

Ateneo Clínico

Tratamiento alternativo de la tuberculosis en paciente con alteraciones en el hepatograma.

Dra Beatriz Pi

Postgrado enfermedades infecciosas



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

Historia clínica

- 53 años, sexo masculino.
- Ex persona privada de libertad.
- Tabaquista en abstinencia.
- Alcoholista en abstinencia.
- Parálisis facial periférica izquierda traumática.

- FI: 28/5/13



Historia clínica

- MC: Dolor en hipocondrio derecho.
- EA: dolor en HD de 20 días de evolución, intenso, tipo cólico. No intolerancia digestiva, no diarrea. Agrega en la evolución coluria e ictericia.
- AEA: Repercusión general, adelgazamiento, síndrome toxi-infeccioso de 6 meses de evolución. Refiere tos con episodios de expectoración hemática aislados.



Historia clínica

Examen Físico:

Lúcido, regular estado general, adelgazado.

Eupneico, apirético, bien hidratado y perfundido.

BF: no muguet PyM: ictericia universal

CV: RR 88 cpm no soplos. No falla cardíaca.

PP: MAV presente bilateral sin estertores.

ABD: blando, depresible, dolor a la palpación de HD, no visceromegalias, no defensa.

Sin otras alteraciones a destacar.



Paraclínica al ingreso

Bilirubina Total	Bilirrubina Directa	GGT	FA	TGO	TGP	Leucocitos
6.04	4.96	298	1117	960	902	9570

VIH (-)

Serología leptospirosis IgG (-) igM(-)

Serología VHA (-)

Serología VHB Ag S (-) Ac S(+) Ac Anti Core IgG (+)



Imagenología

Ecografía abdominal:

- Via Biliar intra-hepática levemente dilatada.
- Colédoco de tamaño habitual.
- Vesícula biliar distendida. No litiasis en su interior
- Resto normal.



Imagenología

TC Tx-Abd 29/5/13

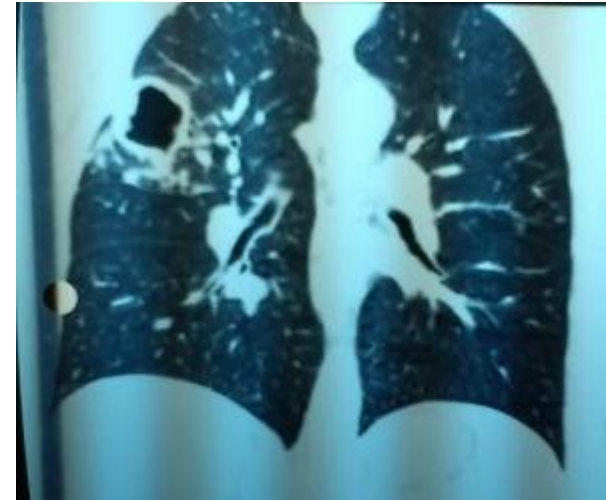
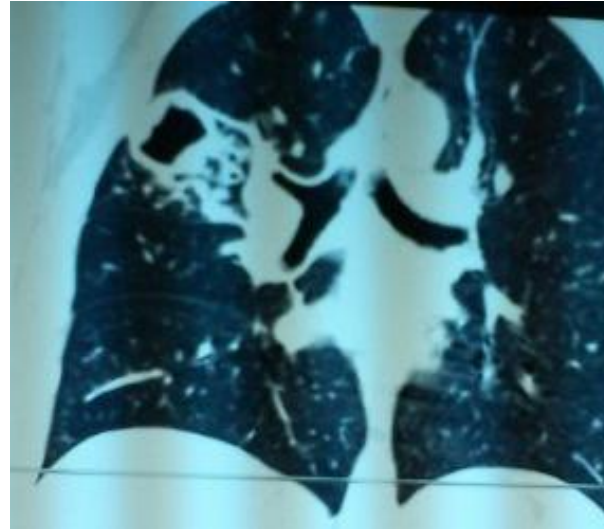
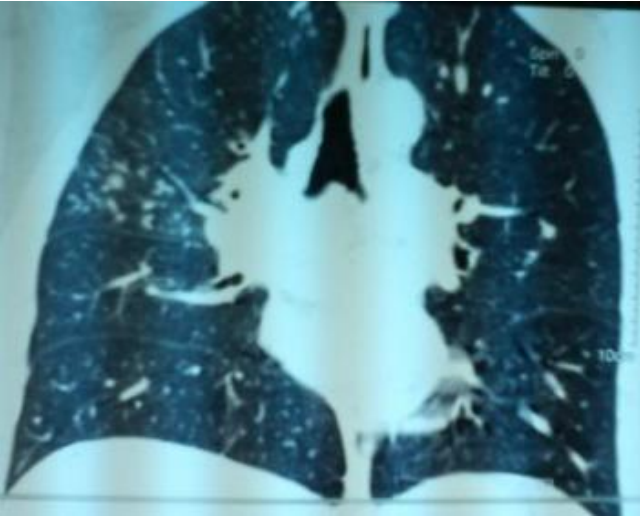
Tórax: Imagen cavitada LSD de paredes gruesas regulares en contacto con pleura parietal de 30 x 20 mm, sin contenido.

LM imagen en árbol brotado en pequeña VA

Abdomen: moderada dilatación VBIH, colédoco dilatado (20 mm). A nivel retropancreático imagen compatible con litiasis 16 mm. Vesícula sin alteraciones



Imagenología



fecciosas

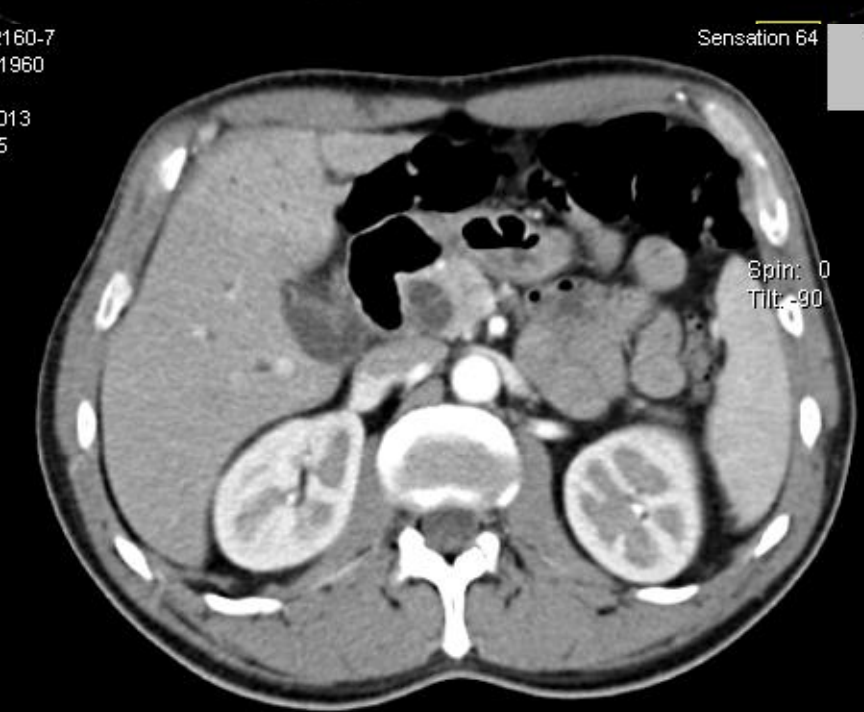


ly



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy



En Suma:

- SM 53 años VIH (-)
- Colangitis aguda litiásica.

- Repercusión general
- Síndrome toxi-infeccioso
- TC: cavitación LSD.

Planteos:
TB
Pulmonar

Baciloscopías
de la
expectoración
(31/5):
+++ BAAR



Evolución

- 30/5/13 CERP infructuosa.
- 1/6/13 Colectomía laparoscópica con extracción de litiasis impactada en colédoco distal. Colangiografía intraoperatoria descarta litiasis en VBP. Drenaje Kehr y subhepático.

	BT	GGT	FA	TGO	TGP	Leuc
29/5	7.76	362	1270	471	743	9570
31/5	12.32	482	1637	224	401	7590
3/6 →	4.71	179	655	65	134	10130
6/6	3.84	159	240	59	96	

Problema

Paciente cursando colangitis aguda con alteraciones en hepatograma que no se corrigen completamente luego de “resolución” de vía biliar, cursando TB pulmonar.

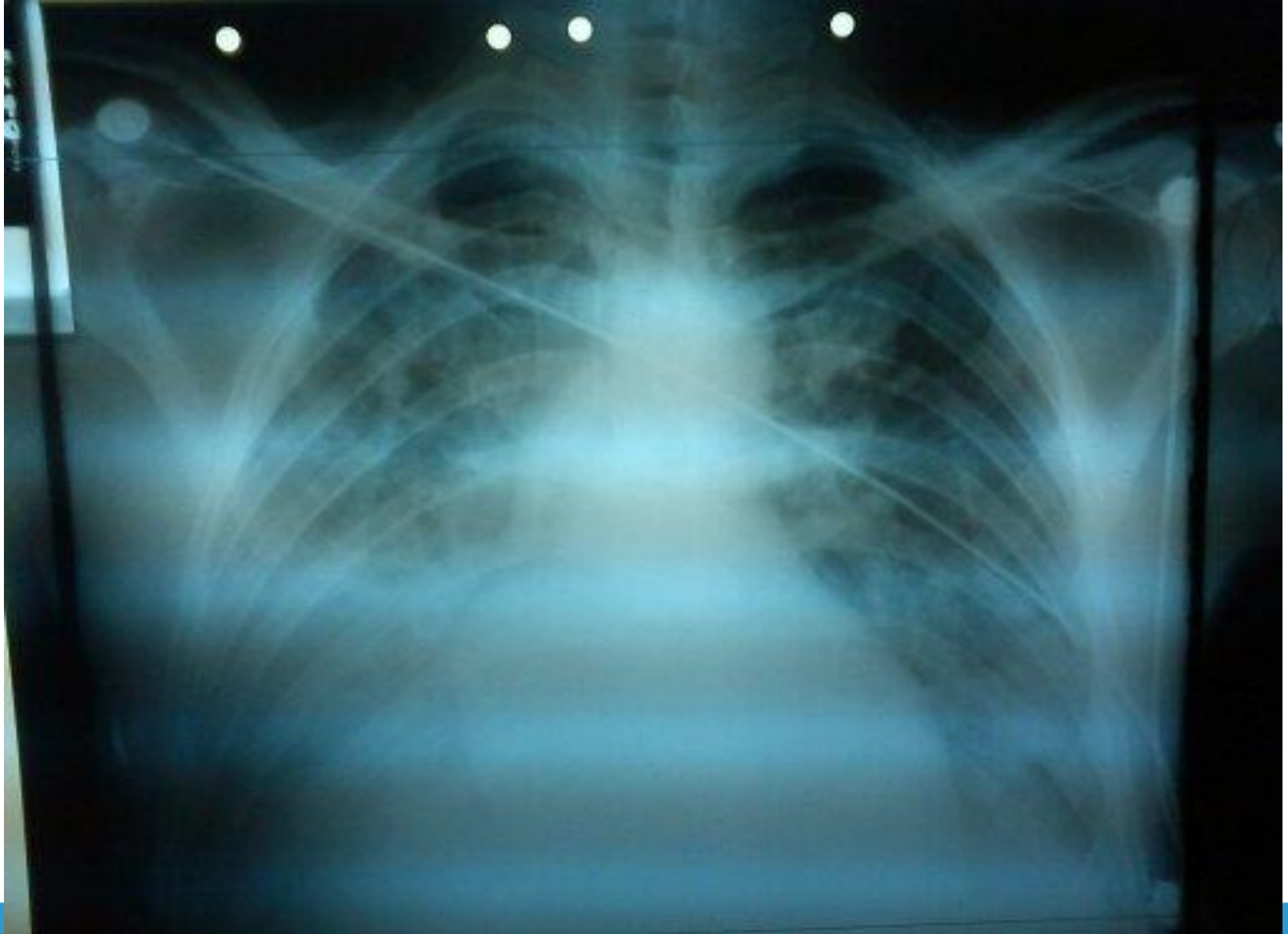
Problema → oportunidad de inicio de tratamiento antiTB



Evolución

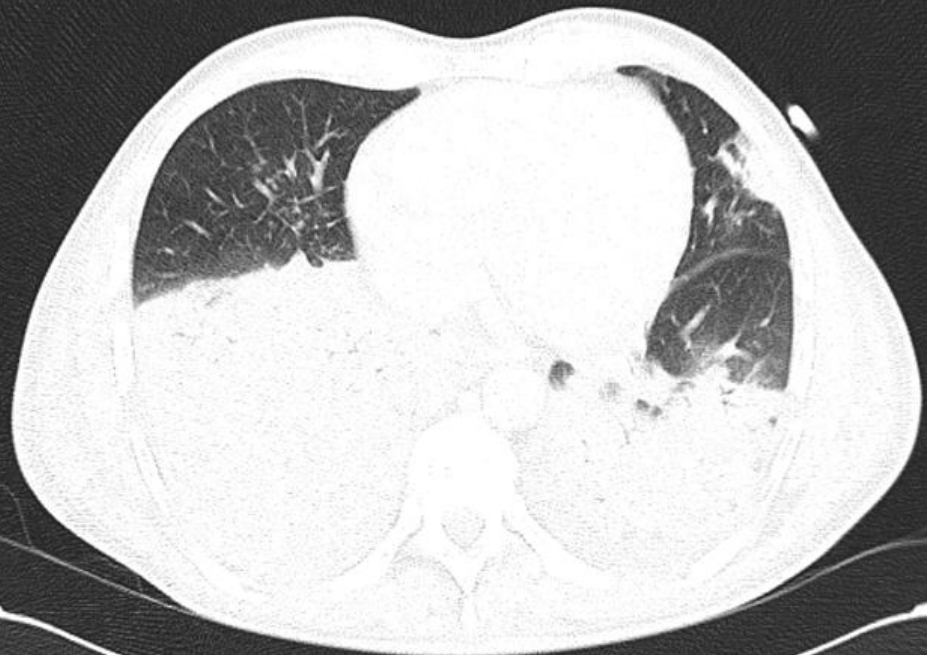
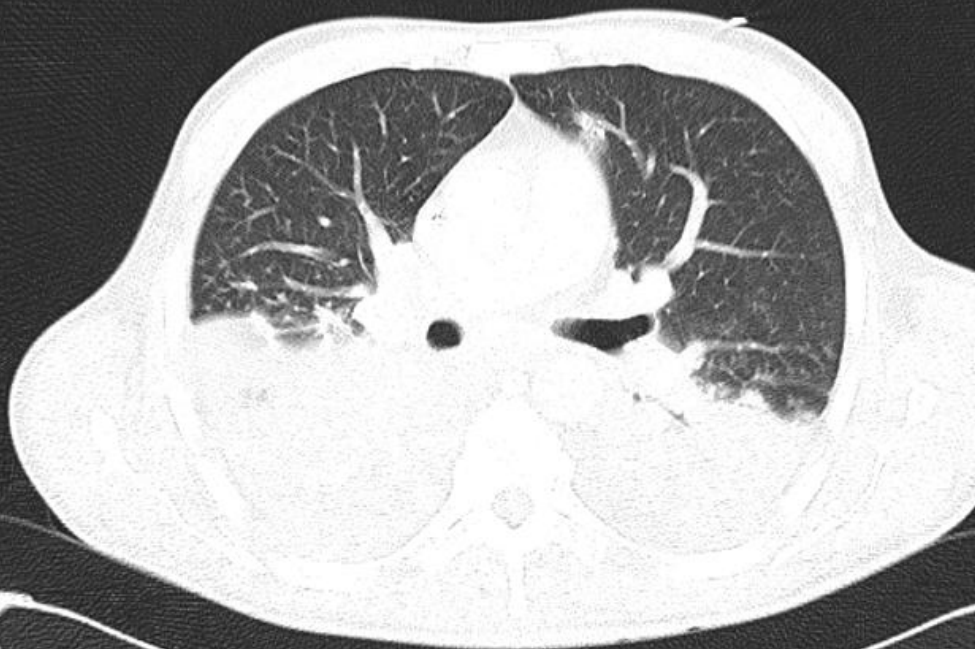
- 8/6/13 instala polipnea 35 rpm, desaturación, tirajes altos y bajos. Insuficiencia respiratoria severa.
- Planteo: 1) NAIH, 2) TB complicada
- Conducta:
 - Traslado CTI.
 - VNI, requiriendo en la evolución IOT con ARM.
 - Inicio empíricamente Meropenem 1g/8hs.
 - RxTx- TC Tx.
 - Relevo bacteriológico y valoración general.

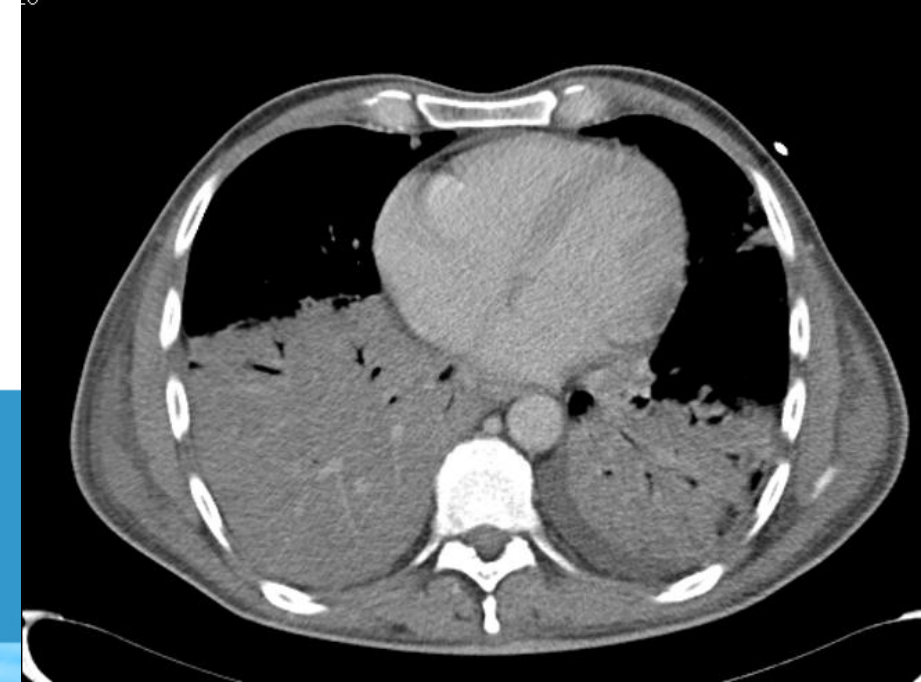
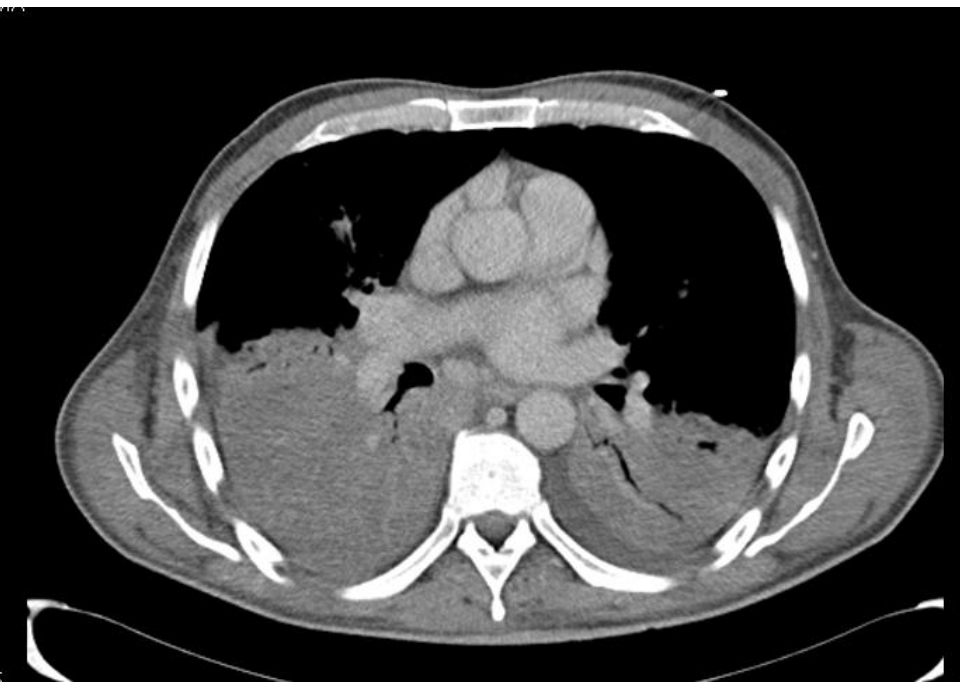
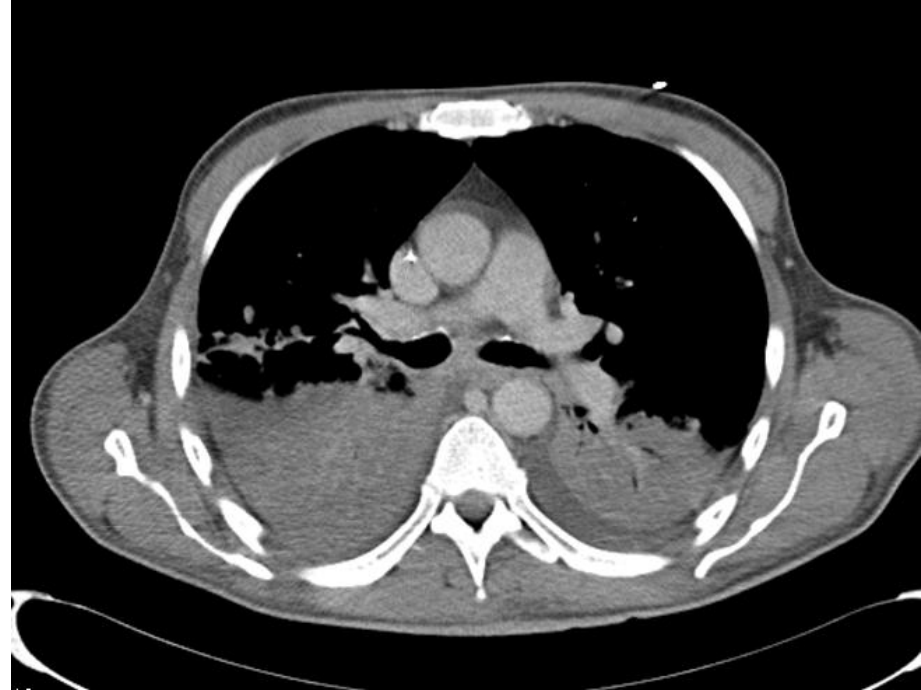


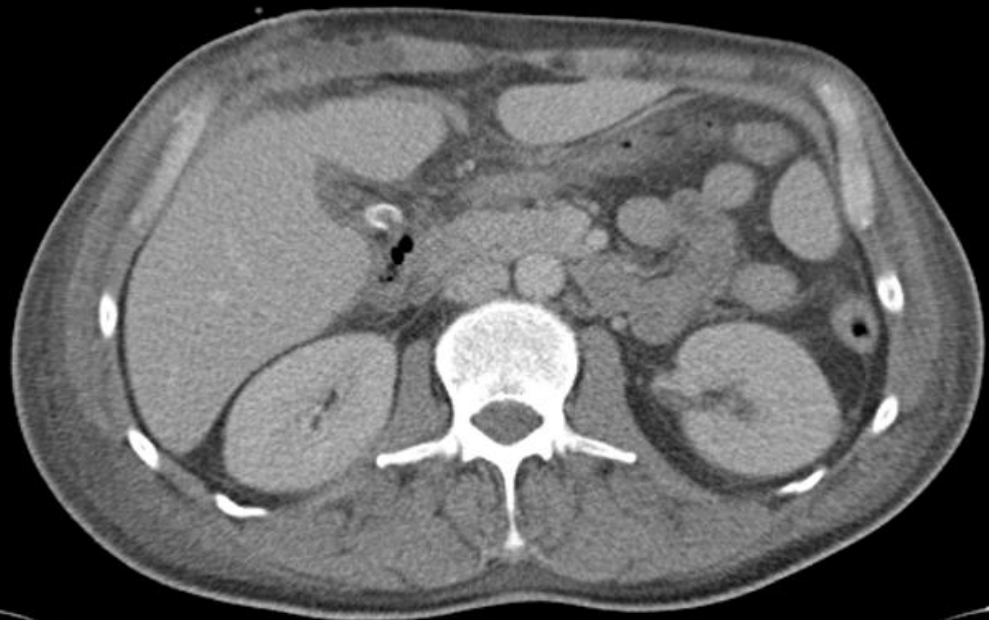


Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy







Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

Paraclínica

TC TX ABD 9/6

- Extensa área de consolidación pulmonar bilateral, con escaso derrame pleural bilateral, mayor a izquierda.
- Imagen seudonodular cavitada LSD y LMD
- Adenomegalias mediastinales.
- Leve dilatación de VBIH izquierda, VBEH no dilatada.

	BT	GGT	FA	TGO	TGP	Leuc	HC
8/6	3.93	108	401	57	55	17200	
9/6	5.71	100	384	102	78	20500	x2 S/D

En Suma 2

- SM 53 años.
- Colangitis aguda litiásica.
- Tuberculosis pulmonar.
- Complicación:
 - Neumopatía Intrahospitalaria grave?
 - Complicación TB? Siembra broncógena.



Evolución

- 8/6 Ingreso a CTI.
- Antibioticoterapia:
 - » Meropenem 1g/8hs
 - » Ciprofloxacina 400 mg/8hs
 - » Amikacina 1.5 g/dia
 - » Rifampicina 300 mg/dia
- 11/6 se replantea plan, cambiando a:
- Ciprofloxacina + Etambutol + Estreptomina + Rifampicina
- Se cambió Meropenem por Cefepime



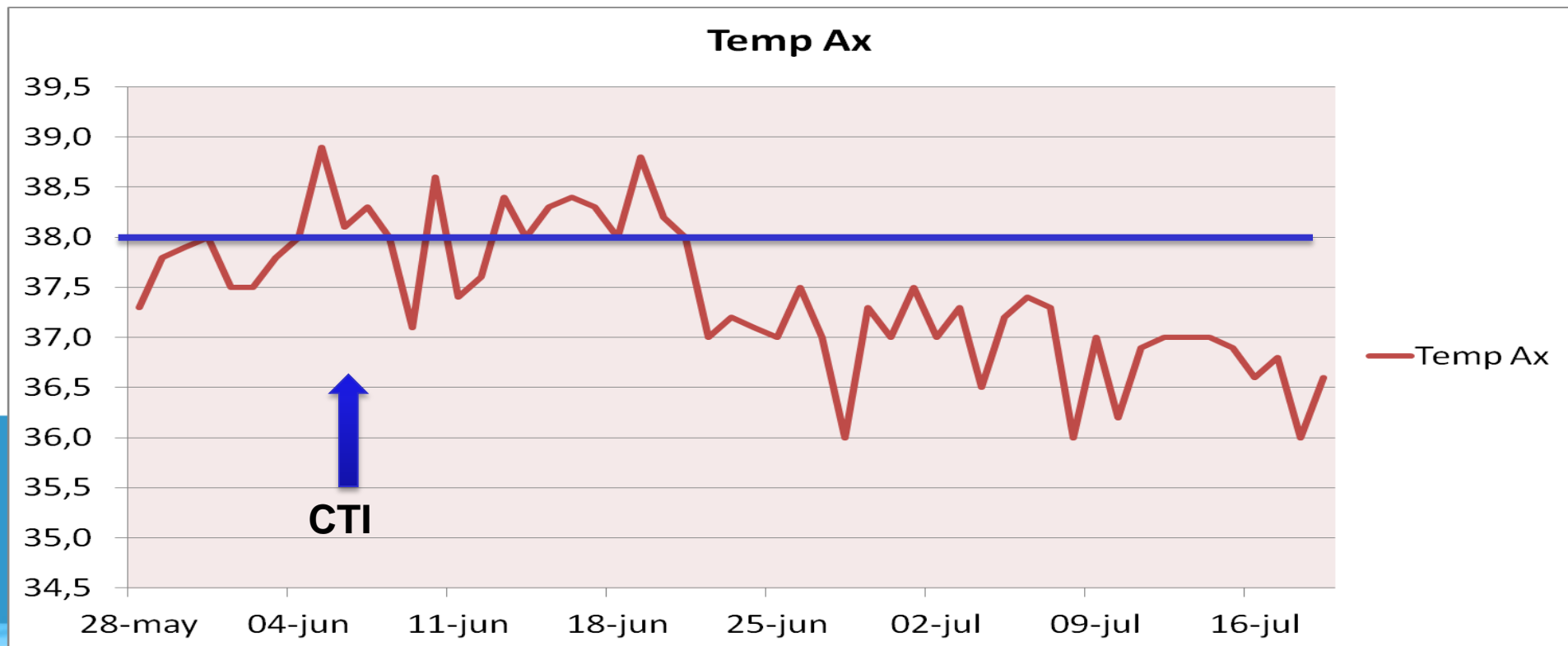
Evolución

- Paciente grave, distress, shock.
- Requerimiento de vasopresores y maniobras de reclutamiento.
- En lo infeccioso: Mantiene actividad infecciosa, persiste febril.
- En cuanto al hepatograma, mantiene valores alterados.

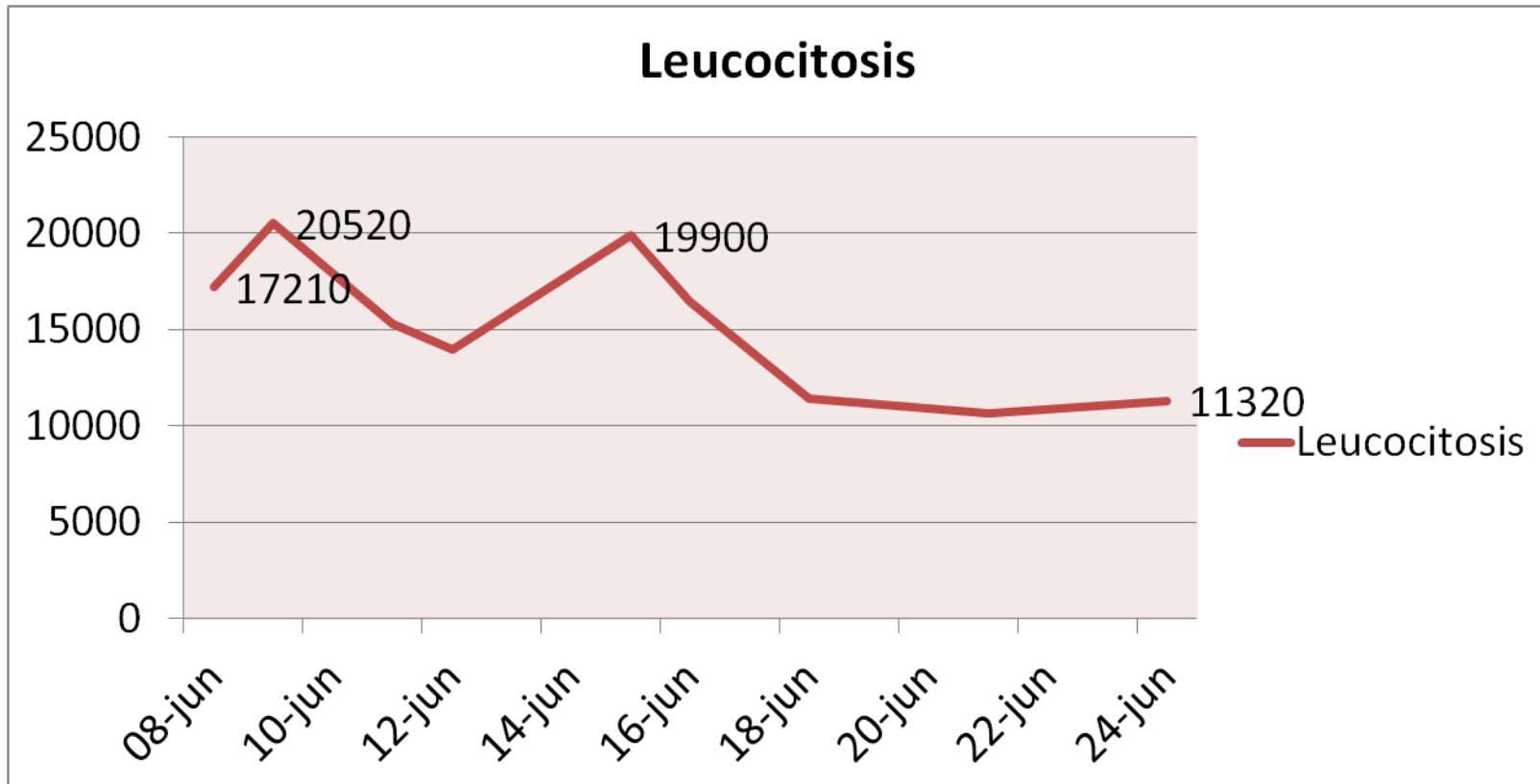


Evolución: Actividad infecciosa

	HEMOCULTIVO	SEC RESPIRAT	UROCULTIVO
10/6/13	S/D		
14/6/13	S/D	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
20/6/13		S/D	

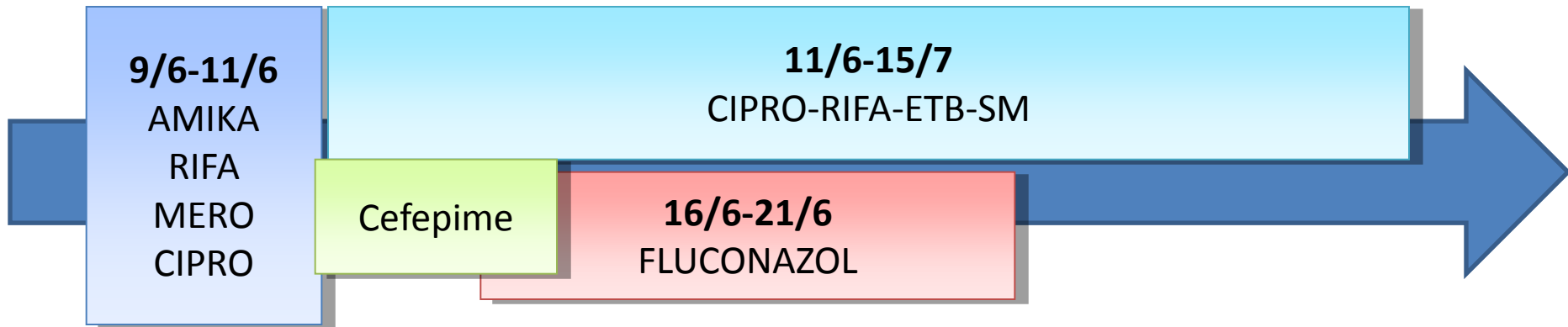


Evolución : Actividad infecciosa



Evolución: Actividad infecciosa

Tratamientos antimicrobianos instaurados



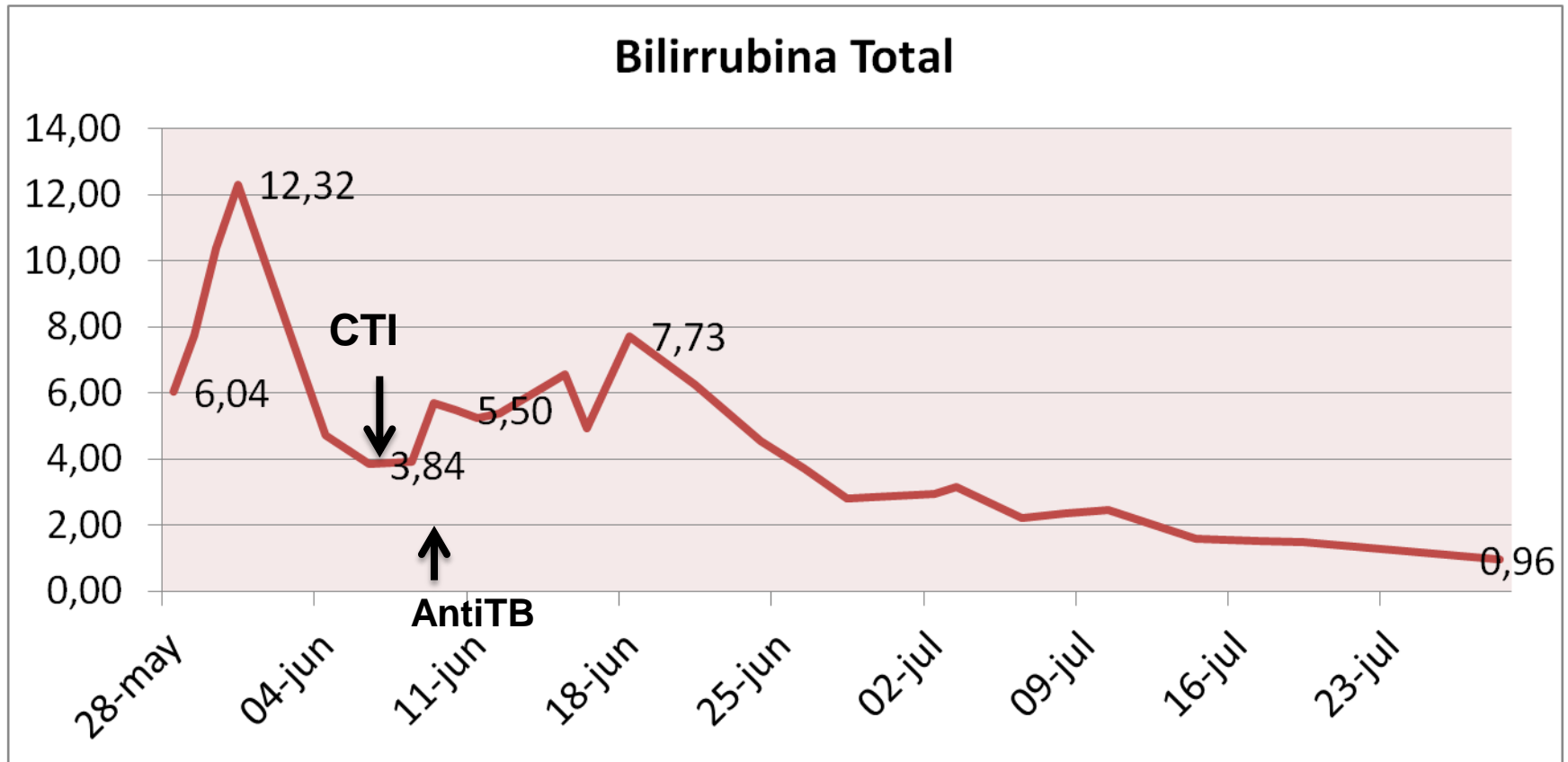
Evolución: hepatograma

- FyE Hepático alterado.
- Aumento BT a predominio de directa
- Transaminasas en descenso

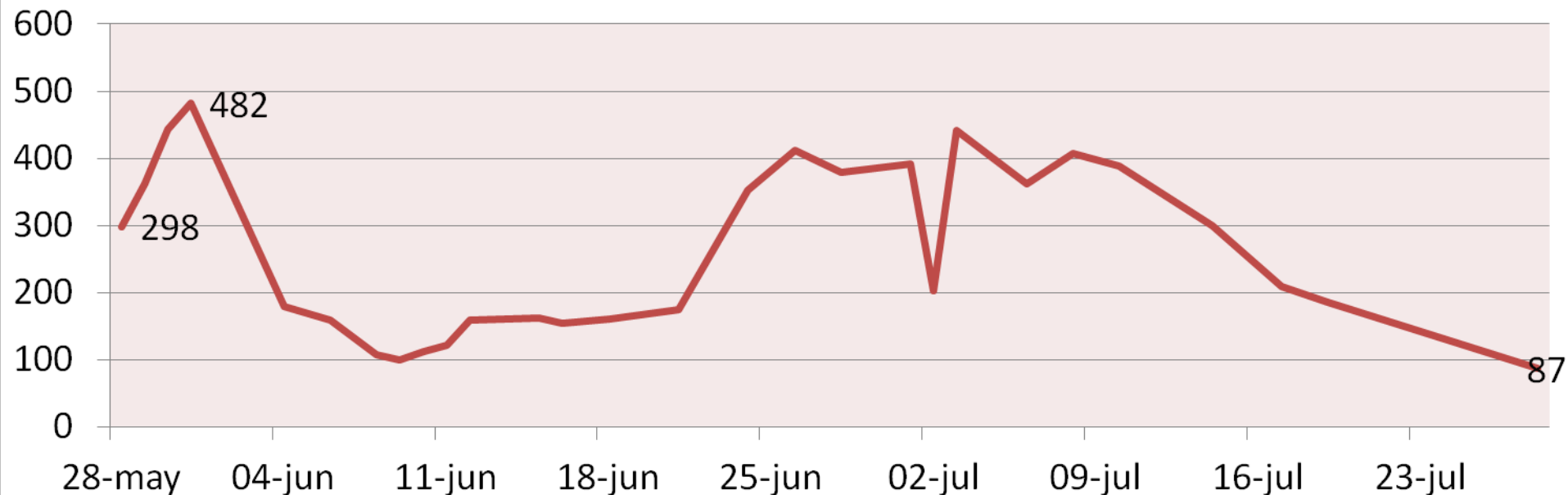
- 25/6/13
- Nuevas baciloscopías de la expectoración +++.
- Cultivo ++



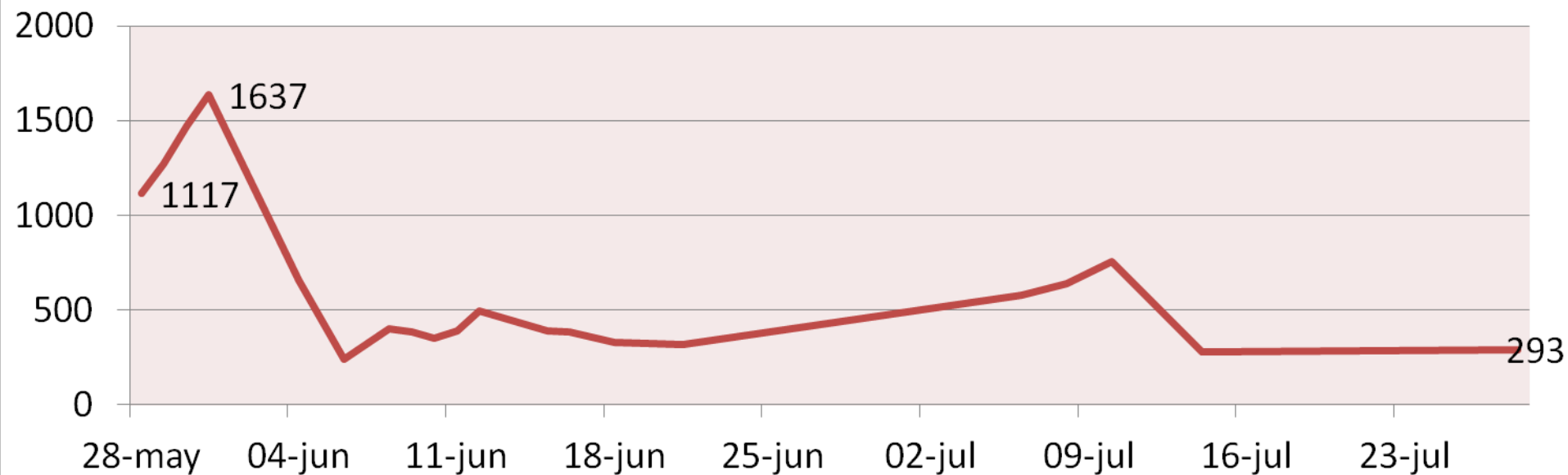
Evolución hepatograma



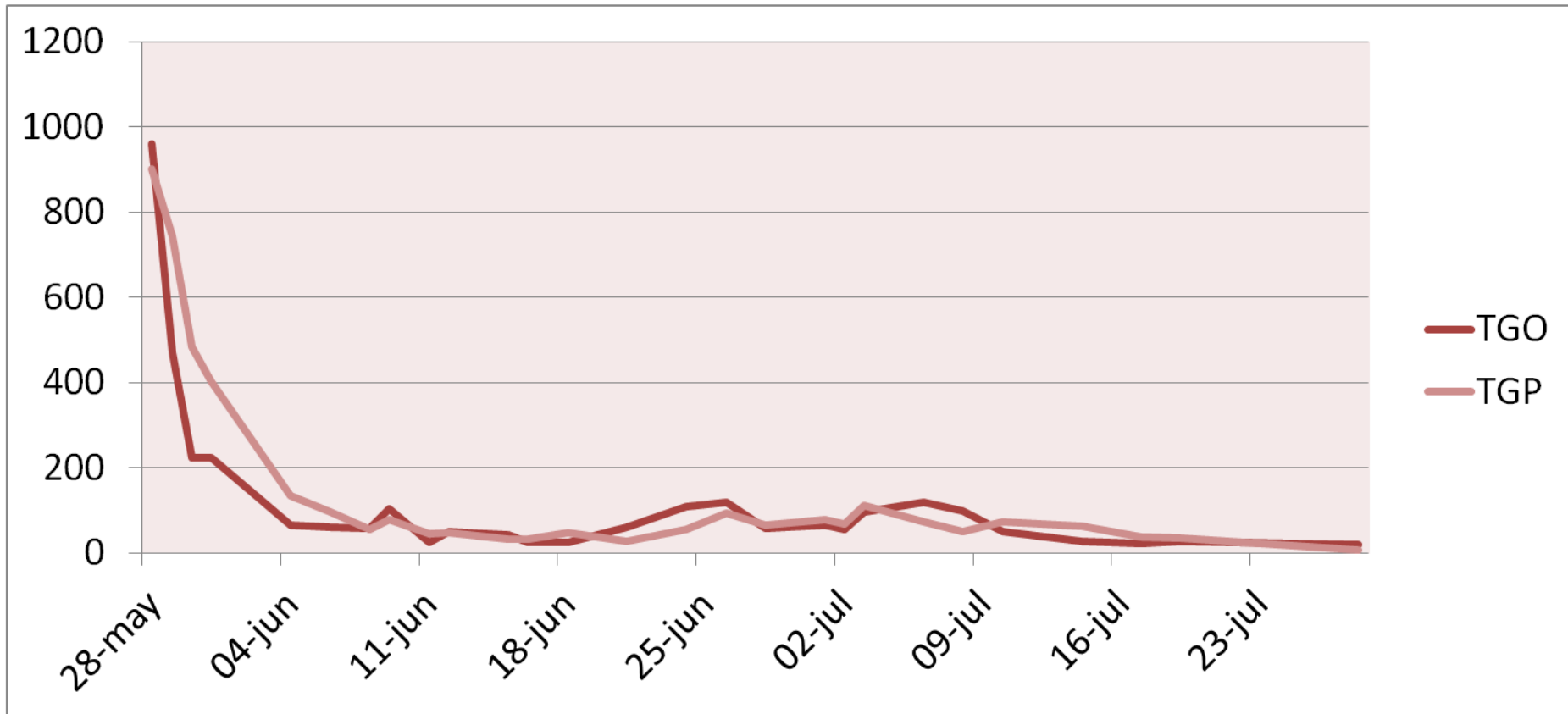
GGT



Fosfatasa Alcalina



Evolución hepatograma: Transaminasas



Evolución: hepatograma

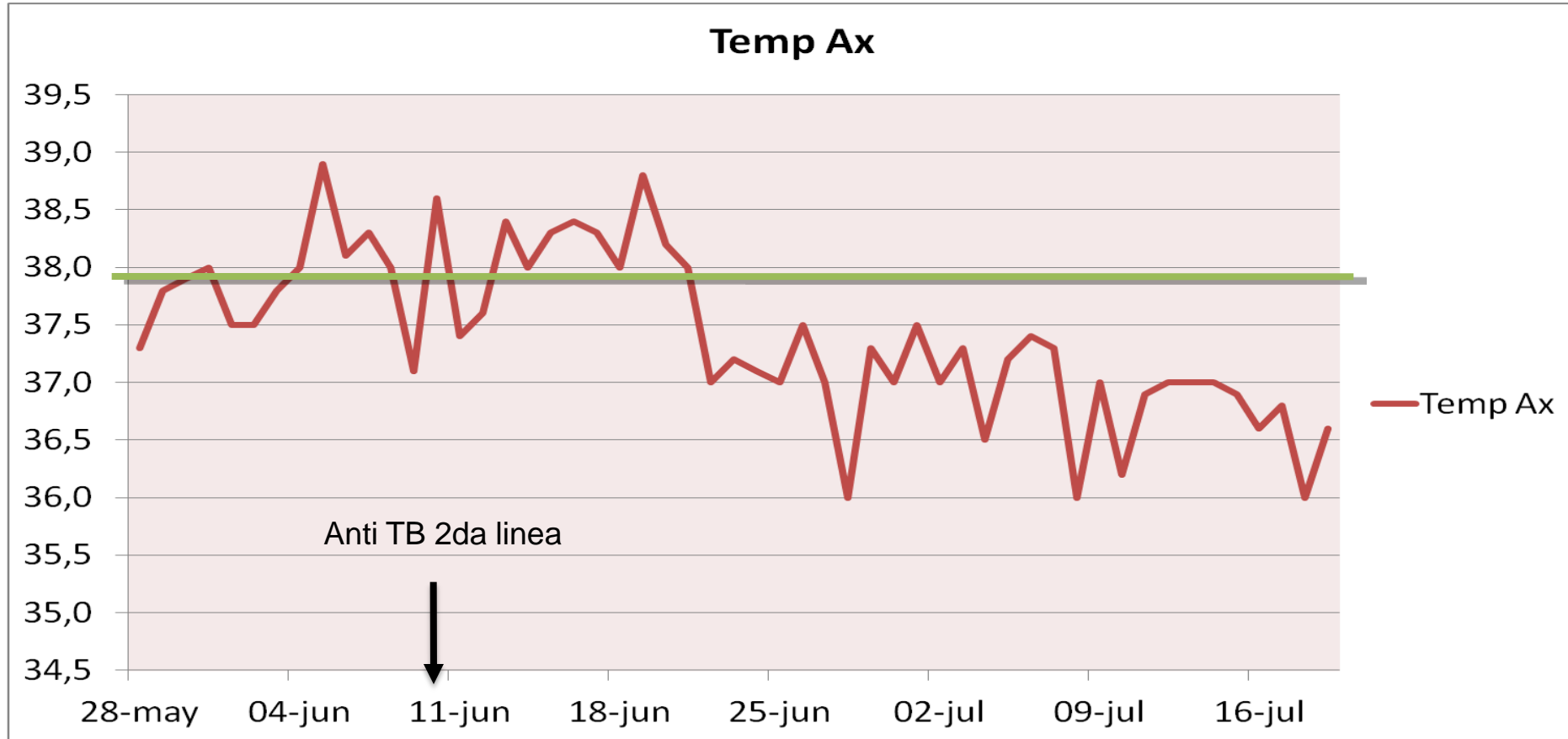
- 8/7 Colangio-Resonancia: obstrucción distal. No litiasis.
- 12/7 Colangiografía trans-kehr no evidencia de stop.
- Se decide mantener drenaje cerrado.

- Normaliza hepatograma en la evolución.

- 15/7 Se rota plan anti TB: INH, RIF, ETB, SM.
- Excelente tolerancia sin evidencia de hepatotoxicidad.



Curva térmica



En Suma:

- Paciente inmunocompetente.
- Colangitis aguda litiásica.
- Hallazgo: Tuberculosis pulmonar cavitada.
- Colestasis persistente.

- Problema: Tratamiento antituberculoso (drogas hepatotóxicas).
- Plan inicial alternativo (34 días)
- INH al mes con buena tolerancia.



Revisión del Tema

Tratamiento de la Tuberculosis con hepatograma alterado



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

Revisión del Tema

- Tratamiento primario.
- Drogas de Primera Línea y su potencial hepatotoxicidad.
- Tratamiento Alternativo.
- Duración del tratamiento.
- Seguimiento.



Tratamiento primario

- Tratamiento Primario: (Pacientes que no han sido tratados previamente con drogas anti-tuberculosas por mas de 30 días).
- Esquema de elección:
- 2(HRZE) / 4(H2R2)
- Comprimidos coformulados a dosis fijas:
RIFAMPICINA: 150 mg, ISONIACIDA: 75 mg,
PIRAZINAMIDA: 400 mg y ETAMBUTOL: 275 mg.

Normas nacionales de diagnostico, tratamiento y prevención de la tuberculosis en la República Oriental del Uruguay. Actualizado Diciembre 2011



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

Drogas de primera línea

- Eficacia superior
- Toxicidad “aceptable”
- Costos

- Isoniacida
- Rifampicina
- Pirazinamida
- Etambutol
- Estreptomina



Potencial hepatotoxicidad

- Definir hepatotoxicidad:
- ALT/AST > 3 veces el limite superior normal (LSN) + síntomas
- ALT/AST > 5 veces LSN asintomático
- ALT/AST > 3 veces LSN + BT > 2 veces LSN
- En general el patrón observado es mixto.

Aguayo M., et al. Hígado y terapia antituberculosa. *Rev Chil Respir* 2011;27: 53-57



Potencial hepatotoxicidad

- Incidencia de hepatotoxicidad producida por drogas antituberculosas : 4,3 – 19 %
- Expresión clínica variable: lesión hepatocelular, colestasis, esteatosis, etc.
- Timming para el desarrollo de hepatotoxicidad variable según cada droga.
- Diversidad de manifestaciones:
asintomático → → → falla hepática fulminante.

Gómez Calzada E., et al. Toxicidad hepática por medicamentos antituberculosos. *IATREIA*.2008; 21(1): 41-49



Potencial hepatotoxicidad

INH	10-20% Hepatotoxicidad leve. Aumenta TGP-TGO < 3 veces VN 1% Hepatitis Tóxica
RIF	Mínimas alteraciones en hepatograma. Aumento BT, FA, TGO, TGP Más precoz que Hepatotoxicidad por INH y mejor pronóstico.
PZ	Hepatotoxicidad dosis dependiente. Mayor daño hepático en intensidad pero no en frecuencia. Causa más frecuente de hepatotoxicidad en plan con INH y RIF.

Wallace R., et al. Fármacos antimicobacterianos. En: Mandell, Douglas y Bennett Enfermedades infecciosas principios y práctica. 7ma ed. Barcelona. Elsevier; 2012: 534-549



Potencial hepatotoxicidad

- Factores que favorecen el desarrollo de hepatotoxicidad:
 - Edad > 35 años >>60 años
 - Embarazo 3er trimestre y puerperio
 - Consumo de alcohol
 - Drogas hepatotóxicas concomitantes
 - Coinfección con VIH (?) TARV.
 - Hepatitis virales B y C
 - Desnutrición, hipoalbuminemia, déficit vitamínicos
 - Status acetilación lento

-Aguayo M., et al. Hígado y terapia antituberculosa. *Rev Chil Respir* .2011;27: 53-57

-Saukkonen J., et al. An official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 935-952



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

Hepatotoxicidad durante el tratamiento.

Conducta:

1- Asintomático y transaminasas < 5 veces LSN:

Se mantiene el tratamiento.

20% de los aumentos de las transaminasas cursan asintomática, y retroceden espontáneamente.

2- Transaminasas > 5 veces LSN

3- Transaminasas > 3 veces LSN + síntomas

Suspender
tratamiento y
evaluar otras
causas
hepatotoxicidad

Normas nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis en la República Oriental del Uruguay. Actualizado Diciembre 2011



Hepatotoxicidad por el tratamiento. Cuando y como reiniciar el tratamiento??

Transaminasas disminuyen a no más del doble del valor normal

1) RIFAMPICINA

En 1 semana FyE hepatico mantenido :

2) ISONIACIDA

Buena evolución clínica-paraclínica
evaluar posibilidad de agregar PZ

Recurrencia de síntomas
Suspender INH

Normas nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis en la República Oriental del Uruguay. Actualizado Diciembre 2011



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

Situaciones especiales: Alteración hepatograma previo. Plan alternativo

- 3 de las 4 drogas que componen el plan primario son hepatotóxicas.
- → Hepatopatía crónica : recomendado administrar esquemas que no tengan PZ.
 - 2 HRE 7 H2R2
 - 2 HRS 7 H2R2
 - 2 HES 10 HE

Normas nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis en la República Oriental del Uruguay. Actualizado Diciembre 2011



Situaciones especiales: Alteración hepatograma previo.

Plan alternativo

→ Hepatopatía Aguda

- Sin riesgo vital por la TB : diferir el inicio del tratamiento anti TB hasta que mejore hepatopatía
- Con riesgo vital por TB
 - 2 ESLfx, evaluando la posibilidad de introducir RIF o INH hasta finalizar el tratamiento, o mantener Etambutol y levofloxacin hasta 12 meses posteriores a la negativización de los cultivos.

Normas nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis en la República Oriental del Uruguay. Actualizado Diciembre 2011



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

Alternative anti-tuberculosis regimen including ofloxacin for the treatment of patients with hepatic injury

A. Szklo,* F. C. Q. Mello,* R. L. Guerra,*† S. E. Dorman,† G. R. Muzy-de-Souza,* M. B. Conde*

* Instituto de Doenças do Torax/Hospital Universitario Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brazil; † Center for Tuberculosis Research, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA

→ Estudio retrospectivo

→ Rio de Janeiro

→ 40 pacientes enrolados: 12- hepatopatía previa
28- hepatotoxicidad por anti TB

→ TB confirmada

→ Seguimiento 66 meses



- Objetivo evaluar la tolerancia y efectividad de tratamiento alternativo antiTB en pacientes con injuria hepática
- Tratamiento alternativo 3 SEO 9 EO
- Resultados: 85% se curaron, 7.5% abandonaron el tratamiento y 7.5% fallecieron.
- Conclusiones: El tratamiento alternativo anti TB fue bien tolerado, en 12.5% presentó reacciones adversas a Estreptomina, no reacción adversa a ETB ni ofloxacina. Fue efectivo en el 85% de los pacientes.



APRENDIZAJE

_Diagnóstico de tuberculosis: Hallazgo

_Estrés quirúrgico - Complicación TB: Siembra broncógena

_Manejo de tratamiento anti TB con hepatopatía aguda

_Tratamiento alternativo fue efectivo

