamiento antituberculosis en nuestro estudio fue de 2,8%. En la literatura, la incidencia de este efecto adverso presenta una amplia variabilidad, entre 0,6% y 33%, pudiendo estar explicado por el contexto clínico y comorbilidades presentes en diversas poblaciones, esquemas farmacológicos, definiciones de hepatotoxicidad y monitorización<sup>2,13-16</sup>.

Se han descrito múltiples factores de riesgo para el desarrollo de DHIM por tratamiento antituberculosis, entre los cuales se incluye: edad avanzada, consumo de alcohol, tuberculosis extrapulmonar, compromiso

pulmonar radiológico grave, desnutrición proteica, transaminasas elevadas previamente, coinfección por virus hepatitis B o C y virus de inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>2,11,13,15,17-19</sup>. No encontramos asociación entre DHIM con sexo ni edad (valor p marginal), siendo esto último discordante con lo publicado previamente<sup>2,13-15,19</sup>. En nuestra investigación se observó que la mayor parte de los pacientes que desarrollaron DHIM padecían tuberculosis extrapulmonar (88,9%), condición más prevalente en pacientes portadores de VIH. Concordante con la reportado en la literatura, los portadores de VIH presentaron un mayor riesgo de tuberculosis extrapulmonar<sup>19</sup> y DHIM<sup>2,14</sup>, lo cual podría ser explicado parcialmente por la asociación que existe entre ser portador de VIH y daño hepático crónico previo al tratamiento, debido a la mayor prevalencia de consumo de alcohol y coinfección con hepatitis virales que existe en esta población<sup>20</sup>. En portadores de VIH debe considerarse que el uso de antibióticos de la familia de las rifamicinas produce inducción de enzima hepática CYP3A4, la cual acelera el metabolismo de drogas inhibidores de proteasas y no-nucleósidos de la transcriptasa reversa. Este efecto es menor en rifabutina que en rifampicina<sup>21</sup>.

El diagnóstico precoz de DHIM por tratamiento antituberculosis y su rápida modificación reduce la mortalidad de 50% a 10%<sup>22</sup>, levemente superior con el 8,5% obtenido en nuestro trabajo. No existe consenso en la periodicidad de control con perfil hepático durante el tratamiento antituberculosis, sin embargo, se han descrito reacciones adversas graves entre los días 21 y 30<sup>22</sup>. En este estudio se observó aparición de DHIM durante la fase diaria de tratamiento, manifestándose el 50% de ellos antes del día 23.

Como conclusión sugerimos un control más exhaustivo del perfil hepático en pacientes portadores de VIH y tuberculosis extrapulmonar. Para determinar esta periodicidad se necesitan estudios específicos.

Entre las limitaciones del trabajo se evidencia que al ser un estudio de cohorte retrospectivo se produjo

un déficit de información importante. Sería apropiado optimizar el registro de datos del Programa de Tratamiento de Tuberculosis, realizando un sistema de registro completo y unificado nacional, e incorporando nuevas variables relevantes al desarrollo de DHIM. Siendo la tuberculosis una enfermedad aún prevalente en Chile, se podría focalizar la atención de salud en pacientes susceptibles de hepatotoxicidad, aumentando en ellos la frecuencia del monitoreo hepático para su detección precoz.

## Resumen

**Introducción:** El tratamiento antituberculosis incluye drogas hepatotóxicas, estimándose una incidencia de daño hepático inducido por medicamentos (DHIM) entre 0,6 y 33%. Puede ser asintomático, debiendo evaluarse periódicamente con perfil hepático. Se han descrito múltiples factores de riesgo, como mayor edad e infección por VIH, entre otros.

**Objetivo:** Determinar factores asociados al desarrollo de DHIM y letalidad secundaria a tratamiento antituberculosis. **Materiales y Métodos:** Base de datos del Programa de Tratamiento antituberculosis del Servicio de Salud Metropolitano Central de Chile. Se analizaron 1.249 pacientes entre 2003 y 2008. Se determinó frecuencia y tiempo de aparición de DHIM. Se estudiaron posibles factores asociados a hepatotoxicidad mediante regresión binomial. **Resultados:** se diagnosticó DHIM en 2,8% de los pacientes (n = 35), falleciendo 3 de ellos por esta causa (8,5%). Se observó asociación entre DHIM con ser portador de VIH (+) y tuberculosis extrapulmonar (p < 0,01). Aparición de DHIM antes del día 23 en 50% de los casos. **Conclusión:** Sugerimos un control más exhaustivo del perfil hepático en pacientes con factores de riesgo, entre los cuales deben considerarse los portadores de VIH y tuberculosis extrapulmonar.

**Palabras clave:** Tuberculosis, factores de riesgo, DHIM.

## Referencias

- García-Cortés M, Stephens C, Lucena MI, Fernández-Castaner A, Andrade RJ. Causality assessment methods in drug induced liver injury: Strengths and weaknesses. *J Hepatol* 2011; 55: 683-91.
- Yew WW, Leung CC. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Respirology* 2006; 11: 699-707.
- Bjornsson E. Review article: drug-induced liver injury in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 3-13.
- Kumar R, Bhatia V, Khanal S, Sreenivas V, Gupta SD, Panda SK, et al. Antituberculosis therapy-induced acute liver failure: magnitude, profile, prognosis, and predictors of outcome. *Hepatology* 2010; 51: 1665-74.
- Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis. Nota descriptiva OMS N° 104. Washington [citado 22/11/2010]; Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/index.html>. [Consultado el 04 de noviembre de 2012].
- Departamento de Estadísticas e Información en Salud. Enfermedades de Notificación Obligatoria. Ministerio de Salud de Chile. Disponible en: <http://webdeis.minsal.cl/estadisticas-eno/> [Consultado el 04 de noviembre de 2012].
- Gobierno de Chile, Ministerio de Salud, Subsecretaría Salud Pública, División

## Artículo Original

- Prevenición y Control de Enfermedades. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Manual de Organización y Normas Técnicas (2005). Zúñiga M, Valenzuela P, Farga V, Yáñez A, Rojas M, Editores. Ministerio de Salud: 2005.
- 8.- Kasper D. Harrison. Principios de Medicina Interna. 15 ed. México DF: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2005.
- 9.- Senousy BE, Belal SI, Draganov PV. Hepatotoxic effects of therapies for tuberculosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 543-56.
- 10.- Sharma SK, Singla R, Sarda P, Mohan A, Makharia G, Jayaswal A, et al. Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs after development of antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 833-9.
- 11.- Devarbhavi H. Antituberculous drug-induced liver injury: current perspective. *Tropical Gastroenterology* 2011; 32: 167-74.
- 12.- Fondo Nacional de Salud. Estadísticas. [citado 08/10/2010]; Disponible en: <http://www.fonasa.cl/wps/wcm/connect/Internet/SA-General/Informacion+Corporativa/Estadísticas+Institucionales/> [Consultado el 04 de noviembre de 2012].
- 13.- Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 935-52.
- 14.- Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1996; 9: 2026-30.
- 15.- Maddrey WC. Drug-induced hepatotoxicity: 2005. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: S83-9.
- 16.- Dash LA, Comstock GW, Flynn JP. Isoniazid preventive therapy: Retrospect and prospect. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 1039-44.
- 17.- Bozok Cetintas V, Erer OF, Kosova B, Ozdemir I, Topcuoglu N, Aktogu S, et al. Determining the relation between N-acetyltransferase-2 acetylase phenotype and antituberculosis drug induced hepatitis by molecular biologic tests. *Tuberk Toraks* 2008; 56: 81-6.
- 18.- Zayed M. Fenotipo acetilador y su relación con toxicidad hepática de la isoniazida. *Medicina* 2004; 15: 49-52.
- 19.- Singla R, Sharma SK, Mohan A, Makharia G, Sreenivas V, Jha B, et al. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. *Indian J Med Res* 2010; 132: 81-6.
- 20.- Ungo JR, Jones D, Ashkin D, Hollender ES, Bernstein D, Albanese AP, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Care Med* 1998; 157: 1871.
- 21.- Burger DM, Agarwala S, Child M, Been-Tiktak A, Wang Y, Bertz R. Effect of rifampin on steady-state pharmacokinetics of atazanavir with ritonavir volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 333.
- 22.- Gholami K, Kamali E, Hajiabdolbaghi M, Shalviri. G. Evaluación de las reacciones adversas de los antituberculosos en pacientes hospitalizados. *Pharmacy Practice* 2006; 4: 134-8.