

Evaluación hepática y renal en pacientes que recibieron conjuntamente zinc y tratamiento antituberculosis acortado

Hepatic and renal evaluation in patients that received jointly zinc and antituberculosis shortened treatment

Aleida Verduquez-Orellana^{1,a}, Miguel Guzmán-Rivero^{1,a}, Ernesto Rojas^{1,b}, Esther Choque Martínez^{2,a}.

Resumen

La terapia de la tuberculosis con el esquema 2RHZE/4HE comprende la administración durante seis meses de rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol, de las cuales las tres primeras son potencialmente hepatotóxicas y excepcionalmente nefrotóxicas. La tuberculosis produce depleción de la concentración de zinc lo que incrementa la susceptibilidad a la cronicidad de la infección. **Objetivo:** evaluar el efecto de la administración conjunta de zinc y la terapia 2RHZE/4HE sobre la función hepática y renal en pacientes con tuberculosis pulmonar. **Métodos:** estudio descriptivo de tipo caso control, doble ciego aleatorizado con 22 pacientes con tuberculosis pulmonar en terapia farmacológica y 22 controles sanos reclutados en los centros de salud Sebastián pagador y Alalay. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos a los que se les administró zinc (45mg/día) o placebo durante tres meses. En todos los pacientes se tomó muestras de sangre antes y después de la intervención para medir pruebas de función renal y hepática. En los sujetos control la muestra de sangre se tomó al inicio del estudio para realizar las mismas determinaciones. **Resultados:** no se encontró diferencias en la concentración de marcadores específicos de daño hepático o renal. **Conclusiones:** la adición de un suplemento diario de 45mgr de zinc a la terapia 2RHZE/4HE no produjo daño renal ni hepático en las personas evaluadas.

Palabras claves: función hepática y renal, tuberculosis pulmonar, zinc, suplemento nutricional.

Abstract

Tuberculosis therapy with the 2RHZE / 4HE scheme comprises the administration for six months of rifampin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol, of which the first three are potentially hepatotoxic and exceptionally nephrotoxic. Tuberculosis produces depletion of the zinc concentration which increases the susceptibility to chronicity of the infection. **Objective:** to evaluate the effect of co-administration of zinc and 2RHZE / 4HE therapy on hepatic and renal function in patients with pulmonary tuberculosis. **Methods:** a, descriptive case-control, randomized double-blind study. 22 patients with pulmonary tuberculosis receiving pharmacological therapy and 22 healthy controls recruited in the health centers Sebastián Pagador and Alalay. The patients were randomly divided into two groups. Who were given zinc (45mg / day) or placebo for three months. All patients were blood sampling before and after intervention to measure hepatic and renal functional tests. For the control subjects were blood sampling before the study to do the same test. **Results:** no deference was found in the concentration of specific markers of hepatic or renal damage. **Conclusions:** the addition of a daily supplement of 45 mg of zinc to 2RHZE/4HE therapy did not cause hepatic, neither renal damage in the people evaluated.

Keywords: hepatic and renal function, pulmonary tuberculosis, zinc, nutritional supplement

Actualmente la terapia empleada para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en Bolivia, y otros países, comprende la administración de cuatro antimicrobianos durante seis meses¹, tres de los cuales (rifampicina, isoniazida y pirazinamida) han demostrado ser potencialmente hepatotóxicos² con una incidencia de hepatotoxicidad variable entre 2-28%³, clasificadas como hepatotoxicidad leve y moderada según la clasificación de hepatotoxicidad de la OMS⁴.

La nefrotoxicidad de estas drogas, en cambio, es inusual y representa un 0,1% de casos en el tratamiento antituberculoso descritos como estudio de caso con diferentes grados de afectación⁵⁻⁹. La tuberculosis, entre otros efectos negativos sobre el estado nutricional de los sujetos, produce la depleción de la concentración de zinc y otros micronutrientes como resultado de los cambios metabólicos en respuesta a la infección^{10,11}. En la tuberculosis es habitual que el estado

nutricional general este comprometido^{12,13}. Al presente, se desconoce de estudios previos en Bolivia sobre los posibles efectos hepáticos y nefrotóxicos de la administración conjunta de las drogas del esquema acortado (2RHZE/4HE) con gluconato de zinc como suplemento nutricional, aun cuando la administración oral de zinc por largos períodos de tiempo y que exceden la cantidad diaria recomendada (RDA, recommended dietary allowance) genera efectos tóxicos¹⁴⁻¹⁷, por lo que el objetivo de este estudio fue evaluar las funciones renal y hepática de pacientes con tuberculosis pulmonar a los que se les administró la terapia antituberculosa esquema 2RHZE/4HE conjuntamente con gluconato de zinc como suplemento nutricional.

Material y métodos

Se condujo un estudio descriptivo, cuantitativo, aleatorizado, de tipo caso control. El estudio fue un estudio piloto, toda vez que se trabajó con un número pequeño de participantes, tanto en el grupo de pacientes como de controles. El estudio se llevó a cabo en los centros de salud Sebastián Pagador y Alalay de la ciudad de Cochabamba en el período enero a diciembre de 2012.

Fueron contactados 40 pacientes con diagnóstico de

¹Centro Universitario de Medicina Tropical, Facultad de Medicina UMSS

²Servicio de Laboratorio de Tuberculosis, Hospital Central Ivirgarzama

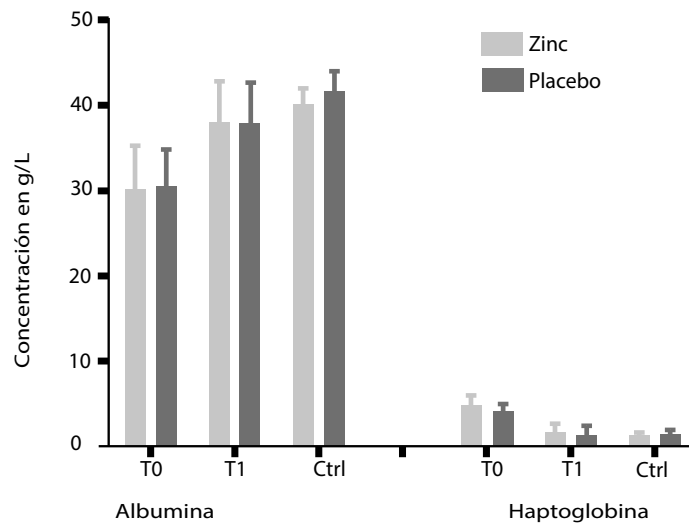
³Bioquímica – Farmacéutica. ⁴Médico Especialista en Medicina Tropical.

⁵Correspondencia a: Aleida Verduquez-Orellana

Correo electrónico: aleidav_15@hotmail.com

Recibido el 26 de noviembre de 2018. Aceptado el 04 de febrero de 2019

Figura 1. Concentración plasmática de Albumina y Haptoglobina antes (T0) y después (T1) de la intervención nutricional y grupo control (Ctrl). Datos presentados como promedio (SD). Test de Wilcoxon $p < 0.05$



Fuente: Elaboración propia.

tuberculosis pulmonar por baciloscopia seriada de tres muestras¹⁸. De este total, se incluyeron 22 pacientes con tuberculosis pulmonar activa en su primer episodio. Se consideraron criterios de exclusión la presencia de coinfección por HIV, tuberculosis extra pulmonar, embarazo, lactancia, uso de suplementos nutricionales, diabetes, insuficiencia renal crónica y disfunción hepática. Así mismo se seleccionó 22 sujetos control de acuerdo con la edad y sexo de los pacientes. Los sujetos control al momento del reclutamiento, no presentaban signos clínicos de tuberculosis y eran residentes de la misma área que los pacientes. Tanto los pacientes como los controles firmaron un consentimiento escrito de aceptación de participación en el estudio.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: Grupo 1: pacientes que recibieron zinc junto con la terapia antituberculosa. Grupo 2: pacientes que recibieron placebo junto con la terapia antituberculosa. Tanto el zinc como el placebo se administraron en capsulas, una por día durante tres meses de manera doble ciego. Cada cápsula de zinc contenía 315 mg de gluconato de zinc, equivalente a 45 mg de Zinc elemental, y cada cápsula de placebo contenía 315 mg de almidón de maíz. El tratamiento antituberculosis empleado fue el esquema 2RHZE/4HE (dos meses isoniazida 5 mg/kg/día; rifampicina 10 mg/Kg/día, pirazinamida 25 mg/Kg/día; etambutol 15 mg/Kg/día, seguido de cuatro meses de isoniazida y rifampicina a las mismas dosis). Se tomó muestras de sangre a todos los pacientes y controles. En el caso de los pacientes se realizó la toma de muestra en dos momentos; antes del inicio del tratamiento e intervención nutricional (T0) y al final de los tres meses de la intervención nutricional (T1). En los sujetos control solo se tomó una muestra de sangre al inicio del estudio. En todos los casos las muestras fueron colectadas con un ayuno de 12 horas. Las muestras

fueron centrifugadas inmediatamente durante 10 minutos a 3 500 rpm para la separación de suero el mismo que fue alicutado y almacenado a -80°C hasta su procesamiento. Se determinaron los parámetros bioquímicos relacionados con el funcionamiento renal y hepático en los laboratorios del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBISMED). Para el análisis estadístico se utilizó las pruebas no paramétricas test de Wilcoxon y Mann Withney para el análisis de variables cuantitativas continuas en el software SPSS 22.

Se consideró como nivel de significancia estadística $p < 0,05$ en todos los casos.

Resultados

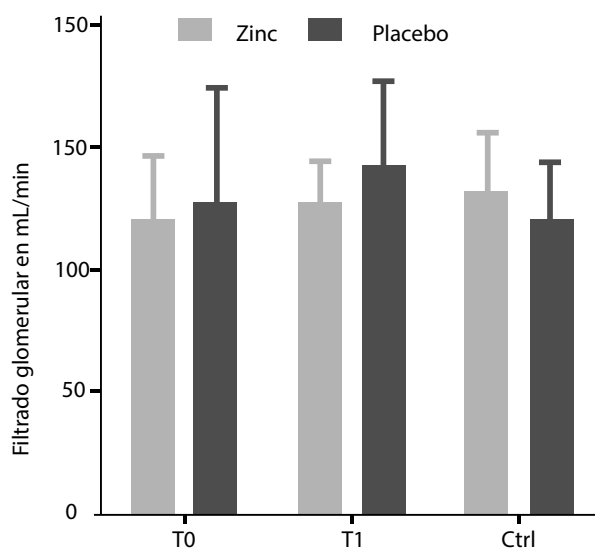
Ingresaron al estudio 44 sujetos, 22 eran pacientes con tuberculosis pulmonar activa que recibirían el esquema de tratamiento 2RHZE/4HE y 22 eran sujetos sin evidencias clínicas de tuberculosis al momento de la captación de voluntarios para el estudio por lo que actuaron como grupo control. La distribución de pacientes según sexo se presenta en la Tabla 1 donde se refleja que un porcentaje pequeño eran mujeres. La distribución de los sujetos control es la misma ya que fueron pareados según edad y sexo.

La comparación de la concentración plasmática de marcadores de función hepática (Figura 1), antes y después de la intervención mostraron diferencias estadísticamente significativas para los marcadores albumina y haptoglobina.

Tabla 1. Distribución de pacientes con tuberculosis pulmonar

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	17	77,0
Femenino	5	23,0
Total	22	100,0

Figura 2. Filtrado glomerular antes (T0) y después (T1) de la intervención nutricional y grupo control (Ctrl). Datos presentados como promedio (SD). Test de Wilcoxon $p < 0.05$



Fuente: Elaboración propia.

Grupo 1 (zinc): test de Wilcoxon, $p=0,009$ y $p=0,015$ respectivamente. Grupo 2 (placebo): test de Wilcoxon, $p=0,005$ y $p=0,005$ respectivamente.

La comparación realizada entre los valores obtenidos al final de la intervención (T1) y los controles (Tabla 2) mostró diferencias en cuanto a la concentración plasmática de bilirrubina total en ambos grupos de pacientes [test de Wilcoxon, Grupo 1 (zinc): $p=0,007$; Grupo 2 (placebo): $p=0,005$].

Respecto a las concentraciones plasmáticas de marcadores bioquímicos de la función renal antes (T0) y después (T1) de la intervención nutricional, (Figura 2) se encontró diferencias estadísticamente significativas en el filtrado glomerular únicamente en el grupo de pacientes que

recibió el placebo junto con la terapia antituberculosa (test de Wilcoxon, $p=0,037$).

La comparación entre el grupo control y los pacientes al final de la intervención (T1), mostró diferencias en cuanto a la concentración plasmática de creatinina en ambos grupos de estudio (zinc y placebo), así como también hubo diferencias en la concentración de fosfatos entre controles y pacientes en el grupo que recibió el suplemento de zinc (test de Wilcoxon, $p < 0,05$ en todos los casos), (Tabla 3).

La comparación entre pacientes y controles que recibieron el suplemento de zinc vs los que recibieron placebo, no muestra diferencias en cuanto a las concentraciones plasmáticas de los marcadores de la función hepática y renal (Mann Withney test $p > 0,05$ en todos los casos).

Tabla 2. Comparación antes (T0) y después (T1) de la intervención nutricional de marcadores de función hepática. Datos presentados como promedio y Desviación estándar

Parámetros	Grupo Zinc (n=11)		Control (n=22)	p values Wilcoxon	
	T0	T1		T1-T0	C-T1
Fosfatasa Alcalina (ukat/L)	1.86 (1.7)	1.54 (0.4)	1.28 (0.2)	0.799	0.152
ASAT (ukat/L)	0.84 (0.4)	0.70(0.1)	0.72(0.5)	0.333	0.612
Bilirrubina Total (umol/L)	4.10 (2.2)	2.90 (0.7)	7.40 (3.6)	0.087	0.007
Gamaglutamil transferasa (ukat/L)	1.02 (0.7)	0.81 (0.4)	0.69 (0.5)	0.192	0.799
Grupo Placebo (n=11)					
Fosfatasa Alcalina (ukat/L)	1.85 (0.7)	1.57 (0.4)	1.46 (0.5)	0.575	0.575
ASAT (ukat/L)	0.85 (0.5)	0.74 (0.4)	0.51 (0.1)	0.263	0.173
Bilirrubina Total (umol/L)	5.60 (1.7)	3.30 (0.9)	9.20 (3.7)	0.004	0.005
Gamaglutamil transferasa (ukat/L)	1.15 (1.1)	0.79 (0.4)	0.97 (0.8)	0.635	0.953

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 3. Comparación antes (T0) y después (T1) de la intervención nutricional de marcadores bioquímicos de la función renal. Datos presentados como promedio y Desviación estándar.

Parámetros	Grupo Zinc (n=11)		Control (n=22)	p values Wilcoxon	
	T0	T1		T1-T0	C-T1
Creatinina (umol/L)	65,40 (10,0)	65,70 (8,4)	75,10 (13,8)	0,838	0,047
Fosfatos (mmol/L)	1,23 (0,2)	1,31 (0,1)	1,03 (0,2)	0,086	0,008
Uratos (umol/L)	253,50 (83,4)	282,80 (60,5)	332,50 (131,8)	0,203	0,285
	Grupo Placebo (n=11)				
Creatinina (umol/L)	64,40 (15,2)	57,90 (10,7)	79,80 (12,8)	0,066	0,005
Fosfatos (mmol/L)	1,2550 (0,2)	1,26 (0,2)	1,05 (0,2)	0,919	0,059
Uratos (umol/L)	289,20 (94,6)	286,30 (73,1)	323,40 (56,0)	0,799	0,114

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

El tratamiento antituberculosis del esquema acertado usado en Bolivia, incluye el uso de isoniazida, pirazinamida, rifampicina y etambutol, de las cuales las tres primeras han demostrado ser potencialmente hepatotóxicas^{2,19}, en grados leve a moderado⁴ y excepcionalmente nefrotóxicas⁵⁻⁹; sin embargo, no existen evidencias que señalen que estas drogas administradas simultáneamente con zinc, puedan incrementar su efecto nefrotóxico y/o hepatotóxico. Los resultados encontrados en este estudio respecto a alteraciones de marcadores bioquímicos como indicativos de daño hepático han mostrado valores bajos de la concentración de albumina y valores incrementados de haptoglobina antes de la intervención comparada con los valores presentados por los pacientes después de tres meses de intervención. Estas alteraciones por sí mismas no reflejan un daño hepático en todo caso reflejarían más bien deficiencias nutricionales²⁰ de tipo proteico y la presencia de un proceso inflamatorio que acompaña a la infección por tuberculosis^{21,22}. Los marcadores ASAT y la ALP no presentaron diferencias entre antes y después de la intervención (Tabla 2) tanto entre quienes recibieron el zinc o el placebo.

Respecto a la evaluación de la función renal los resultados de este estudio no encontraron modificaciones en la concentración plasmática de los marcadores bioquímicos específicos, aunque se encontró en el grupo placebo diferencias en cuanto al filtrado glomerular (Tabla 3) con un valor mayor al finalizar la intervención respecto al valor encontrado antes de la intervención. Cabe remarcar que los valores de referencia para el filtrado glomerular señalan que deben ser mayores a 120 ml/min por lo que los valores encontrados aun a pesar de las diferencias estadísticamente significativas no representan un

posible daño de la función renal.

La comparación entre los pacientes que recibieron el suplemento de zinc y los que recibieron placebo no mostro cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de los marcadores bioquímicos de la función hepática y renal (Mann Withney test, $p > 0,05$).

Estos hallazgos señalan que en los pacientes que participaron del estudio no se produjo daño renal ni hepático por la administración oral de 315 mg gluconato de zinc de forma diaria por tres meses de manera simultánea con las drogas del esquema 2RHZE/4HE del tratamiento anti-tuberculosis.

No obstante los resultados no pueden ser extrapolables debido a que el número de participantes en el presente estudio fue pequeño por lo que son necesarios futuros estudios con un número más grande de participantes.

Conclusiones

Los resultados del presente estudio piloto mostro que no existen diferencias en cuanto a los marcadores bioquímicos de la función renal y hepática en respuesta a la administración combinada de las drogas para el tratamiento de la tuberculosis (2RHZE/4HE) conjuntamente con gluconato de zinc como suplemento nutricional. Sin embargo, la ausencia de diferencias encontradas entre los grupos puede deberse también al pequeño número de sujetos evaluados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos, por la colaboración prestada, a los centros de salud en los cuales se reclutó a los pacientes.

Referencias bibliográficas

- Nunn A, Philips P P, Abubakar I. Treatment of pulmonary tuberculosis. *Curr Op Pulm Med*. 2013, 19(3):273-279.
- World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: World Health Organization, Geneva 2003. Guidelines for National Programmes, 3rd ed. WHO/ CDS/TB/2003.313.
- Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008,23(2):192-202. doi:10.1111/j.1440-1746.2007.05207.x.
- WHO. International Monitoring of Adverse Reactions to Drugs: Adverse Reaction Terminology. Uppsala: WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring, 1992.
- Beebe A, Seaworth B, Patil N. Rifampicin-induced nephrotoxicity in a tuberculosis patient. *J Clin Tuberculosis and other Mycobacterial Dis*. 2015,1:13-15. doi:10.1016/j.jctube.2015.09.001.
- Chiba S, Tsuchiya K, Sakashita H, Ito E, Inase N. Rifampicin-induced Acute Kidney Injury During the Initial Treatment for Pulmonary

- Tuberculosis: A Case Report and Literature Review. *Intern Med* 2013, 52: 2457-2460. doi: 10.2169/internalmedicine.52.0634.
7. Manika K, Tasiopoulou K, Vlogiaris L, Lada M, Papaemmanouil S, Zarogoulidis K, Kioumis L. Rifampicin-associated acute renal failure and hemolysis: a rather uncommon but severe complication. *Renal Failure*. 2013, 35:8, 1179-1181. doi: 10.3109/0886022X.2013.815567.
8. Hirsch DJ, Bia FJ, Kashgarian M, Bia MJ. Rapidly progressive glomerulonephritis during antituberculous therapy. *Am J Nephrol*. 1983,3(1):7-10. doi:10.1159/000166679.
9. Kumar R, Bhatia V, Khanal S, Sreenivas V, Gupta S D, Panda S K, Acharya S K. Antituberculosis Therapy-Induced Acute Liver Failure: Magnitude, Profile, Prognosis, and Predictors of Outcome. *Hepatology*. 2010, 51: 1865 – 1674.
10. Macallan DC. Malnutrition in tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1999,34:153 – 157.
11. Cegielski JP, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004, 8:286-298.
12. van Lettow, Fawzi WW, Semba RD. Triple trouble: the role of malnutrition in tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection. *Nutr Rev*. 2003,61:81-90.
13. Saha K, Rao KN. Undernutrition in lepromatous leprosy. V. Severe nutritional deficit in lepromatous patients co-infected with pulmonary tuberculosis. *Eur J Clin Nutr*. 1989, 43:117-28.
14. Fosmire GJ. Zinc toxicity. *Am J Nutr*. 1990,51(2):225-227. doi: 10.1093/ajcn/51.2.225.
15. Sandstead HH. Requirements and toxicity of essential trace elements, illustrated by zinc and cooper. *Am J Clin Nutr*. 1995, 61(3 Suppl):621S-624S. doi: 10.1093/ajcn/61.3.621S.
16. Fraga C. Relevance, essentiality and toxicity of trace elements in human health. *Mol Aspects Med*. 2005,26(4-5):235-244. doi: 10.1016/j.mam.2005.07.013.
17. Plum LM, Rink L, Haase H. The essential toxin: impact of zinc on human health. *Int J Environ Res Public Health*. 2010,7(4):1345-1365. doi: 10.3390/ijerph7041342.
18. PAHO. Manual for the bacteriological diagnosis of tuberculosis standard and technical guidelines part I, bacilloscopy (in Spanish) PAHO/WHO. 2008.
19. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first line antituberculosis drug among patients treated for active tuberculosis. *Am J Resp Crit Med*. 2003, 167(11):1472 – 1477.
20. Philips L, Visser J, Nel D, Blaauw R. The association between tuberculosis and the development of insulin resistance in adults with pulmonary tuberculosis in the Western sub-district of the Cape Metropole region, South Africa: a combined crosssectional, cohort study. *Infect Dis*. 2017, 17:570. doi 10.1186/s12879-017-2657-5.
21. Almeida ML, Barberi MA, Gurgel RQ, Abdurrahman ST, Baba UA, Hart CA, Shenkin A, Silva AM, de Souza L, Cuevas LE. Alpha1-acid glycoprotein and alpha1-antitrypsin as early markers of treatment response in patients receiving the intensive phase of tuberculosis therapy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009,103:575-80.
22. Peresi E, Silva SM, Calvi SA, Marcondes-Machado J. Cytokines and acute phase serum proteins as markers of inflammatory regression during the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2008,34:942-9.