

Tuberculosis

Tratamiento de tuberculosis intestinal y hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos

Postg. Dr. Ángel Leal
Asist. Dra. Sofía Griot
Prof. Adj. Dr. Henry Albornoz



Caso clínico

SM, 19 años. Procedente de Canelones, repartidor de supermercado.

AP: Secundaria completa, vive con hermana. Fumador habitual de marihuana.

AEA: Inicia en 01/2019 con cuadros intermitentes de deposiciones líquidas sin elementos patológicos y dolor lumbar de evolución crónica.

EA: 07/08 consulta en emergencia por deposiciones líquidas, dolor abdominal en hipocondrio y FID permanente de intensidad 8/10, sin irradiación. Niega relación con ingesta de alimentos. Concomitantemente refiere astenia, adinamia, hiporexia y registros febriles de 39,5° acompañados de diaforesis nocturna y escalofríos.

Planteo: Diarrea crónica.



Caso clínico (cont.)

Paraclínica 07/08 :

GB 4280, NEU 2441, LIN 1700, EO 30, HB 12,6, PTL 198

Funcionalismo renal conservado y electrolitos dentro de valores normales.

Ecografía abdominal:

Múltiples adenomegalias mesentéricas y retroperitoneales de 11 mm.

Resto sin elementos a destacar.

Tomografía abdominal sin contraste:

Adenomegalias mesentéricas en fosa iliaca derecha en probable relación con linfadenitis mesentérica.



Caso clínico (cont.)

Conducta:

Alta con ciprofloxacino 500 mg VO cada 12 horas por 7 días.

Re consulta 16/08:

Sin mejoría a pesar de tratamiento, se decide **ingreso:**

Planteo: Síndrome febril prolongado y diarrea crónica en paciente inmunocompetente.

GB 5470, NEU 4290, LINF 1180, PCR 117, CREA 0,80

Coprocultivo y búsqueda de *Clostridium difficile* negativo. Serologías VIH, VDRL, VHB, VHC negativas.

Hemocultivos: negativos.

Radiografía de tórax 21/8: dentro de límites normales.



Caso clínico (cont.)

22/08 I/C gastroenterología:

Diagnósticos diferenciales: Enfermedad de Crohn, tuberculosis intestinal, proceso sobreagregado a diarrea crónica o linfoma intestinal.

Tomografía de abdomen 22/8: Persisten múltiples ganglios, se identifica líquido libre en goteras parietocolicas y fondo de saco de Douglas de leve entidad, no se observa colecciones intraabdominales ni neumoperitoneo.

23/08: Se inicia tratamiento con metronidazol – ciprofloxacino (hasta 28/08) y corticoides.

Endoscopia – anatomía patológica 02/09: Proceso crónico granulomatoso en actividad intensa, ulcerada a nivel de íleon y ciego. Correlación anatomo – clínico a descartar etiología infecciosa (BK, *yersinia*) y de no comprobarse infección, hallazgos compatibles con Enfermedad de Crohn. *Se envían muestras a la CHLA.*



Caso clínico (cont.)

Dado persistencia de fiebre, se solicita y realiza el **17/09 TC-PET** y el **18/09** se discute con *Equipo de Enfermedades Infecciosas* y se sugiere buscar factores epidemiológicos que apoyen el diagnóstico de **Tuberculosis**.

Resultado TC-PET:

Micromódulos pulmonares con patrón miliar asociado a adenopatías hipodensas e hipermetabólicas que orientan en primer lugar a patología inflamatoria/infecciosa granulomatosa crónica y en el contexto clínico considerar infección tipo específica (BK).

No se observa hipercaptación en colon ni otras estructuras del tubo digestivo. Hígado con metabolismo dentro de límites normales.

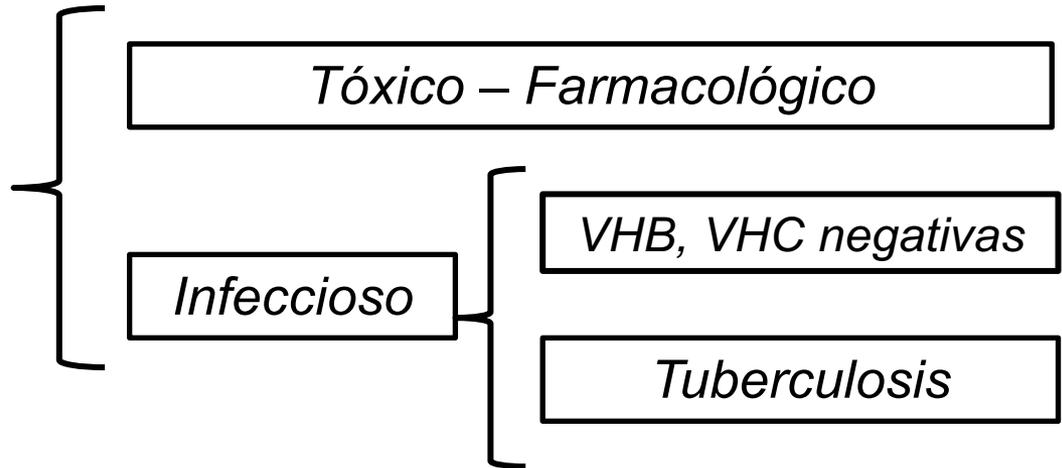
20/09 Planteo: *Tuberculosis diseminada con compromiso pulmonar e intestinal.* Aislamiento respiratorio – tratamiento antituberculoso DFC 4 comp/día.



Tratamiento del caso clínico

	7-Ago	17-Ago	22-Ago	24-Ago	27-Ago	28-Ago	2-set	5-set	9-set	13-set	18-set
TGO	22	35	65	70	232	107	24	24	24	30	21
TGP	14	34	68	97	276	282	106	100	75	70	73
BT	0,56	0,22	0,44	0,59	0,37	0,44	0,36	0,48	0,39	0,48	0,43
FA	61	63	70	82	101	106	83	98	91	81	91
GGT	20	43	90	204	262	246	166	197	111	110	93

**Funcional y enzimograma
hepático alterado**



Tratamiento del caso clínico (cont.)

*CULTIVO RÁPIDO:
M. TUBERCULOSIS*

17/10: R 300
22/10: R 450
+ SUSP S

	20-set	23-set	24-set	25-set	26-set	30-set	4-Oct	9-Oct	10-Oct	14-Oct	15-Oct	18-Oct	22-Oct	24-Oct
TGO	40	43	101	98	157	246	24	28	27	19	21	20	26	24
TGP	83	96	120	143	221	497	147	60	54	31	36	22	16	39
BT	1,65	0,51	0,97	0,62	0,43	0,56	0,24	0,30	0,29	0,37	0,36	0,36	0,42	0,43
FA	103	126	126	112	120	113	91	91	88	81	76	75	67	67
GGT	105	134	135	136	154	116	79	87	84	61	59	51	61	61

↑
22/10: INICIA DFC,
4 COMP (59 kg)

↑
2/10: SUSP DFC,
INICIA S, E, L

↑
14/10: R
150 + H 300

↑
12/10: H 200

↑
9/10: REINICIA H 100

25/10: levofloxacino 750 mg/día, ethambutol 1200 mg/día, isoniacida 300 mg/día, rifampicina 600 mg/día.



Interrogantes durante el abordaje del paciente

1. ¿Cuál es el tratamiento de la TB intestinal? ¿Existen diferencias con la TB pulmonar?
2. ¿Cuál es la utilidad del uso de corticoides?
3. ¿Cómo es el seguimiento y el criterio de curación en un paciente con tuberculosis intestinal?
4. ¿En que momento sospechamos de hepatotoxicidad y cómo la definimos?
5. ¿Cómo es el manejo en caso de hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos?
6. ¿Cómo es el abordaje terapéutico en caso de hepatopatía previa?



Tuberculosis Intestinal

- La mayoría de los casos se asocian a deglución de las secreciones respiratorias.
- La zona ileocecal es la localización mas típica de la tuberculosis entérica.
- Manifestaciones clínicas: dolor, anorexia, diarrea, obstrucción, hemorragia y a menudo, masa palpable.
- El diagnostico suele establecerse mediante colonoscopia donde se evidencian fistulas intestinales, anomalías en la TC y coprocultivos.
- La respuesta al tratamiento antimicrobiano es excelente.
- La cirugía debe demorarse en la medida de lo posible hasta que se haya valorado los resultados del tratamiento.



Clasificación de las drogas antituberculosas

Grupo 1	<i>Fármacos de primera línea de administración oral</i> Isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazinamida.
Grupo 2	<i>Fluorquinolonas</i> Levofloxacino, moxifloxacino, ofloxacina.
Grupo 3	<i>Inyectables</i> Estreptomina, amikacina, kanamicina, capreomicina.
Grupo 4	<i>Drogas de segunda línea de menor efectividad</i> Cicloserina, etionamida/protionamida, ácido aminosalicílico.
Grupo 5	<i>Drogas de efectividad menor y/o escasa experiencia clínica</i> Clofazimine, linezolid, isoniacida a altas dosis, amoxicilina/ácido clavulánico, carbapenems, claritromicina.



Consideraciones al inicio de antituberculosos

- El tratamiento requiere ser prolongado, combinado, continuado y supervisado, ajustado inicialmente según rango peso.
- Incluir todas las drogas de primera línea posibles.
- Solicitar hemograma, creatinimemia, glucemia, funcional y enzimograma hepático y evaluar coinfecciones: VIH, VHB, VHC, otras.
- Considerar mayor riesgo de hepatotoxicidad en alcohólicos, embarazadas, VIH, hepatópatas y ancianos.
- Investigar otros fármacos y drogas que usa el paciente.
- Indicar **piridoxina 10 – 25 mg/día** en grupos de riesgo y en caso de tratamiento no supervisado, la administración debe ser diaria durante ambas fases del tratamiento.



Tratamiento primario en adultos

FASE INICIAL (2HREZ), 2 MESES, DIARÍA, 52 DOSIS, LUNES A SÁBADO			
FÁRMACOS	Dosis diaria (mg/kg)	Dosis máxima (mg/día)	Dosificación simplificada
ISONIACIDA (H)	5 (4 – 6)	300	300
RIFAMPICINA (R)	10 (8 – 12)	600	450 < 50Kg o 600 > 50Kg
ETAMBUTOL (E)	15 (15 – 20)	1200	
PIRAZINAMIDA (Z)	25 (20 – 25)	2000	1500 < 60Kg o 2000 > 60 kg

SEGUNDA FASE, DE CONTINUACIÓN, TRI-SEMANAL (4H3R3) 50 DOSIS, 4 MESES		
FÁRMACOS	Dosis diaria (mg/kg)	Dosis máxima (mg/día)
ISONIACIDA (H)	10 (8 – 12)	600
RIFAMPICINA (R)	10 (8 – 12)	600

Tuberculostáticos

Isoniacida

- Piedra angular del tratamiento.
- Efecto adverso mas importante es la hepatitis, cuyo riesgo aumenta con la edad y con la presencia de hepatopatías previas.
- En contadas ocasiones da lugar a una hepatitis mortal.

Rifampicina

- Su complicación mas importante es la hepatitis, que normalmente se presenta con patrón colestásico.
- Induce citocromo oxidasa hepáticas P-450.

Pirazinamida

- A altas dosis provoca hepatotoxicidad grave mayor que otros fármacos de primera línea.

Etambutol

- Riesgo bajo de toxicidad ocular pero debería valorarse mensualmente la agudeza visual.



Dosis fijas combinadas (DFC)

1era FASE	2da Fase	RANGO DE PESO	N° DE COMP/DÍA.
RIFAMPICINA 150 mg ISONIACIDA 75 mg ETAMBUTOL 275 mg PIRAZINAMIDA 400 mg	RIFAMPICINA 150 mg ISONIACIDA 150 mg	30-37 kg 38-54 kg 55-70 kg >70 kg	2 3 4 5

Existen situaciones en que **no** se esta indicado administrar DFC:

1. Pacientes con **hepatopatías crónicas**.
2. Alergia conocida a fármacos del esquema indicado.
3. Insuficiencia renal crónica avanzada.



Tratamiento de la tuberculosis pulmonar - extrapulmonar

<i>Localizaciones</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Corticoides</i>
<i>Pulmonar</i>	2HREZ/4H3R ₃	NO
<i>Pleural</i>	2HREZ/4H3R ₃	NO
<i>Ganglionar</i>	2HREZ/4H3R ₃	NO
<i>Osteo-articular</i>	2HREZ/7HR	NO
<i>Meníngea</i>	2HREZ/10HR	SI
<i>Pericárdica</i>	2HREZ/4H3R ₃	SI
<i>Genito-urinaria</i>	2HREZ/4H3R ₃	NO
<i>Peritoneal</i>	2HREZ/4H3R₃	NO

Intermittent Directly Observed Therapy for Abdominal Tuberculosis: A Multicenter Randomized Controlled Trial Comparing 6 Months Versus 9 Months of Therapy

- Estudio prospectivo, randomizado.
- 197 pacientes con TB abdominal: 154 gastrointestinal, 40 peritoneal, mixta 3
- Recibieron de forma aleatoria **6 meses** (n = 104) o **9 meses** (n = 93) de tratamiento antituberculoso usando intermitentemente DOT.
- **No hubo diferencia** entre los grupos de **6 y 9 meses de tratamiento** en cuanto a la respuesta clínica (91,5% vs. 90,8%).
- **Efectos secundarios** en 21 (21,3%) y 16 (18,2 %) en pacientes con 6 meses y 9 meses de tratamiento respectivamente.

Use of steroids for abdominal tuberculosis: a systematic review and meta-analysis

- Revisión sistemática, metaanálisis.
- 3/633 estudios fueron incluidos en el metaanálisis (1 cuasi randomizado, 2 retrospectivos de cohorte).
- Los datos sobre el **uso de esteroides** en tuberculosis abdominal **son limitados**, a pesar que estos fármacos parecen tener algún beneficio potencial en tuberculosis peritoneal.
- La poca calidad de los estudios limita generalizar los hallazgos.



The potential role of CT enterography and gastrointestinal ultrasound in the evaluation of anti-tubercular therapy response of intestinal tuberculosis: a retrospective study

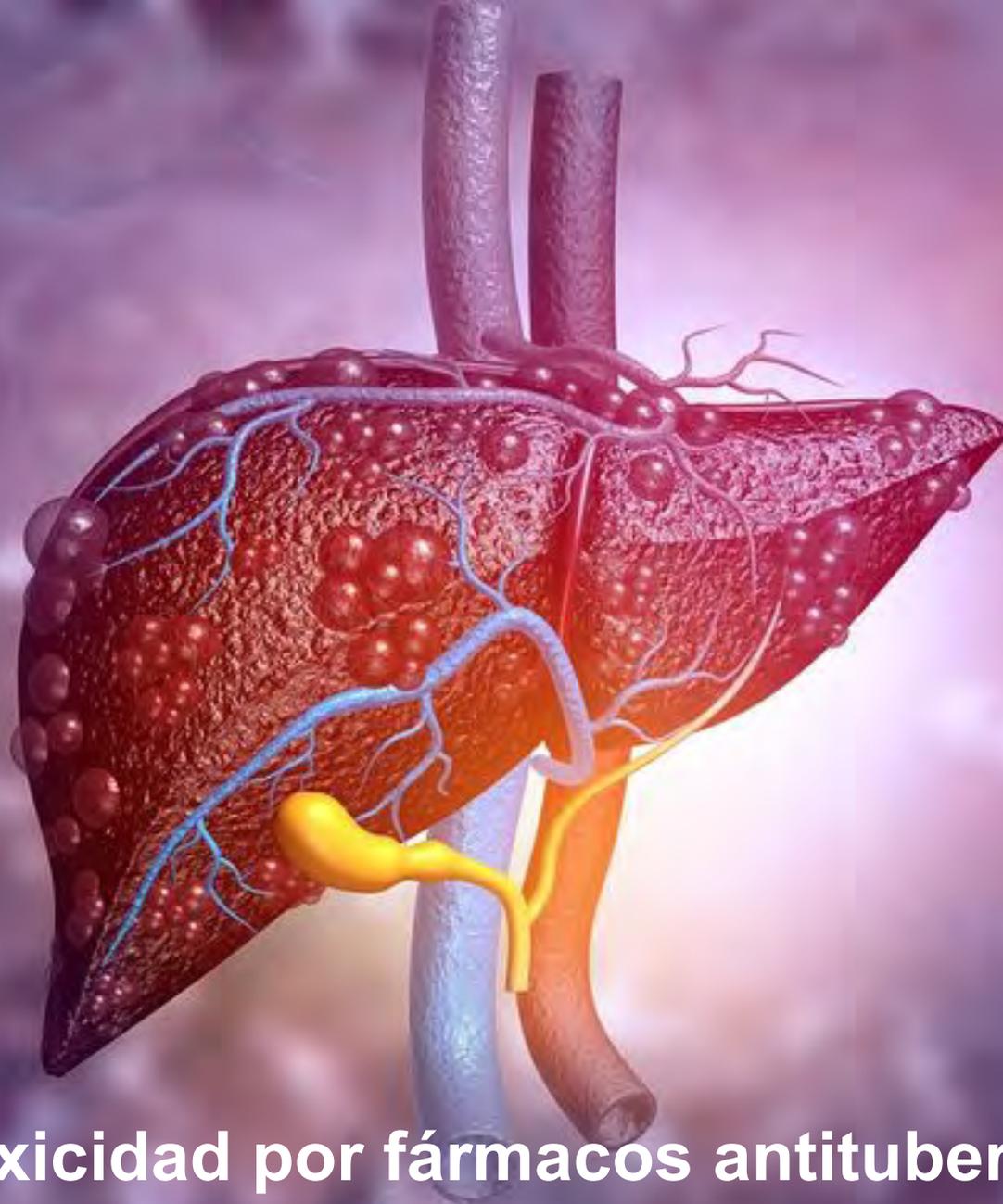
- Estudio retrospectivo, transversal.
- Uso de **enterografía por tomografía computada** en la valoración de lesiones locales, engrosamiento de la mucosa y nódulos linfáticos y **ecografía gastrointestinal** en el estudio de la válvula ileocecal. *Gold standart*: evaluación clínica.
- 18 pacientes recibieron seguimiento con CTE y 7 con GIUS según consideraciones médicas y económicas.
- Combinando ambas técnicas, **sensibilidad 91,7%** y **especificidad 87,5%**.
- Aplicación prometedora **no invasiva**.

Alimentary Tract

Serial C-reactive protein measurements in patients treated for suspected abdominal tuberculosis

- Análisis retrospectivo de la base de datos de un centro de salud en India. Se recolectó datos sobre presentación clínica, hallazgos imagenológicos y biomarcadores.
- **91/122 pacientes normalizaron la PCR** al finalizar el tratamiento de 6 meses.
- **7 pacientes reflejaron persistencia de PCR** elevada correlacionándose con **peoría de los síntomas** y otros **3** fueron diagnosticados posteriormente con **enfermedad de Crohn**.
- PCR podría ser una alternativa de la endoscopía para reflejar la curación de las lesiones intestinales o ascitis secundarias a tuberculosis.





Hepatotoxicidad por fármacos antituberculosos



Hepatotoxicidad por antituberculosos

- Los fármacos antituberculosos son los que más generan hepatotoxicidad.
- Incidencia 5-28% de pacientes en tratamiento *anti TB*.
- Definición:
 - Aumento 3 veces TGO valor normal + síntomas injuria hepática.
 - Aumento 5 veces TGO valor normal.
 - Aumento de BT > 2 mg/dl.
- 20% de pacientes con INH sola o combinada tendrán elevación transitoria de transaminasas.



Factores de riesgo para hepatotoxicidad

Genética / Raza

Impredecible. Asiáticos reflejaron doble riesgo de hepatitis por isoniacida en comparación a caucásicos y afrodescendientes.

Sexo

Mujeres con mayor susceptibilidad. Se asocia por mayor actividad de CYP3A.

Ingesta de alcohol

El alcohol induce enzimas hepatotóxicas perpetuando la lesión por antituberculosos. Riesgo aún en monoterapia con rifampicina.

Malnutrición

La pérdida de peso de 2 kilos durante tratamiento es un factor de riesgo significativo. Una inadecuada ingesta altera la integridad del metabolismo y el citocromo.

Coinfecciones

Se asocia a VIH, VHB y VHC. Existe correlación de la carga viral y la severidad de la toxicidad.



Biotransformación, detoxificación y eliminación

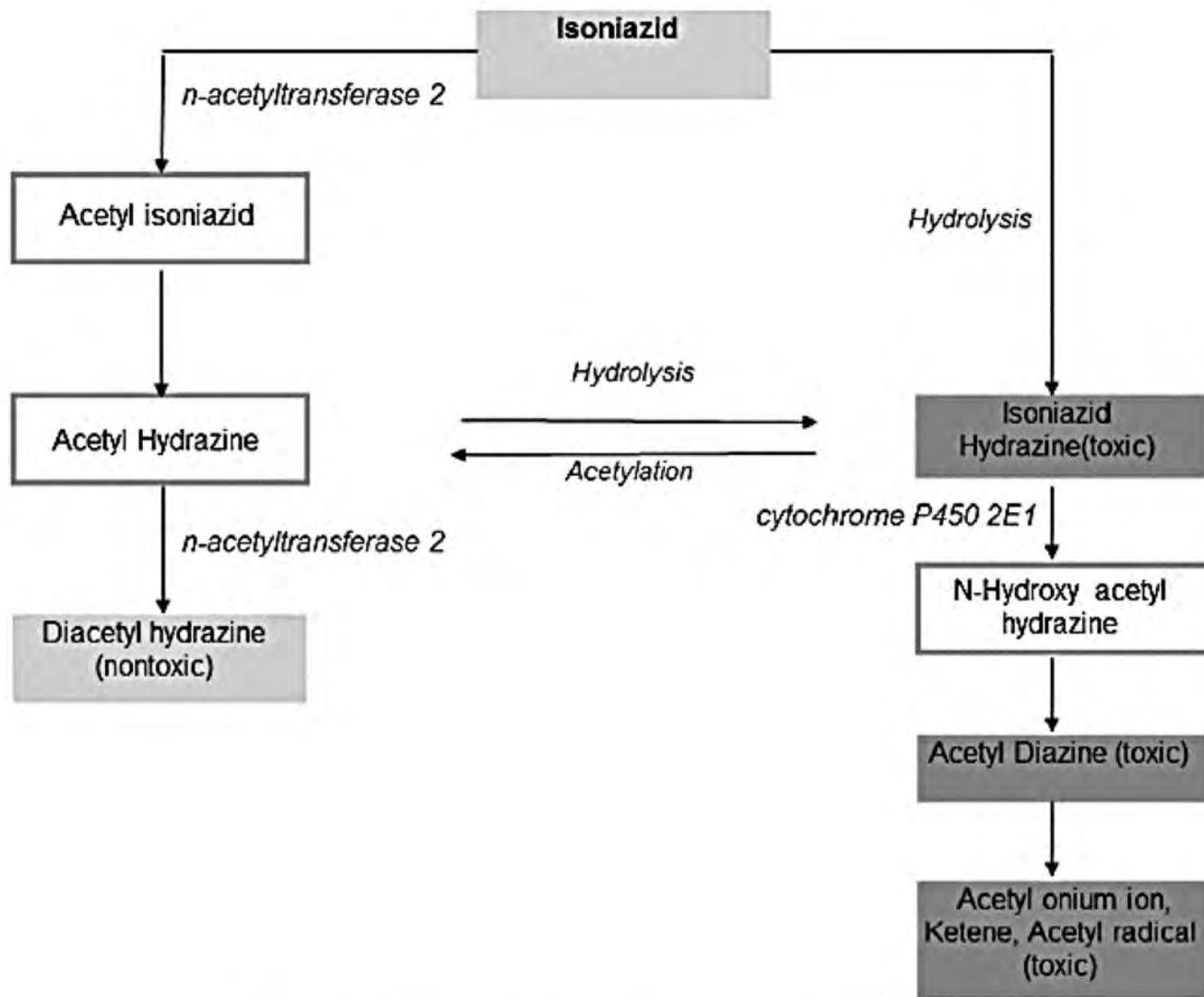


Figure 1 Pathways involved in the metabolism of isoniazid.

Biotransformación, detoxificación y eliminación

Rifampicina

- Potencial inductor del citocromo P450 (CYP3A4) incrementando el metabolismo de **INH** aumentando la cantidad de metabolitos tóxicos.
- Interfiere con la excreción de bilirrubina sin daño hepático inhibiendo la **bomba de exportación de sal biliar**.

Pirazinamida

- Hepatotoxicidad dosis dependiente (>50 mg/kg).
- Inhibe la actividad del citocromo P450 y NAD asociado a presencia de radicales libres.



Unificando hipótesis

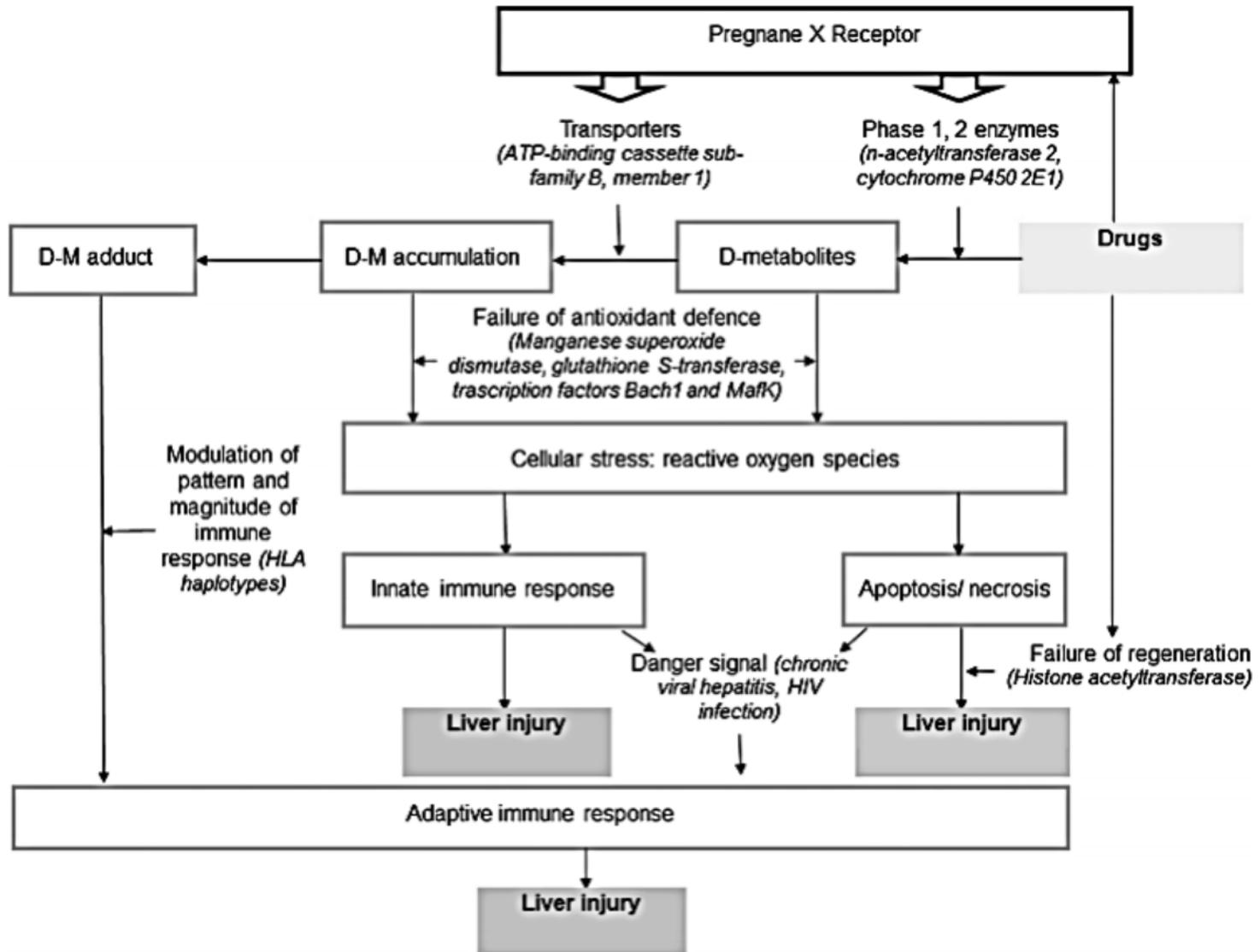


Figure 2 Hypothetical model of DILI due to anti-TB agents with potential drug and host related factors (in blue) involved in the pathogenesis.

Conducta en caso de hepatotoxicidad

- Sospechar en caso de síntomas compatibles con hepatitis aguda.
- Suspender tratamiento antituberculoso.
- Solicitar funcional y enzimograma hepático.
- Ecografía abdominal.
- Serología para hepatitis B y C.
- Revisar tratamiento en relación a las dosis/kg y uso de otros fármacos.

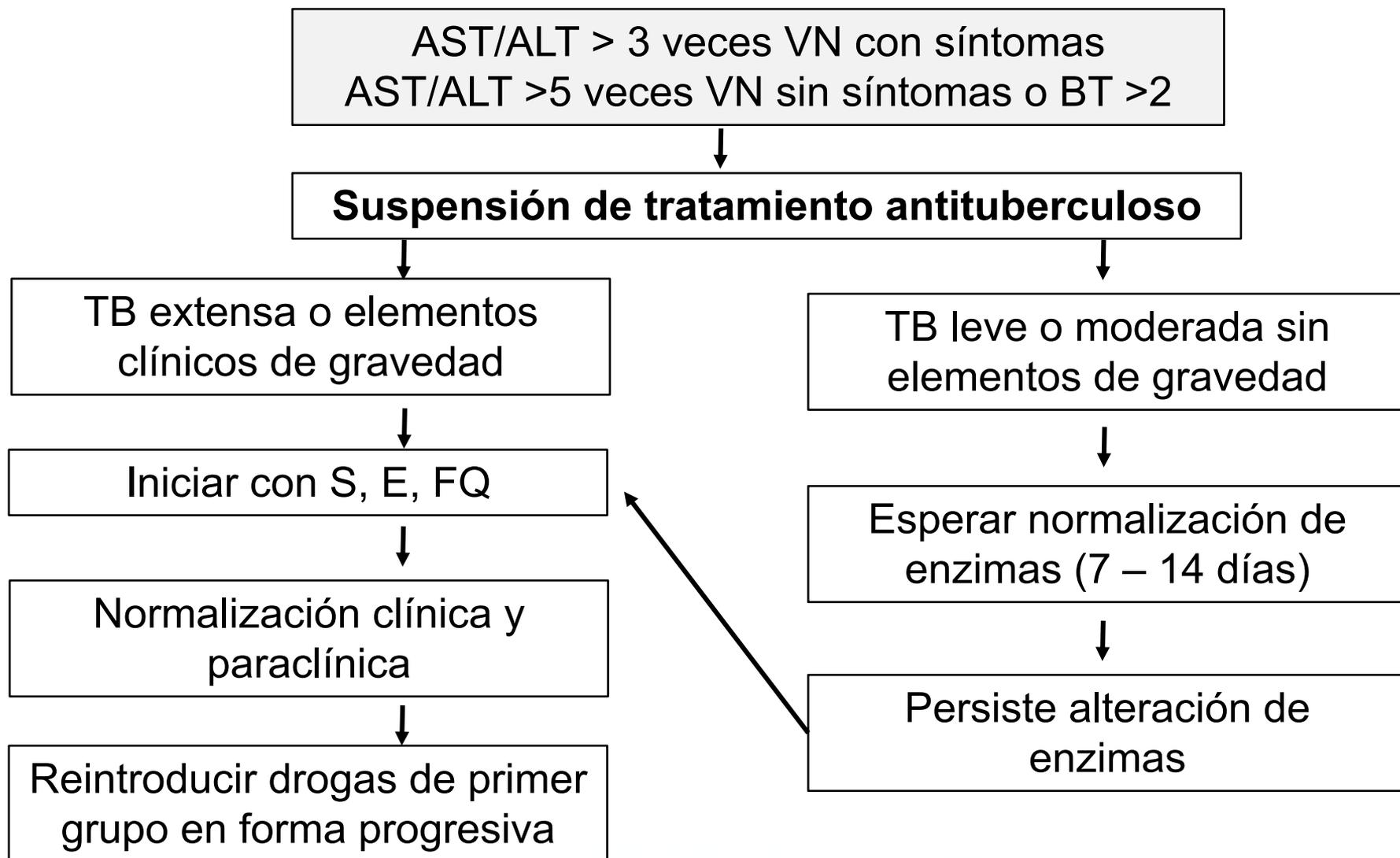


Hígado y terapia antituberculosa

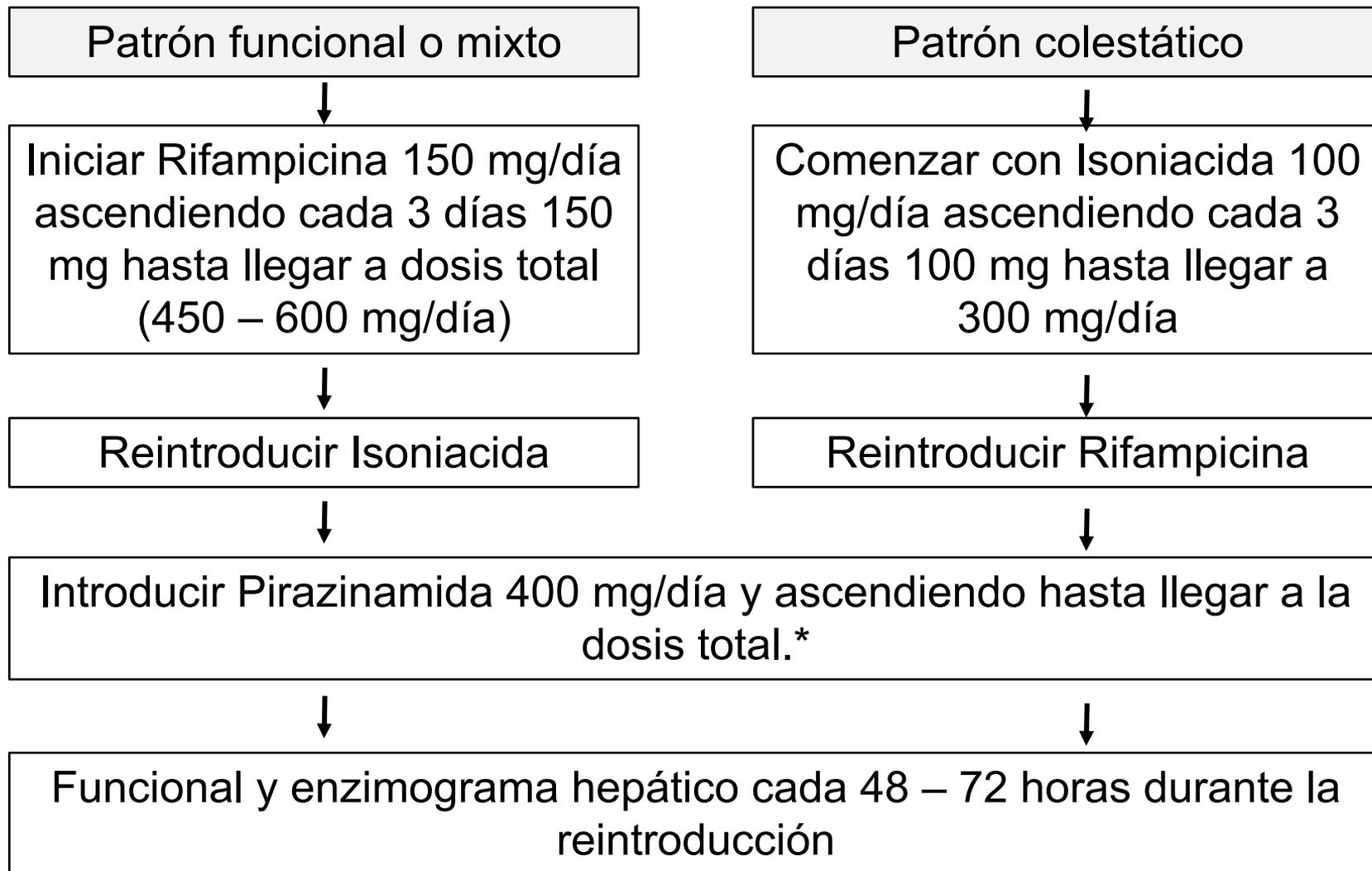
MIGUEL AGUAYO C.* y JUAN CARLOS RODRÍGUEZ D.*

- Revisión sistemática.
- Frecuencia de reacciones adversas varía 0,07 – 11,9%.
- El indicador más importante de hepatotoxicidad son los **síntomas de hepatitis aguda**.
- Se sugiere iniciar con estreptomina, etambutol y levofloxacino hasta mejoría del E/F hepático. **NO** se recomienda reintroducir pirazinamida en casos graves por inducir mayor hepatotoxicidad.
- Se recomienda monitorizar F/E hepático diario hasta completar la dosis de los fármacos, luego semanal durante un mes y finalmente mensual.

Manejo clínico y elección de tratamiento antituberculoso



Reintroducción de drogas del 1er grupo



*Excluir Pirazinamida definitivamente en caso de hepatotoxicidad moderada a severa.



Antituberculosos en hepatopatía previa

- Incidencia 5-15 veces mayor en pacientes con cirrosis.
- La presentación clínica puede ser atípica o puede superponerse con la enfermedad de base, siendo la TB extrapulmonar un reto diagnóstico.
- En portadores asintomáticos de enfermedad hepática, no se necesita inicialmente ajuste en drogas de primera línea.



Antituberculosos en hepatopatía previa (cont.)

- En caso de intolerancia por INH, se puede indicar RMP, PZA y EMB por 6 meses.
- En caso de tuberculosis extensa y hepatopatía grave, considerar una flouoroquinolona, EMB y STM hasta que pueda indicarse el régimen estándar o hacer indicación por 18 – 24 meses.
- Solicitar E/F hepático 1 a 2 veces por semana el primer mes.



Aprendizajes

- La elección y duración de fármacos en la tuberculosis intestinal no varía en relación a la presentación pulmonar de la tuberculosis.
- No existe evidencia suficiente del uso de corticoides.
- Enterografía por TC y ultrasonido son prometedores en el seguimiento de la afección abdominal, en conjunto con la clínica y PCR.
- La sospecha de hepatotoxicidad se basa en alteración de enzimograma y/o funcional hepático o síntomas de hepatitis aguda.
- La reintroducción progresiva y selección del tratamiento dependerá de la gravedad del cuadro clínico y el patrón de alteración del E/F hepático.
- En la mayoría de pacientes con hepatopatía previa, no es necesario ajustar ni modificar los fármacos pero es imprescindible monitorización de transaminasas y bilirrubina.





Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2019.

