Hepatotoxicidad y terapia anti-tuberculosis.

Safety of 3 different reintroduction regimens of anti-tuberculosis drugs after development of antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity.

Sharma SK, Singla R, Sarda P, Mohan A, Makharia G, Jayaswal A, et al. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 833-9.

Introducción. La tuberculosis (TBC) se mantiene como un importante problema de salud pública en países en vías de desarrollo. El efecto adverso que más frecuentemente lleva a la suspensión de la terapia anti TBC es la hepatotoxicidad; sin embargo, no se encuentra disponible evidencia de buena calidad acerca de la mejor forma de retomar la terapia. El presente estudio fue diseñado para comparar diferentes esquemas de re-introducción de fármacos anti TBC.

Metodología. Estudio prospectivo, randomizado, realizado en dos centros de salud de India entre los años 2004 y 2009, en pacientes entre 16 y 65 años de edad, que estando en tratamiento por TBC, presentaron hepatotoxicidad inducida por fármacos (HIF) definida por los siguientes criterios (1, 2 ó 3 más 4 y 5): aumento ≥ 5 veces de GOT y/o GPT sobre el límite superior de la normalidad en una oportunidad, o ≥ 3 veces en 3 oportunidades consecutivas; aumento de la bilirrubinemia a $> 1,5$ mg/dL; cualquier aumento de GOT y/o GPT sobre los valores basales en presencia de anorexia, náuseas, vómitos e ictericia; ausencia de evidencia serológica de hepatitis A, B, C o E; mejoría en las pruebas de función hepática después del retiro de los fármacos anti TBC. Se excluyeron pacientes con evidencia ecográfica de daño hepático crónico, portadores de infección por VIH, alcohólicos, usuarios de otros fármacos potencialmente hepatotóxicos y mujeres embarazadas. El tratamiento, que consiste en isoniazida (HIN), rifampicina (RFP) y pirazinamida (PZ), fue suspendido a los pacientes enrolados y reemplazado por un esquema de etambutol, estreptomina y una quinolona. Luego de la estabilización de los parámetros bioquímicos los pacientes fueron randomizados (mediante números generados computacionalmente y bajo ocultamiento de la secuencia de randomización) a tres grupos de re-introducción de terapia anti TBC: I: re-introducción de HIN, RFP y PZ a dosis plena y en forma simultánea II: re-introducción de RFP a dosis plena desde el día 1, de HIN a dosis plena a partir del día 8 y PZ a dosis plena al día 15; de acuerdo a las guías ATS¹; III: re-introducción de HIN en dosis 100 mg/día a partir del día 1 y dosis máxima el día 4, RFP en dosis 150 mg/día desde el día 8 y dosis máxima al día 11 y PZ en dosis 500 mgs/día al día 15 y máxima dosis al día 18; de acuerdo a las guías BTS². Los investigadores se mantuvieron ciegos a la distribución de los pacientes. Se monitoreó periódicamente pruebas de función hepática desde el inicio del esquema de re-introducción hasta los tres meses de seguimiento. La meta primaria a evaluar fue la recurrencia de la HIF, definida según los criterios ya mencionados.

Resultados. Un total de 175 sujetos cumplieron los criterios de inclusión y fueron randomizados, 58 en el grupo I, 59 en el grupo II y 58 en el grupo III. Las características basales de los pacientes resultaron balanceadas entre los tres grupos. Entre estas características destaca

25,7% de TBC pulmonar, 55,4% de TBC extrapulmonar y 14,3% de TBC miliar o diseminada. Sólo 25 pacientes se encontraban en tratamiento trisemanal de acuerdo a las guías nacionales, el resto se encontraba recibiendo en forma diaria, de acuerdo a lo prescrito por su tratante. El 93,1% de los pacientes presentó sintomatología acompañando al alza de transaminasas, examen que alcanzó un máximo aproximado de 10 veces el valor basal. La mediana de tiempo hasta la normalización de las pruebas de función hepática fue de 18 días. El total de la muestra completó los tres meses de seguimiento, sin observarse violaciones de protocolo. Durante este período, 19 pacientes (10,9%) presentaron recurrencia de la HIF (8 del grupo I, 6 del grupo II y 5 del grupo III, $p = 0,69$), sin observarse mortalidad asociada. Al comparar los pacientes que recurrieron *versus* los que no, sólo la albuminemia basal resultó ser un factor predictor de recurrencia de la HIF. La gravedad del primer episodio de toxicidad no afectó el riesgo de recurrencia.

Discusión. A pesar de que la re-introducción de HIN, RFP y PZ después de toxicidad conlleva el riesgo de morbilidad adicional, su racionalidad radica en que los esquemas sin HIN ni RFP presentan menor eficacia clínica. Por otro lado, es necesaria la pronta re-introducción de una terapia efectiva para disminuir la transmisibilidad en la comunidad. El único otro estudio prospectivo al respecto, realizado en Turquía³, evidenció que la re-introducción simultánea de los fármacos llevó a recurrencia de la HIF en 24%, valor superior al demostrado en este estudio, que los autores indios atribuyen a diferencias étnicas entre las poblaciones, a la exclusión de pacientes alcohólicos y portadores de infección por VIH, y al menor valor de corte utilizado en el estudio turco para definir alza de GOT y GPT. El retomar simultáneamente los tres fármacos tiene la ventaja teórica de acelerar la negativización de las baciloscopias y mejorar el resultado final de formas grave de TBC. El presente estudio no demostró diferencia entre las tres estrategias en términos de seguridad, pero carece del suficiente poder estadístico para demostrar superioridad de una sobre otra.

Comentarios. Durante el año 2009 se registraron 2.117 nuevos casos de TBC en Chile, obteniéndose una tasa de incidencia de 12,5 por 100.000 hbtes. (Fuente: DEIS). Dado que este problema de salud está aún vigente en nuestro medio es importante contar con estudios bien diseñados, como el presente, para abordar los problemas prácticos en el manejo que carecen actualmente de consenso en la literatura. En la población del estudio comentado, la re-introducción simultánea de los tres fármacos no resultó menos segura que la re-introducción gradual (bajo la definición de HIF usada) pero conlleva el inconveniente de no permitir la discriminación del medicamento específico asociado a la toxicidad. Otras consideraciones deben ser tomadas en cuenta, como es la exclusión de pacientes con

alto riesgo de desarrollar hepato-toxicidad, y el tamaño de muestra insuficiente para demostrar la seguridad de los esquemas de re-introducción en el subgrupo de pacientes con hepatotoxicidad grave. Se hacen necesarios estudios adicionales con mayor número de sujetos de modo de establecer umbrales certeros para definir el grado de hepatotoxicidad que justifique la suspensión de tratamiento; y la mejor estrategia para retomarlo.

Referencias

- 1.- Saukkonen J J, Cohn D L, Jasmer R M, Schenker S, Jereb J A, et al on behalf of ATS Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy Subcommittee. An official ATS

statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 935-52.

- 2.- Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom. Thorax 1998; 53: 536-48.
- 3.- Tahaoğlu K, Ataç G, Sevim T, Tärün T, Yazicioğlu O, Horzum G, et al. The management of anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity. Int J Tuberc Lung Dis 2001; 5: 65-9.

Gisela Riedel M.

*Unidad de Infectología,
Hospital Guillermo Grant Benavente
Facultad de Medicina,
Universidad de Concepción.*