



Comisión Honoraria para la  
**Lucha Antituberculosa y  
Enfermedades Prevalentes**

## **PAUTAS PARA LA PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO y TRATAMIENTO DE DILI en PACIENTES con TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO**

Junio 2025

En las diferentes ediciones de las normas y pautas para el manejo de la Tuberculosis por parte del Programa Nacional de Tuberculosis (PNT) y la Unidad de Fármacos (CHLA-EP) se han protocolizado los aspectos referidos a la prevención, diagnóstico y tratamiento de la llamada hepatotoxicidad o lesión hepática inducida por medicamentos antituberculosos.

El término que actualmente se utiliza por su acrónimo en inglés es DILI (Drug-Induced Liver Injury), que define la injuria hepática mediada por fármacos, productos derivados de hierbas y/o suplementos nutricionales.

La presentación clínica de esta entidad varía desde la mera alteración en las pruebas hepáticas a la presencia de síntomas como ictericia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, llegando en algunos casos al cuadro agudo más radical de la hepatología, el fallo hepático fulminante.

La incidencia de DILI por fármacos antituberculosos publicada es variada (4-38%), dependiendo de las poblaciones y etnias estudiadas, las definiciones que se utilicen y de las fuentes de datos disponibles para los estudios. Se debe tener en cuenta que la farmacovigilancia tiene un nivel de cumplimiento variable en los diferentes países, lo que dificulta la obtención de datos fiables de reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA). Este hecho deriva en la falta de conocimiento de la incidencia real de reacciones adversas hepáticas en general y de DILI específicamente en las diferentes poblaciones.

Las repercusiones de la aparición de una RAFA sobre el tratamiento antituberculoso son conocidas e implica la interrupción, prolongación o abandono del mismo, hospitalización o desarrollo de resistencia a fármacos.

Recientemente se ha comunicado por parte del PNT y la CHLA-EP, los resultados de un estudio nacional sobre RAFA que muestra una incidencia anual de 7% (IC 95% 6,0 - 8,4), siendo las reacciones hepáticas las más frecuentes (71%), con una entidad moderada en más del 80% de los casos, lo que determinaba suspensiones o modificaciones del esquema primario de tratamiento de la Tuberculosis. En este mismo estudio, se identificaron como variables predictoras de RAFA, el sexo femenino, la edad mayor a 50 años, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el tratamiento con fármacos inmunosupresores.

Las pautas actuales para el manejo de DILI se han elaborado a partir de la revisión de las pautas anteriores, actualización de la temática de toxicidad por fármacos antituberculosos y el análisis de casos de Tuberculosis con DILI que se han presentado en los últimos años.

## 1. Valoración de riesgo de DILI previo al inicio del tratamiento antituberculoso.

### 1.1 Clínica: Identificar factores de riesgo para DILI (cuadro 1)

- a) Factores asociados al paciente y sus comorbilidades: edad, sexo, etnia, estado nutricional, infección por VIH, consumo de alcohol.
- b) Presencia de enfermedad hepática previa de cualquier etiología. Las principales en nuestro país en orden decreciente son: enfermedad hepática asociada a hígado graso (MASLD), consumo de alcohol, infección por virus hepatotropos (VHB, VHC).
- c) Consumo en concomitancia de fármacos que pudiesen disminuir el umbral o con potencial intrínseco para el desarrollo de DILI (cuadro 2).

### 1.2 Paraclínica: Pruebas Hepáticas

En todos los pacientes que van a iniciar tratamiento antituberculoso se debe solicitar funcional y enzimograma hepático:

- a) Alanina aminotransferasa (ALT)
  - Aspartato aminotransferasa (AST)
  - Bilirrubina Total (BT)
  - Fosfatasa alcalina (FA)
- b) Si el paciente tiene antecedentes de enfermedad hepática y/o el funcional y enzimograma hepático está alterado se debe solicitar:  
Crisis: INR y/o tiempo protrombina

## CONDUCTA:

En caso de constatarse que el paciente tiene antecedentes de enfermedad hepática y/o los estudios paraclínicos realizados son patológicos:

- Consultar con equipo de referencia de la CHLA-EP.
- Valorar la necesidad de consulta con especialista (hepatólogo).
- Realizar: ecografía de abdomen, serología de hepatitis viral B y C.

### Cuadro 1. Factores de riesgo para DILI

Factores del fármaco	Factores del huésped	Comorbilidades
Elevada lipofilidad	Edad	Estado nutricional Enfermedades autoinmunes
Desarrollo de metabolitos reactivos	Sexo	Enfermedad Hepática asociada a Hígado Graso (MASLD)
Afinidad mitocondrial	Genética / Raza Embarazo	Hepatitis B/C - VIH TARV
Concomitancia con otras drogas de potencial DILI	Microbiota	Hepatopatía crónica Consumo excesivo de OH

Adaptado de EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. (3)

## 2. Seguimiento de la función hepática durante el tratamiento antituberculoso

### 2.1 Clínica: interrogatorio dirigido y sistematizado sobre síntomas sugestivos de enfermedad hepática:

- Náuseas, vómitos
- Dolor abdominal
- Elementos del síndrome pigmentario (ictericia, coluria, acolia)
- Prurito

Interrogar sobre incorporación de nuevos fármacos (ya sea de forma temporal o indeterminada en el tiempo), y/o de hierbas o derivados de herboristería, así como del consumo de alcohol.

### 2.2 Paraclínica:

- Funcional y enzimograma hepático inicial normal:
  - Repetir a los 15 días de iniciado el tratamiento, a los 30 días y luego en forma mensual hasta finalizar el tratamiento.
- Funcional y enzimograma hepático inicial alterado, pero sin contraindicaciones para el inicio del tratamiento
  - Seguimiento clínico estrecho
  - Valoración conjunta con especialista (hepatología)

La frecuencia del control clínico y paraclínico dependerá de las alteraciones encontradas.

El seguimiento propuesto para prevención y manejo de DILI es aplicable a pacientes con una edad mayor a 14 años.

## Cuadro 2. Medicamentos y sustancias de uso habitual potencialmente causantes de DILI

Anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs): ibuprofeno, diclofenac, naproxeno, meloxicam
Terapia anti-retroviral (TARV)
Azoles (voriconazol, fluconazol, itroconazol, ketoconazol)
Metotrexate
Estatinas (Atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina)
Amiodarona
Psicotrópicos: clorpromazina, risperidona, imipramina, sertralina,
Antiepilépticos: comitoina, ácido valproico, carbamacepina
Ciproterona
Antibióticos: nitrofurantoína, amoxicilina – clavulánico, eritromicina, tetraciclina, sulfamidas, macrólidos, ciprofloxacina,
Esteroides y sus inhibidores: Esteroides anabólicos, tamoxifeno
Herboristería: isoflavona de soya, extracto de Kava, passiflora, té verde, valeriana, palma imperial, ruda macho.
Suplementos alimentarios
Alimentación parenteral total

Por mayor información consultar:

- <https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge-base-ltkb/drug-induced-liver-injury-severity-and-toxicity-dilist-dataset>
- <http://www.livertox.nih.gov/>

## 3. Diagnóstico de DILI asociado al tratamiento antituberculoso

### 3.1 Diagnóstico de DILI.

El diagnóstico de DILI se realiza en base a las alteraciones de las pruebas hepáticas y de la crisis sanguínea.

La presencia de síntomas y/o signos clínicos sugestivos de afección hepato-biliar (náuseas, vómitos, dolor abdominal, síndrome pigmentario) determina cambios en la conducta y seguimiento de la función hepática durante el tratamiento.

- ALT o AST igual o mayor a 5 veces al límite superior normal (LSN)
- BT igual o mayor a 2 mg/dl más cualquier aumento de ALT, AST o FA
- T. Protrombina menor a 50% o INR > 1.5 + cualquier aumento de ALT/AST/FA
- F. Alcalina mayor de 2 veces el LSN en 2 muestras consecutivas separadas por 48 horas

### 3.2 De identificarse DILI se debe catalogar la severidad:

- Leve- DILI por ALT y/o FA (BT normal)
- Moderada- DILI por ALT y/o FA + BT mayor a 2 veces el LSN o presencia de síntomas
- Grave- elementos de DILI moderada + INR mayor a 1.5 / ascitis o Encefalopatía Portal Sistémica
- Mortal o Trasplante

### 3.3 Reconocer el patrón de lesión que permitirá tener una orientación al fármaco responsable y guiará la conducta a seguir (cuadro 3).

$$R = \frac{\text{ALT del paciente/Límite superior normal de ALT}}{\text{FA del paciente/Límite superior normal de FA}}$$

- -Patrón hepatocelular:  $R \geq 5$
- -Patrón mixto:  $R > 2 < 5$
- -Patrón colestático:  $R \leq 2$

**Cuadro 3. Potencial toxicidad hepáticas de fármacos antituberculosos**

	<b>Isoniacida</b>	<b>Rifampicina</b>	<b>Pirazinamida</b>
<b>Potencial toxicidad</b>	A	A	A
<b>Patrón de lesión más frecuente</b>	Hepatocelular - Aumento transitorio de enzimas - HEPATITIS FULMINANTE	Hepatocelular, Colestático, Mixto. Puede asociar aumento de BT	Hepatocelular
<b>Latencia</b>	Desde semana 2 y durante todo el tratamiento	Desde semana 1 a semana 6 de tratamiento	Luego de 4 a 8 semanas
<b>Mecanismo por el que genera daño celular</b>	Acetiladores lentos CYP 2E1	Metabolitos tóxicos derivados de procesamiento enzimático	Metabolitos tóxicos derivados de procesamiento enzimático
<b>Fenómenos Acompañantes</b>	- Hipersensibilidad, fiebre, hipereosinofilia -ANA positivo	Poco frecuente -Fiebre, Eosinofilia -ANA positivo	Poco frecuente -Fiebre, Eosinofilia -ANA positivo
<b>Factores de riesgo para DILI</b>	Edad, desnutrición, hepatopatía previa, sexo femenino, predisposición genética	Concomitancia con fármacos que compartan enzimas	Edad, polifarmacia, enzimas

## 4. Conducta a seguir frente al diagnóstico de DILI durante tratamiento antituberculoso.

Frente a la sospecha de DILI la primera medida es suspender el tratamiento antituberculoso.

Se realizará:

- 1) Valoración clínica y de las pruebas hepáticas
- 2) Descartar otras potenciales causas de las alteraciones halladas
- 3) Valoración de la Tuberculosis en cuanto a la extensión y gravedad de la infección, comorbilidades y del tratamiento en curso (fase de tratamiento, supervisión de dosis, y dosis administrar/rango kg peso).

A fines de pautar las conductas a seguir, se distinguen las siguientes situaciones:

### DILI LEVE

- a) en paciente con Tuberculosis, que de acuerdo a valoración del médico se puede diferir el inicio del tratamiento: suspensión completa del tratamiento antituberculoso, se espera 7 a 14 días y se comienza la reintroducción en forma progresiva de los fármacos, isoniacida o rifampicina de acuerdo al patrón lesional orientador del fármaco responsable, siempre y cuando el hepatograma de control muestre una mejoría con descenso de la bilirrubia y/o las enzimas previamente alteradas. (cuadro 3).

- 1) Patrón hepatocelular o mixto:

Rifampicina: dosis inicial- 150 mg/día y se aumenta la dosis cada 3 a 5 días hasta llegar a la dosis total (600 mg/día). Previo a cada ascenso de dosis de rifampicina y a la reintroducción de la isoniacida se debe contar con un hepatograma normal o con alteraciones de ALT/AST que no supere 2 veces el LSN y BT menor 1.5 mg/dl.

## 2) Patrón colestático:

Isoniacida: dosis inicial -100 mg/ día y se aumenta cada 3 a 5 días hasta llegar a la dosis total (300 mg/d). Previo a cada ascenso de dosis de isoniacida y a la reintroducción de la rifampicina se debe contar con un hepatograma sin alteraciones significativas.

Una vez introducidas rifampicina e isoniacida se reintroduce la Pirazinamida: 400 mg/día inicial y con ascensos de 400 mg cada 3 a 5 días hasta dosis total. Por último, se introduce el etambutol a las dosis totales indicadas en las pautas nacionales de tratamiento.

- b) en paciente con Tuberculosis que de acuerdo a valoración del médico NO es posible diferir el inicio del tratamiento: se inicia tratamiento con fármacos sin potencial hepatotóxico y a los 7 a 14 días se comienza la reintroducción en forma progresiva de los fármacos del esquema primario siempre y cuando el hepatograma de control muestre una mejoría con descenso de la bilirrubia y/o las enzimas previamente alteradas. Se agrega Isoniacida o Rifampicina, de acuerdo al patrón lesional sugestivo del fármaco responsable (ratio). El esquema terapéutico a utilizar se definirá con el Programa Nacional de Tuberculosis (PNT) -CHLA EP.

## **DILI MODERADA**

Se realiza la suspensión completa del tratamiento antituberculoso y se inicia tratamiento con fármacos sin potencial hepatotóxico, en forma independiente de la severidad de la Tuberculosis.

A los 7 a 14 días de acuerdo al hepatograma y TP/INR se comienza la reintroducción en forma progresiva de los fármacos, isoniacida o rifampicina de acuerdo al patrón lesional sugestivo del fármaco responsable (ratio) y NO se reintroduce la Pirazinamida siempre y cuando el hepatograma de control muestre una mejoría con descenso de la bilirrubia y/o las enzimas previamente alteradas. Por último, se introduce el etambutol a las dosis totales indicadas en las pautas nacionales de tratamiento.

El objetivo a seguir será siempre la reintroducción de isoniacida y principalmente rifampicina. En caso de no lograrse, por reaparición de reacciones hepáticas adversas, el Médico Supervisor de la CHLA EP evaluará el esquema de tratamiento a seguir. En los casos de DILI moderada, se recomienda en lo posible el manejo en conjunto con Médico Hepatólogo.

## **DILI GRAVE**

Se suspende en forma definitiva el tratamiento antituberculoso primario y se inicia tratamiento con fármacos sin potencial hepatotóxico. El manejo de la Tuberculosis se realizará en conjunto con PNT- CHLA EP y Médico Hepatólogo. Se deberá utilizar un esquema alternativo de tratamiento antituberculoso que se elaborará en forma individual, para cada paciente, teniendo en cuenta la forma de Tuberculosis, la fase del tratamiento, evolución bacteriológica, eventuales reacciones adversas de los fármacos alternativos.

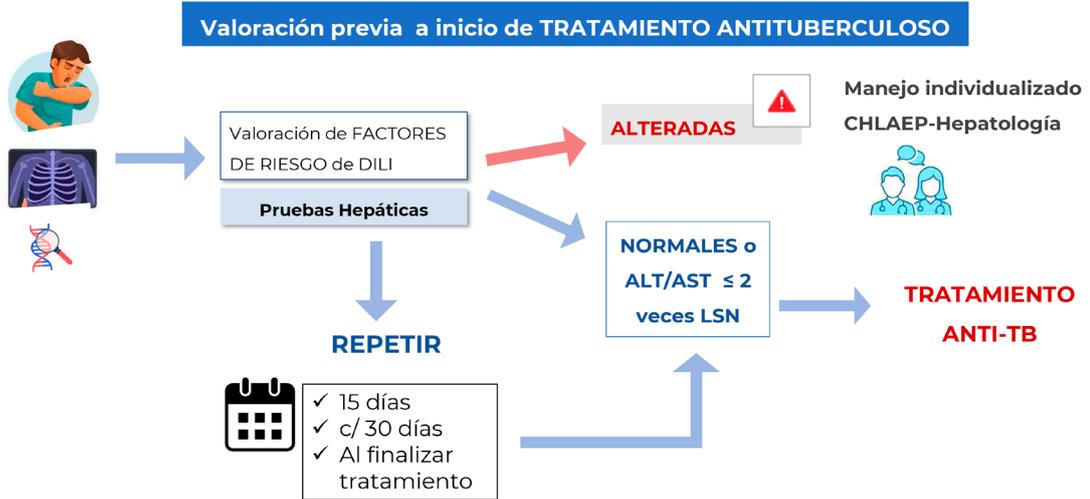
## BIBLIOGRAFÍA

1. Guía Nacional para el Manejo de la Tuberculosis, CHLAEP, MSP-UdelaR, Uruguay, 2016.
  2. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
  3. European Association for the Study of the Liver (EASL); Clinical Practice Guideline Panel: Chair: Panel members; EASL Governing Board representative: EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019 Jun;70(6):1222-1261. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
  4. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. Fontana R, Liou I, Reuben A, Suzuki A, Fiel MI, Lee W, et al. *Hepatology* 2023 Feb;77(3):1036–1065. doi: 10.1002/hep.32689.
  5. Singh A, Prasad R, Balasubramanian V, Gupta N, Gupta P. Prevalence of adverse drug reaction with first-line drugs among patients treated for pulmonary tuberculosis. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2015; 3: S80–S90. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2015.10.005>.
  6. Aguayo M, Rodríguez JC, Hígado y terapia antituberculosa. *Rev Chil Enf Respir* 2011; 27: 53-57.
  7. Tirapegui F, Peña C. Factores de riesgo asociados a reacción adversa hepática por fármacos de primera línea contra *Mycobacterium tuberculosis*. *Rev Chil Enferm Respir* 2018; 34: 62-69
  8. Saukkonen J, Cohn D, Jasmer R et al. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy *Am J Respir Crit Care Med* Vol 174. pp 935–952, 2006
  9. Devarbhavi H. Antituberculous drug-induced liver injury: current Perspective *Tropical Gastroenterology* 2011;32(3):167–174
  10. Montané E, Santasmases J. Reacciones adversas a medicamentos. *Medicina clínica*. 2020. Vol. 154. Núm. 5. p 178-184
  11. Singh A, Prasad R, Balasubramanian V, Gupta N, Gupta P. Prevalence of adverse drug reaction with first-line drugs among patients treated for pulmonary tuberculosis. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2015; 3: S80–S90. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2015.10.005>
  12. Sharifzadeh M, Rasoulinejad M, Valipour F, Nouraei M, Vaziri S. Evaluation of patient-related factors associated with causality, preventability, predictability and severity of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. *Pharmacol Res*. 2005 Apr; 51(4):353-8. doi: 10.1016/j.phrs.2004.10.009. PMID: 15683749
  13. -Huang D, Peng J, Lei L, Chen Y, Zhu Z, Cai Q, Deng Y, Chen J. Time of Liver Function Abnormal Identification on Prediction of the Risk of Anti-tuberculosis-induced Liver Injury. *J Clin Transl Hepatol*. 2023 Apr 28;11(2):425-432. doi: 10.14218/JCTH.2022.00077. Epub 2022 May 20. PMID:36643044; PMCID: PMC9817055
  14. Castro AT, Mendes M, Freitas S, Roxo PC. Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line antituberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years. *Rev Port Pneumol* (2006). 2015 May-Jun;21(3):144-50. doi: 10.1016/j.rppnen.2014.08.004. Epub 2015 Mar 7. PMID: 25926250.
- ANEXO 1. Valoración de riesgo de DILI y estudios de control durante el tratamiento antituberculoso

# ANEXOS

## ANEXO 1. Valoración de riesgo de DILI y estudios de control durante el tratamiento antituberculoso

Jornada de **Actualización en Tuberculosis**



[www.chlaep.org.uy](http://www.chlaep.org.uy)

## ANEXO 2. Diagnóstico de DILI

Jornada de **Actualización en Tuberculosis**



### Diagnóstico de DILI

- ✓ **AST o ALT**  $\geq$  5 veces al límite superior normal (LSN)
- ✓ **BT**  $\geq$  2 mg/dl más cualquier aumento de ALT, AST o FA
- ✓ **FA**  $>$  2 veces del valor pre-tratamiento (2 muestras consecutivas/48 hs)
- ✓ **T. Protrombina**  $<$  50% y/o **INR**  $>$  1.5 + cualquier aumento de ALT/AST/FA

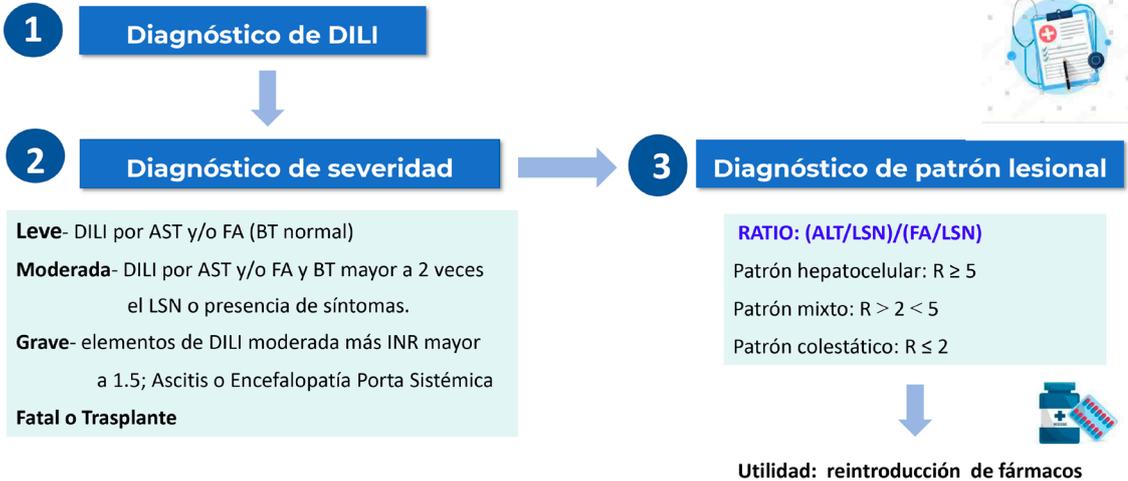
AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury

### Síntomas sugestivos de DILI

- ✓ vómitos, dolor abdominal
- ✓ Ictericia, coluria, prurito
- ✓ astenia, artromialgias
- ✓ elementos de Encefalopatía (alteración de conciencia, flapping, etc)

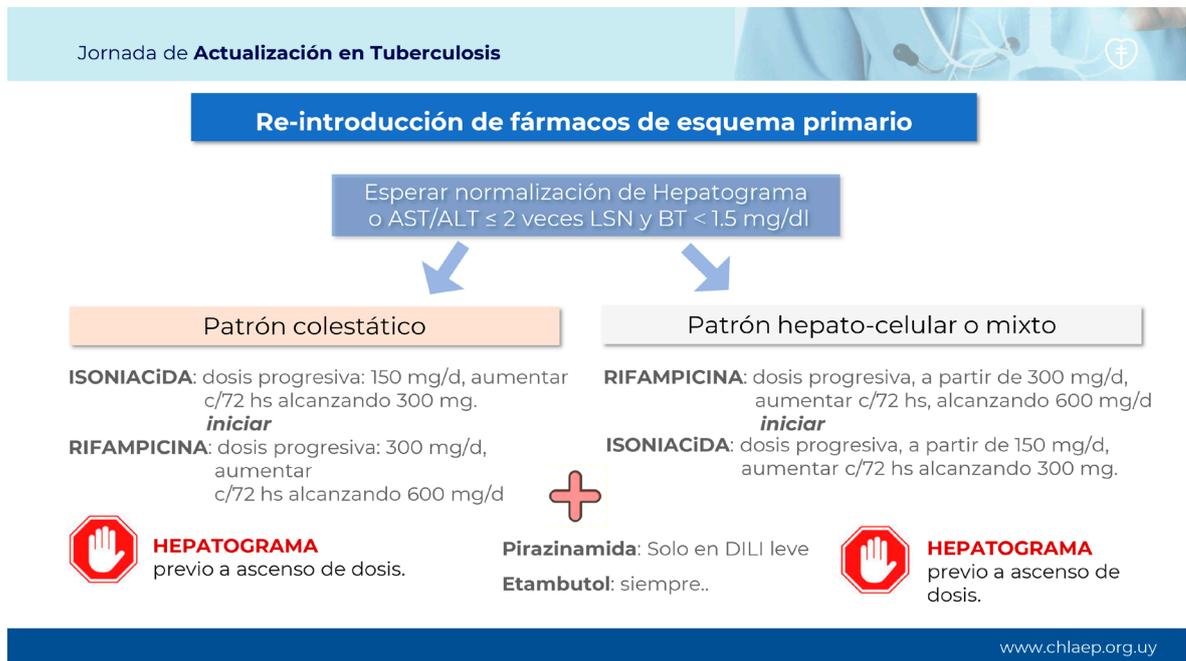
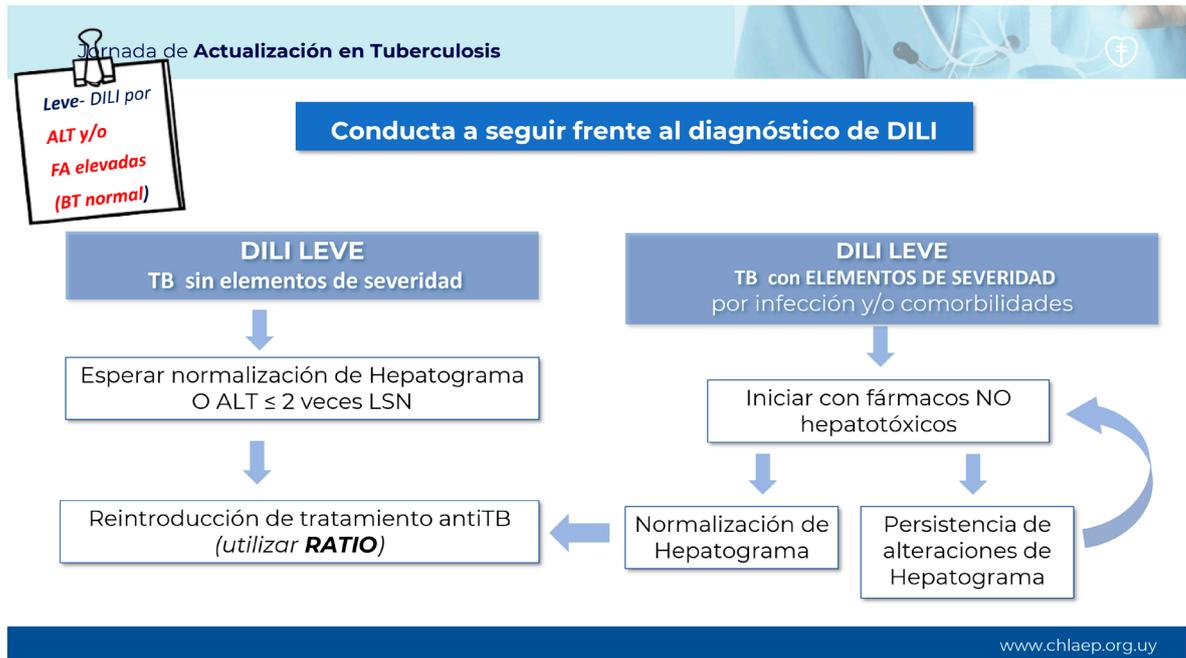
[www.chlaep.org.uy](http://www.chlaep.org.uy)

Jornada de **Actualización en Tuberculosis**



[www.chlaep.org.uy](http://www.chlaep.org.uy)

### ANEXO 3. Conductas a seguir frente al diagnóstico de DILI durante el tratamiento antituberculoso



Moderada- **ALT**  
y/o **FA elevadas**  
y **BT > 2 veces**  
o **presencia de**  
**síntomas.**

### DILI MODERADA

Tratamiento antiTB: fármacos NO hepatotóxicos

Esperar normalización de Hepatograma  
o ALT  $\leq$  2 veces LSN y BT < 1.5 mg/dl



Médico tratante,  
Médico CHLAEP,  
Médico Hepatólogo



Reintroducción de tratamiento antiBK  
**(utilizar R) SIN PIRAZINAMIDA**

Continuar con fármacos NO hepatotóxicos



Reintroducir los fármacos del esquema primario, en particular la RIFAMPICINA

DILI moderada  
más **INR > a 1.5;**  
**ascitis/ Encefalopatía**

### DILI GRAVE



Suspensión DEFINITIVA del tratamiento antiBK primario.



Tratamiento basado en un esquema que asocie fármacos bactericidas y esterilizantes sin potencial hepatotóxico.

- Fluoroquinolonas
- Linezolid
- Meropenem
- Aminoglucósidos
- Bedaquilina
- Etambutol
- Ciclofazimine
- Cicloserina



Manejo médico especializado: médico internista-intensivista-Hepatólogo con prioridad en el tratamiento del daño hepático, asegurando un tratamiento antiTB efectivo.