

# Tratamiento antituberculoso en presencia de toxicidad hepática

Posgrado de enfermedades infecciosas: Dr R. Castelli.  
Asistente de enfermedades infecciosas: Dra K. Tenaglia



# Caso clínico

45 años, SM. AP: Enfermedad de Adisson, tratamiento con prednisona 10 mg día desde 2014. Niega contacto con TBC.

EA: consulta emergencia el 22/10/16 por historia de 4 meses de evolución de astenia, adinamia y adelgazamiento 10 Kg, 5 días previos a su ingreso instala cefalea intensa, 7/10, holocraneana, náuseas y vómitos.

EF al ingreso: Febril de 39° C axilar, tendencia al sueño, confuso, Glasgow 14, CV rr 80 pm. PP mav (+) no estertores. Abd sp.

PNM no rigidez de nuca, PC sin alteraciones, Sector espinal fuerzas, sensibilidad y coordinación presente en los 4 miembros sin alteraciones.

**Evolución inmediata:** requiere IOT / ARM por depresión de vigilia, extubándose a las 48 hs con buena tolerancia.



# Paraclínica.

TC cráneo (22/10) sin contraste: normal.

PL: liquido claro, proteínas 1,18 gr/dl, glucosa 0,33 mg/dl, leucocitos 30 (80% PMN), tinta china (-).

hemograma: Hb 11 mg/dl, GB 7570 cel/ml, plaquetas 171.000 cel/ml,

urea 0,18 mg/dl, creatinina: 0,53 mg/dl, Na<sup>+</sup>130 mEq/ml. Test rápido VIH (-).

**Planteo inicial:** Meningoencefalitis a liquido claro de evolución aguda iniciando ceftriaxona 4 gr iv día+ ampicilina 12 gr iv día y aciclovir 750 mg iv cada 8 hs.

D5- RNM de cráneo: múltiples lesiones puntiformes supra e infratentorial, hiperintensas en T2 y FLAIR, realzan con gadolinio, realce leptomenigeo, sin efecto de masa, sistema ventricular normal.

Cultivo inespecíficos y micológico (-), PCR familia herpes (-).



# Evolución

**Se replantea el diagnóstico:** síndrome toxibacilar de 4 meses de evolución + síndrome de hipertensión intracraneana con LCR compatible con meningitis a líquido claro + realce leptomenígeo en RNM de cráneo se plantea Meningoencefalitis Tuberculosa (TBC).

D5-inicia tratamiento empírico de TBC meníngea coformulado 4 comprimidos día (Isoniazida 300mg, Rifampicina 600mg, Etambutol 1100 mg, Pirazinamida 1,6 g) + dexametasona 12 mg día.

Se repite PL: PCR GeneXpert (+) TBC, rifampicina sensible.

D6-TC tórax: micromódulos bilaterales y difusos configurando patrón árbol en brote, no adenomegalias mediastinales.



# Evolución

Buena respuesta al tratamiento retroceso de cefalea, sin fiebre.

D18: 12 días de tratamiento anti TBC, aumento de transaminasas hepáticas >5 veces el valor normal con BT y TP normal. Paciente asintomático.

Con planteo de toxicidad hepática por drogas se suspende el tratamiento, iniciando plan alternativo por tratarse de una infección grave del SNC con etambutol 1200 mg día, levofloxacin 1 gr vo día, meropenem 1 gr iv c/ 8hs.

D25: normalización de transaminasas, reinicia en forma escalonada tratamiento anti TBC según protocolo CHLA con buena tolerancia.

Día 35: alta a domicilio control en policlínica periférica.



# Importancia

Meningitis tuberculosa 1% de todos los casos de TBC.

Es la forma más frecuente de presentación en el SNC.

Diagnóstico: basados en pilares clínico, epidemiológico, licuoral, imagenológico, molecular y microbiológico.

Es necesario tener una alta sospecha clínica para realizar el diagnóstico.

El tratamiento precoz impacta favorablemente en el pronóstico de los pacientes.

La mortalidad general es de 30%, en coinfectados VIH 67% y en no coinfectados 25%.



# Tratamiento.

- ✓ Composición del régimen no difiere del indicado en TBC pulmonar.
- ✓ Nuestro país y guías internacionales recomiendan prolongar la 2ª fase a 10 meses en forma diaria: **2HRZE/10HR**.
- ✓ Corticoides han demostrado reducir significativamente la mortalidad.  
Dexametasona: 12 mg/día en las primeras 4 semanas con reducción progresiva en la siguientes 3- 4 semanas.

Fármaco	Dosis	Penetración LCR
Isoniazida	5 mg/kg día	100%.
Rifampicina	600 mg $\geq$ 50 kg o 450 mg < 50 kg	7 a 56%.
Pirazinamida	20 a 25 mg/kg día	100%.
Etambutol	15 a 20 mg/kg día.	25 a 50%.



# Hepatotoxicidad

**Incidencia** 0,5 a 12 %.

**FR:** >60 años, embarazo, OH, asociación con drogas hepatotóxicas, VIH (+), VHC, desnutrición.

## Definición:

1. aumento ALT/AST 3 veces valor basal en paciente en sintomático.
2. aumento BT 2 veces valor basal.
3. aumento ALT/AST 5 veces valor basal en paciente asintomático.

Toxicidad	Isoniacida	Rifampicina	Pirazinamida
Severidad	+	++	+++
Frecuencia	+++	++	+

Rifampicina predominantemente genera patrón colestásico.

Isoniacida y Pirazinamida predominantemente generan citolisis.



# Frente a Hepatotoxicidad

- ✓ Si la situación clínica lo permite, fuera de los casos graves (compromiso pulmonar extenso, meningitis, shock) suspender el tratamiento 1 a 2 semanas. En casos graves iniciar un plan alternativo o de segunda línea.
- ✓ **Patrón Citolisis:** reintroducir primero rifampicina 150 mg/día por 3 días, ascendiendo 150 mg c/3 días hasta llegar a la dosis total. Seguido de la re-introducción de isoniacida.
- ✓ **Patrón colestático:** reintroducir primero isoniacida 100 mg/día por 3 días, ascendiendo 100 mg c /3 días hasta llegar a 300 mg/día. Seguido de la re-introducción de rifampicina.



## Plan alternativo con 3 drogas en paciente grave con hepatotoxicidad.

- 1) etambutol
- 2) levofloxacin
- 3) aminoglucósidos: estreptomina o amikacina

otras opciones son: meropenem/ linezolid/ amoxicilina clavulánico.

## Paciente grave con alteración en la absorción intestinal sin hepatotoxicidad:

rifampicina iv 600 mg día, evaluar asociar otros fármacos parenterales.

Fármaco	Dosis	Penetración LCR
Moxifloxacina	400 a 800 mg/día.	50 a 60%.
Levofloxacina	1 gr día	30 a 50%.
Amikacina	15 mg kg/día	< 30%.
Estreptomina	1gr día	< 30%.
Ciprofloxacina	400 mg c/8 hs.	26%.

Miguel Aguayo. Hígado y Terapia antituberculosa. *Rev Chi enf Respir.* 2011; 27:53-57.

Martin Lasso, Meningitis tuberculosa: claves para su diagnóstico y propuestas terapéuticas. *Rev Chi Infect* 2011; 28: 238 – 247.



# Aprendizaje

- el diagnóstico de Meningitis TBC es sumamente dificultoso.
- tener una alta sospecha clínica y el inicio precoz del tratamiento empírico son factores protectores.
- la hepatotoxicidad es frecuente.
- frente a una TBC grave con hepatotoxicidad diseñar un plan alternativo con 3 drogas considerando la biodisponibilidad de estos en LCR y la disponibilidad inmediata de fármacos antituberculosos.





**Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2016**

