



Ateneo Clínico

Toxicidad por fármacos

Co infección TB VIH

Mayo de 2012

Dras. Macarena Vidal, Jimena Prieto, Zaida Arteta



Historia Clínica

- Paciente de 48 años. Vive en Brasil. Artesano.
- AP:
 - Fumador
 - VIH de reciente diagnóstico 1/2012.
 - Infección oportunista :
 - 1/2012 *Pneumocystis jiroveci*. Confirmado por LBA.
 - Baciloscopías negativas.
 - Recibió tratamiento con TMP-SMX.
 - No co infecciones.
 - Se desconoce CD4, CV: 109.705 copias/ml.
 - Nunca recibió TARV



- FI: 25/2/12
 - MC: fiebre
 - Fiebre de 8 días de evolución acompañado de síndrome de impregnación toxiibacilar. Tos, expectoración mucosa. No disnea. Dolor torácico. No configura un dolor tipo puntada de lado
 - Del examen: Lucido, frec . resp. 20 rpm. Tax: 38. Sat 98% VEA. 72 kg. PYM: normocoloreado. No adenopatías. No visceromegalias.PP: MAV + bilateral. No crepitantes. Resto sin elementos a destacar.



En suma:

– VIH detectado 2/2012

En el contexto de infección por *Pneumocystis jiroveci*

- Síndrome impregnación toxiibacilar
- Síndrome canalicular irriativo exudativo

– Planteos?

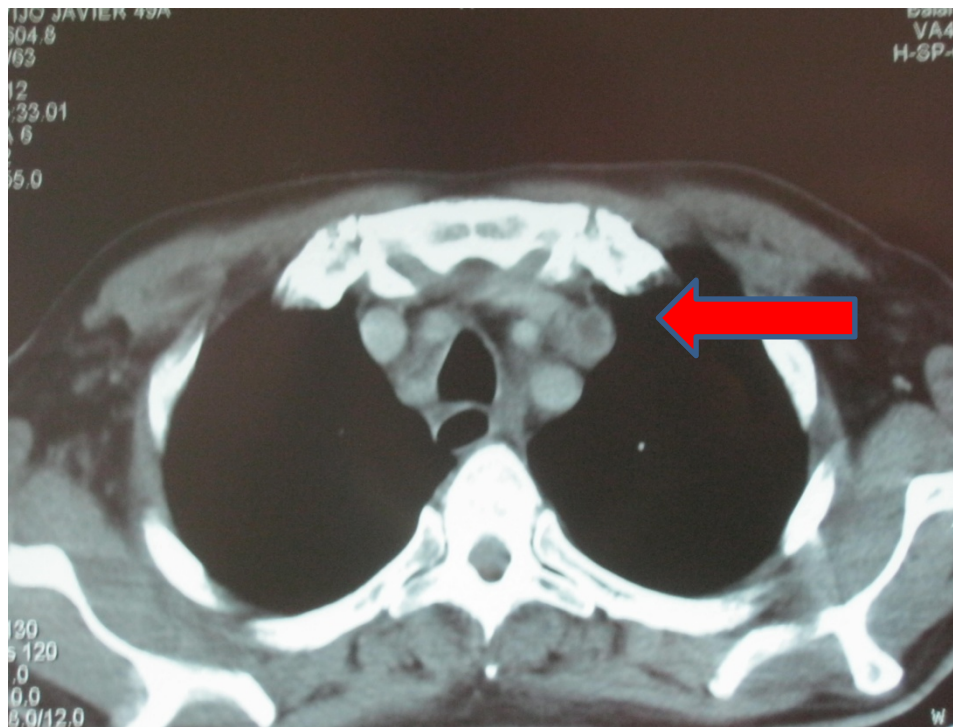


- Infección respiratoria baja
 - Microorganismos específicos?
 - TBC?
 - *Pneumocystis jiroveci*
 - Microorganismos inespecíficos?
 - Neumonía intrahospitalaria
 - » Paciente ingresado en centro de salud en los días previos



	27/2
Hg	11,2
PLT	182
WBC	11000
BT	0,34
BD	0,24
FA	865
GGT	528
TGO	74
TGP	73
CD4	2
CV	150.000
Na	130
K	4,8
VES	107

- Tomografía de Tórax



Adenopatías mediastinales con centro necrótico y compromiso pulmonar de vértice izquierdo

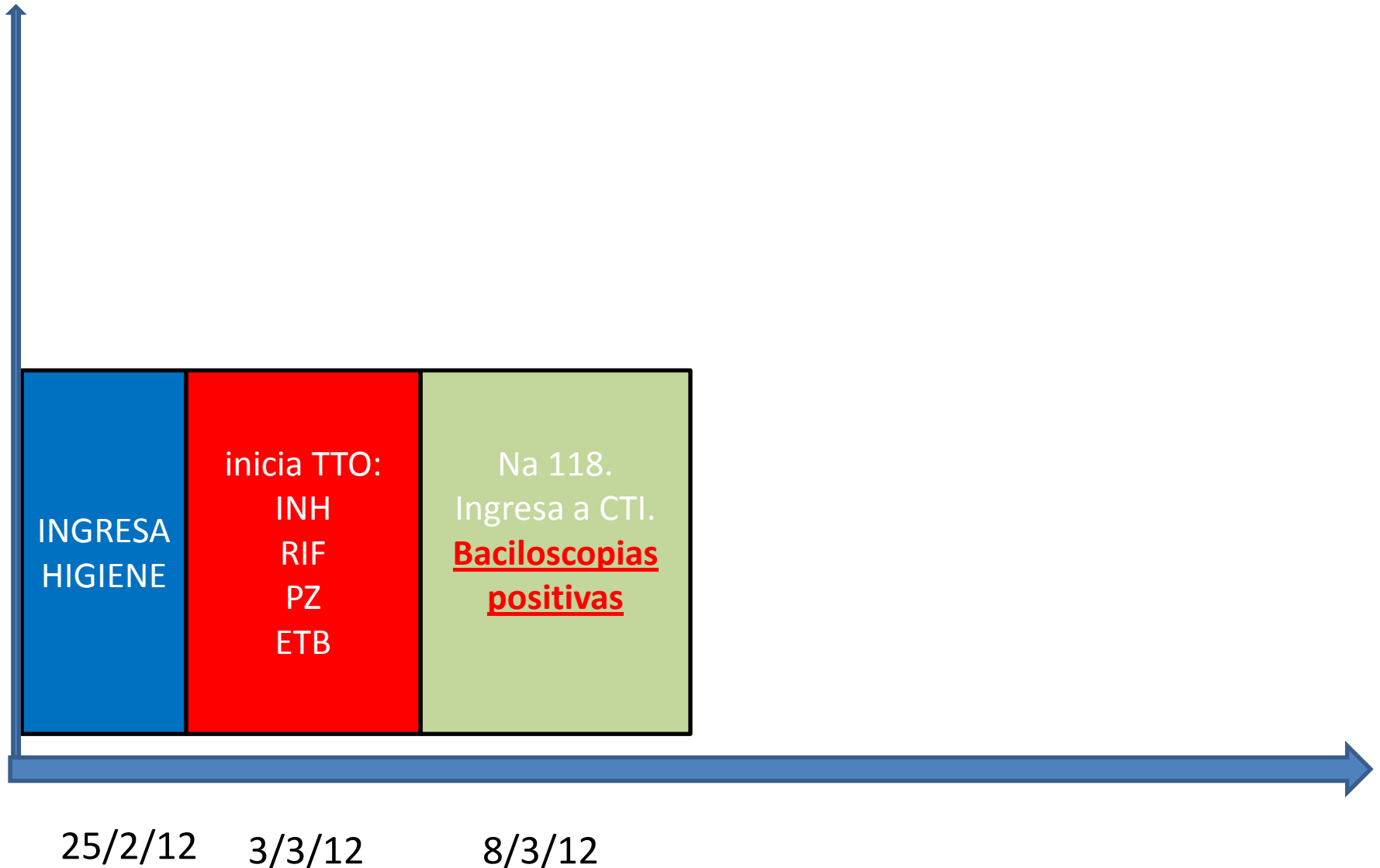


- Se realiza fibrobroncoscopia con LBA
- Para PCP, BK, inespecíficos
 - IFI negativo
 - Inespecíficos: negativo
 - TBC: pendiente



Conducta

TRATAMIENTO	DOSIS	FECHA INICIO	FECHA FINALIZACIÓN
TMP-SMX	4 amp cada 8 horas	25/2/12	8/3/12
Piperacilina-Tazobactam	4,5 gr i/v cada 6 horas	25/2/12	28/2/12
RIF	600 mg	2/3/12	
PZ	1500 mg	2/3/12	
ETB	1100 mg	2/3/12	
INH	300 mg	2/3/12	



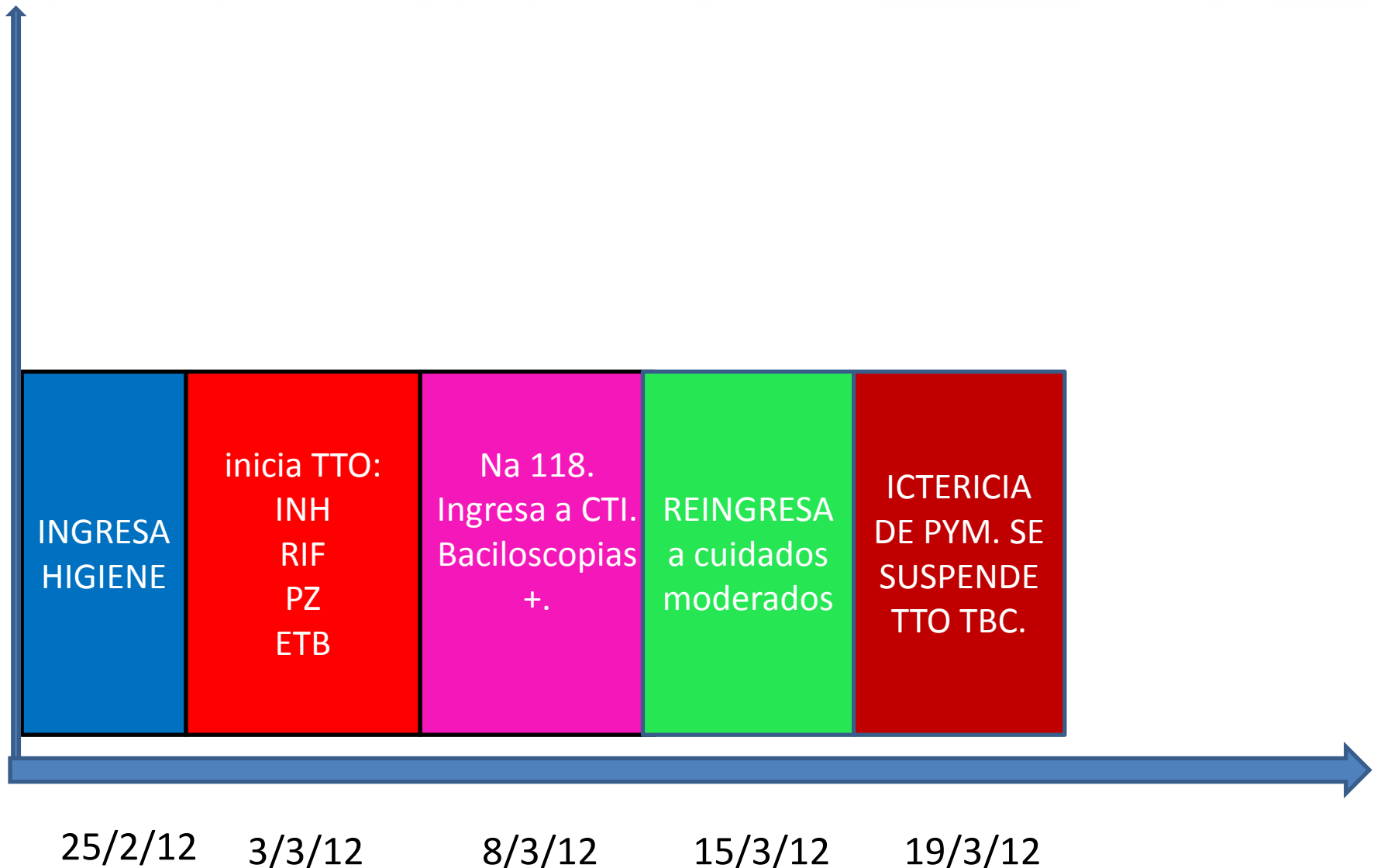


	27/2	8/3
Hg	11,2	
PLT	182	
WBC	11000	
BT	0,34	0,27
BD	0,24	0,20
FA	865	876
GGT	528	263
TGO	74	34
TGP	73	21
Urea	0,24	0,21
Creat	0,91	0,64
Na	130	118
K	4,8	5,6



Evolución en CTI

- Ingreso desde el día 8/3/12 al 15/3/12
 - Requiere ARM
 - PARACLÍNICA
 - TAC craneo y PL: normal
 - Hiponatremia de 108.
- Planteo
 - Encefalopatía metabólica
 - SIADH
 - Insuficiencia conrticosuprarrenal
 - Medicamentoso
 - Tto tuberculostático
 - TMPSMX
 - SG al 5 %
- Conducta
 - Se mantiene tratamiento tuberculostático





	27/2	8/3	19/3	20/3
Hg	11,2		10,9	10,6
PLT	182		173	173
WBC	11000		2180	4340
BT	0,34	0,27	2,45	3,87
BD	0,24	0,20	2,35	3,78
FA	865	876	883	900
GGT	528	263	394	444
TGO	74	34	673	265
TGP	73	21	575	387
Urea	0,24	0,21	0,23	0,15
Creat	0,91	0,64	0,63	0,75
Na	130	118	134	135
K	4,8	5,6	4,7	4,2

- ¿Planteos?





- Serología

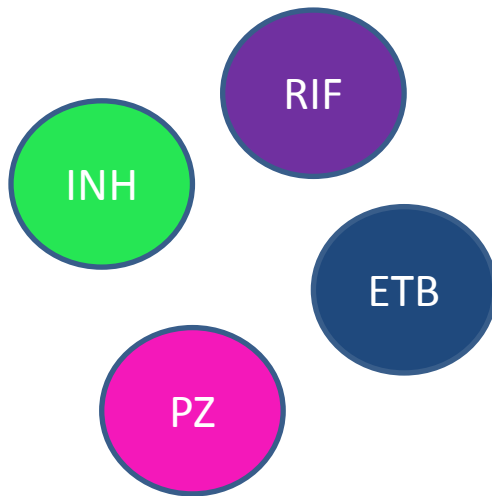
- VHB
- VHC
- VHA

} No reactivo

- CMV
 - IgG + IgM –
- Toxoplasmosis
 - IgG –
- VEB
 - IgG –



¿Toxicidad por fármacos?



¿CONDUCTA?



- ¿Conducta?
 - 1) ¿Re-inicio de drogas de manera individual?
 - 2) ¿Re-inicio de posología combinada?
 - 3) ¿Re inicio con plan alternativo?

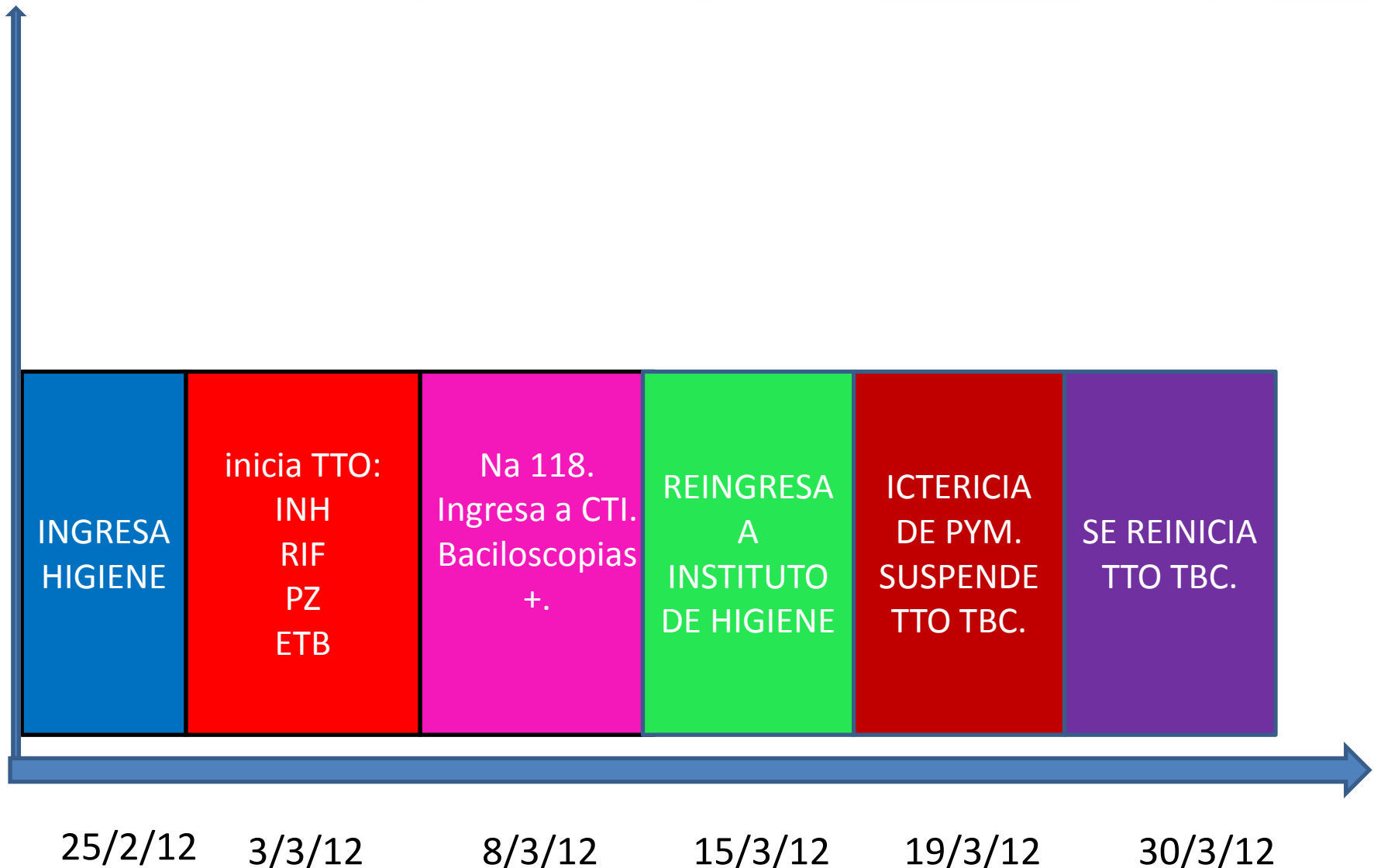


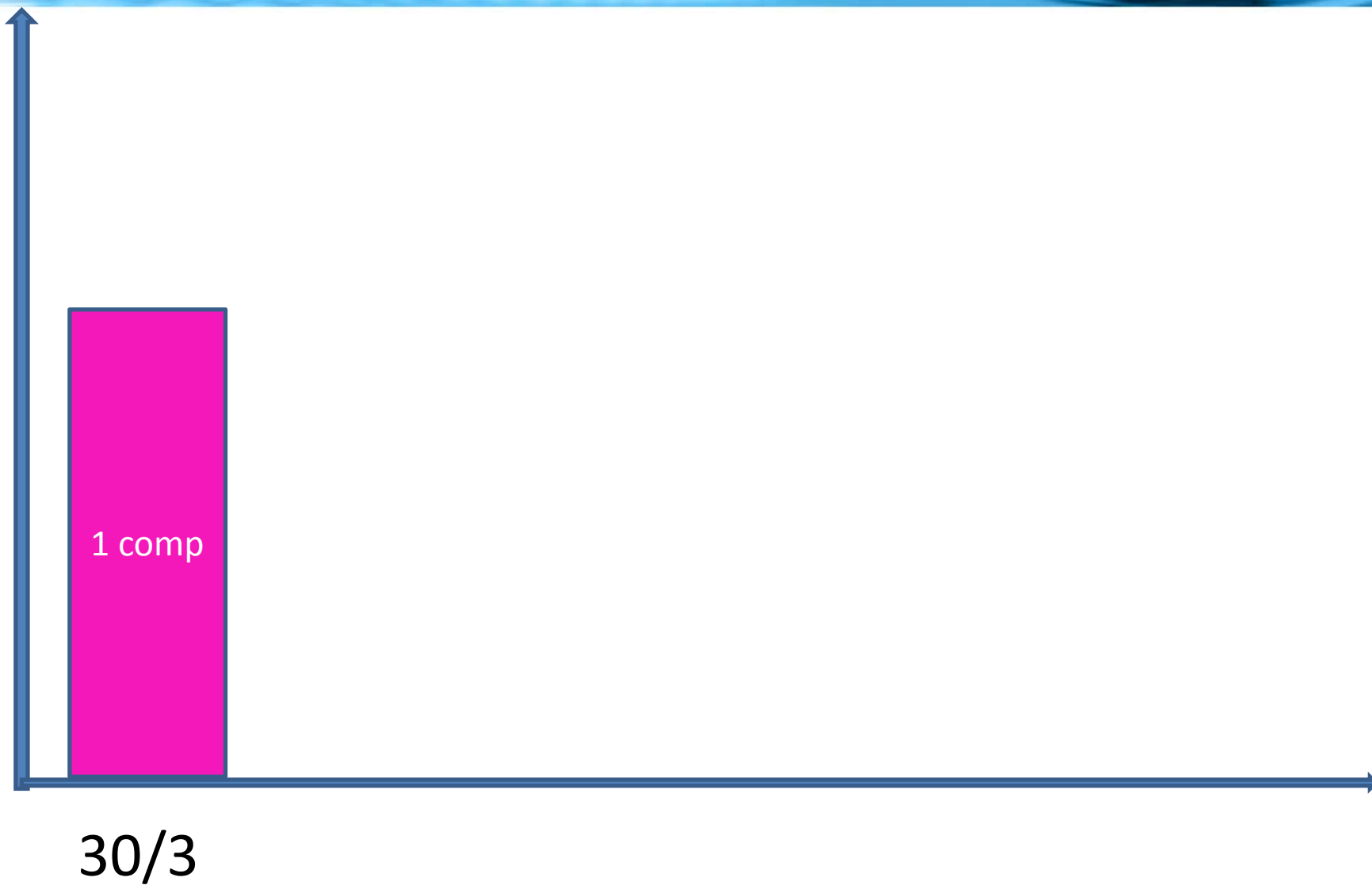
- Consulta con CHLA
 - Se recomienda inicio de 4 drogas coformuladas (INH, RIF, PZ, ETB) a dosis ascendentes, hasta que el paciente tolere dosis adecuada a su peso.

- Actualmente paciente peso actual 50 kg
 - objetivo es llegar a 4 comprimidos día.



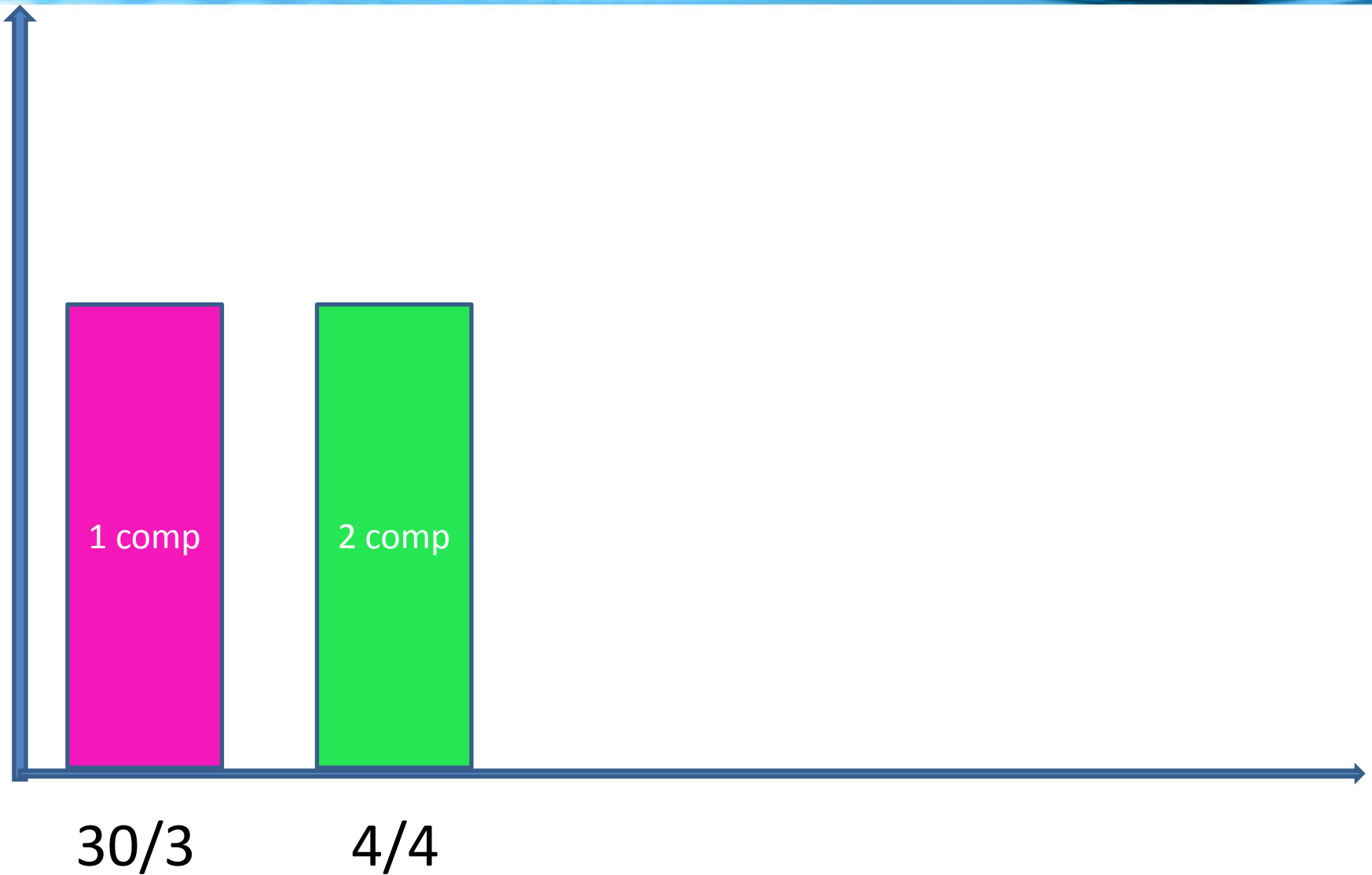
	27/2	8/3	19/3	20/3	22/3	29/3
Hg	11,2		10,9	10,6		12,6
PLT	182		173	173		242
WBC	11000		2180	4340		5380
BT	0,34	0,27	2,45	3,87	1,53	0,87
BD	0,24	0,20	2,35	3,78	1,35	0,51
FA	865	876	883	900	1116	752
GGT	528	263	394	444	758	543
TGO	74	34	673	265	95	38
TGP	73	21	575	387	238	59
Urea	0,24	0,21	0,23	0,15		0,23
Creat	0,91	0,64	0,63	0,75		0,72
Na	130	118	134	135		137
K	4,8	5,6	4,7	4,2		5,2





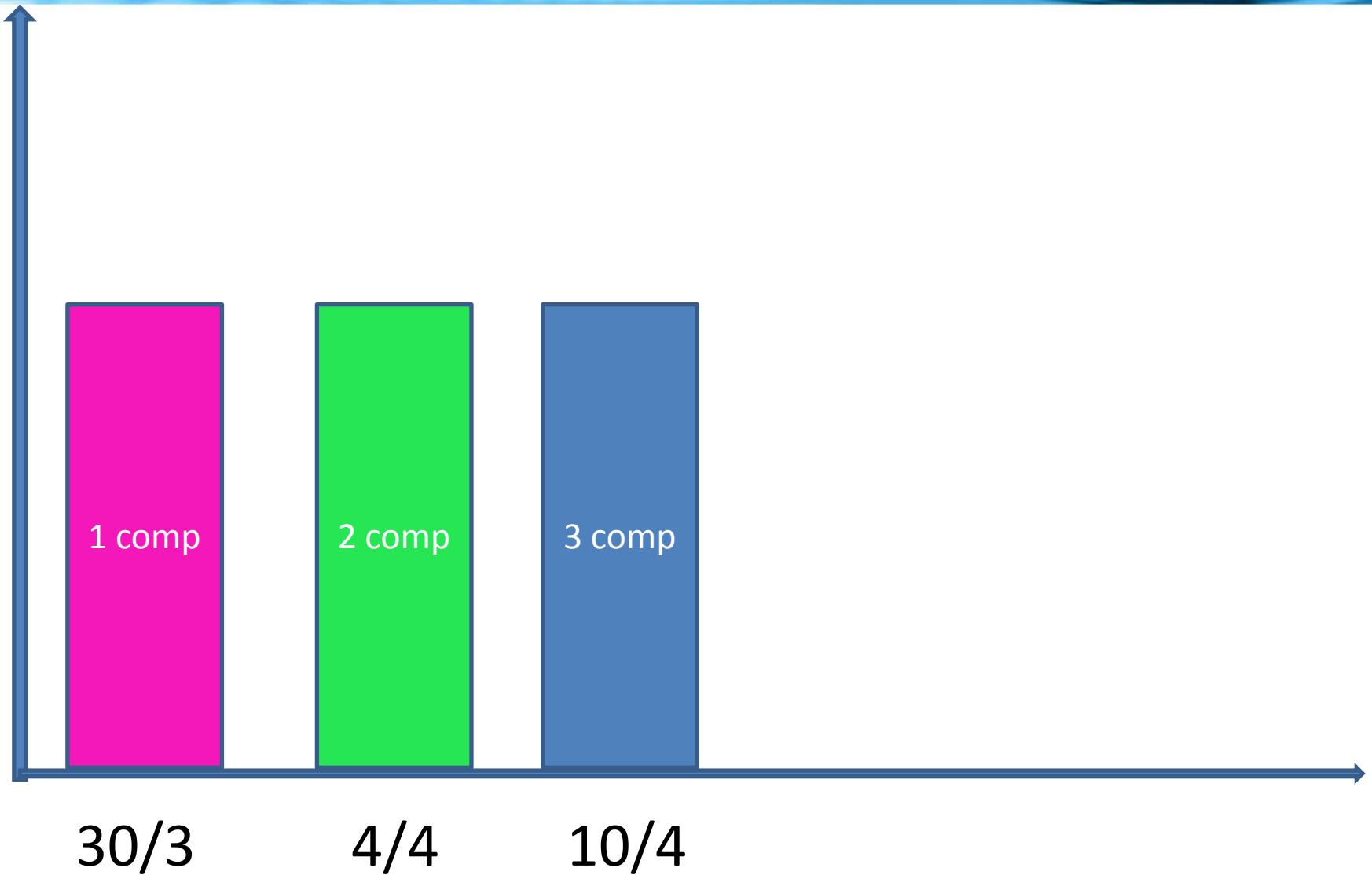


	29/3	2/4
Hg	12,6	
PLT	242	
WBC	5380	
BT	0,87	0,67
BD	0,51	0,38
FA	752	572
GGT	543	403
TGO	38	27
TGP	59	32
Urea	0,23	0,18
Creat	0,72	0,91
Na	137	135
K	5,2	4,2



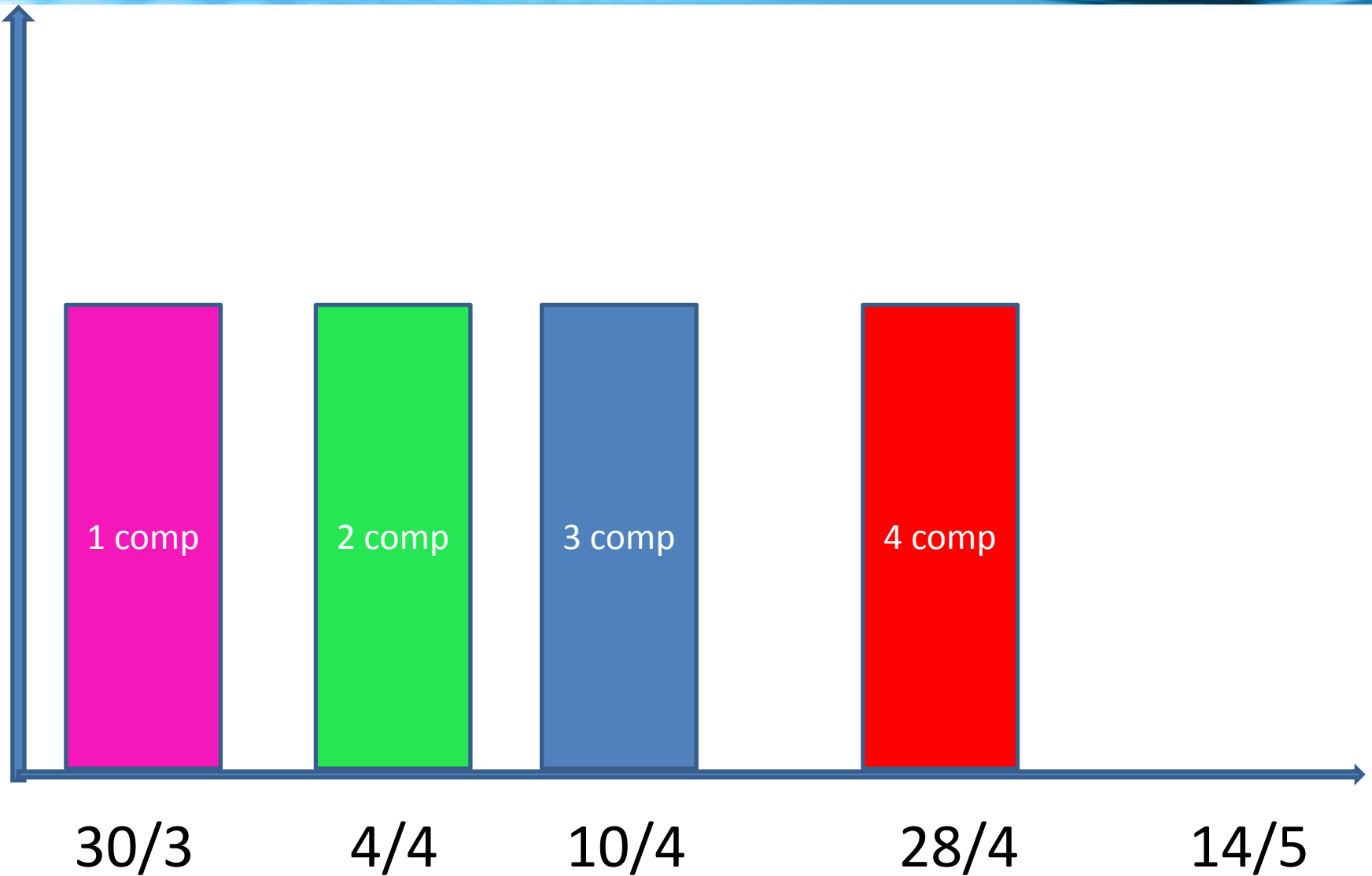


	29/3	2/4	9/4
Hg	12,6		
PLT	242		
WBC	5380		
BT	0,87	0,67	0,51
BD	0,51	0,38	0,36
FA	752	572	752
GGT	543	403	340
TGO	38	27	38
TGP	59	32	59
Urea	0,23	0,18	
Creat	0,72	0,91	
Na	137	135	
K	5,2	4,2	



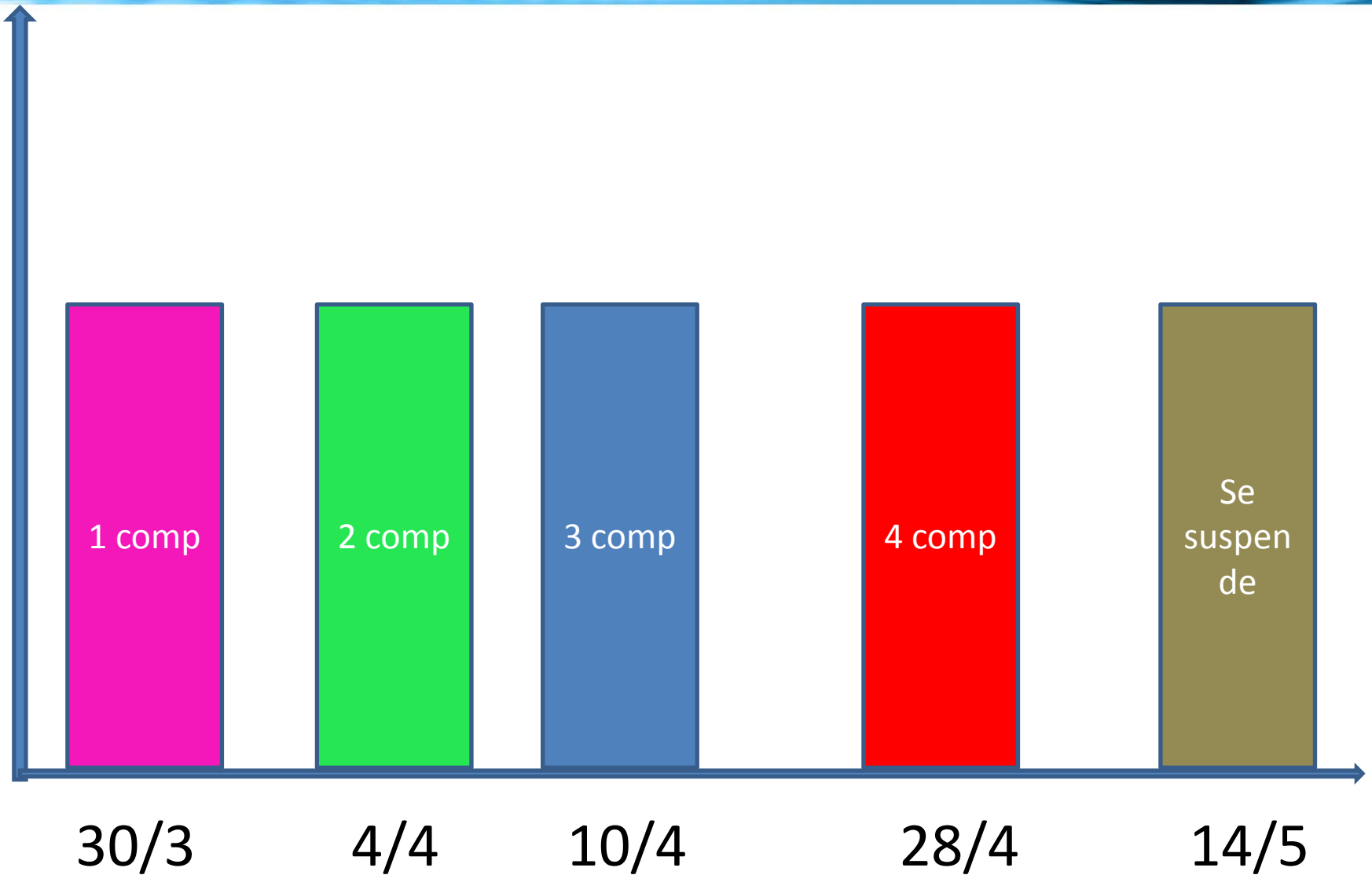


	29/3	2/4	9/4	24/4
Hg	12,6			
PLT	242			
WBC	5380			
BT	0,87	0,67	0,51	0,52
BD	0,51	0,38	0,36	0,26
FA	752	572	752	401
GGT	543	403	340	310
TGO	38	27	38	14
TGP	59	32	59	18
Urea	0,23	0,18		
Creat	0,72	0,91		
Na	137	135		
K	5,2	4,2		





	29/3	2/4	9/4	24/4	11/5
Hg	12,6				
PLT	242				
WBC	5380				
BT	0,87	0,67	0,51	0,52	1,13
BD	0,51	0,38	0,36	0,26	0,79
FA	752	572	752	401	531
GGT	543	403	340	310	381
TGO	38	27	38	14	76
TGP	59	32	59	18	91
Urea	0,23	0,18			
Creat	0,72	0,91			
Na	137	135			
K	5,2	4,2			





En suma

- Paciente VIH estadio SIDA
- Inmunosupresión severa 3 CD4
 - Cursando infección oportunista
 - TBC pulmonar confirmada
 - Primer toxicidad medicamentosa
 - Hiponatremia severa
 - Segunda toxicidad medicamentosa
 - Hepatotoxicidad
 - Tuberculostáticos



- ¿Conducta ?
- ¿Inicio de fármacos por separado?
- ¿Re inicio con un plan alternativo?
 - ¿Cuál?



Factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad

- 18 % vs 6%
- Edad avanzada
- TB diseminada
- Desnutrición
- Alcoholismo
- **Co infección VHB VHC**
- **Co infección VIH**

Fernandez-Villar A, *et al.* The influence of risk factors on the severity of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2004; 8: 1499–505



Factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad

- 18 % vs 6%
- Edad avanzada
- TB diseminada
- Desnutrición
- Alcoholismo
- **Co infección VHB VHC**
- **Co infección VIH**

Estos FR Guían
Recomendaciones
Valoración previa

Fernandez-Villar A, et al. The influence of risk factors on the severity of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2004; 8: 1499–505



Table 2. Frequency of system-organ classes involved in ADRs induced by anti-TB drugs

Site of reactions	Frequency	Percent
Gastro-intestinal system disorders	49	36.1
Liver and biliary system disorders	34	25.0
Skin and appendages disorders	22	16.2
Body as a whole-general disorders	8	5.8
Central and peripheral nervous system disorders	10	7.3
Vision disorders	1	0.7
Urinary system disorders	4	4.9
Platelet, bleeding and clotting disorders	3	2.2
Metabolic and nutritional disorders	9	6.6
Total	136	100.0

45 % presentaron algún efecto adverso

Javadi MR, et al. Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2007; 16: 1104–1110



Table 2 Antituberculosis drugs and their comparative potentials for hepatotoxicity

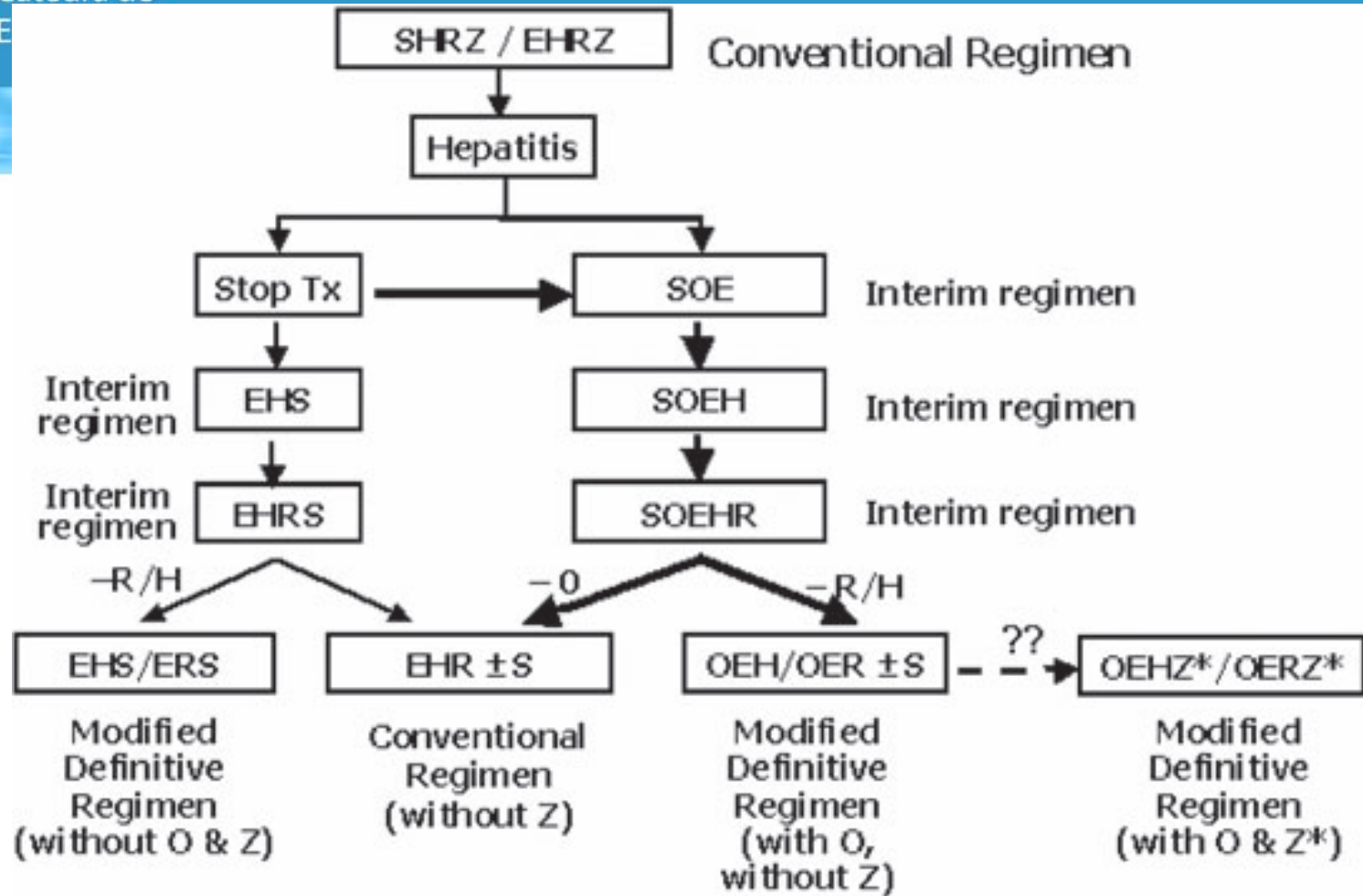
Greater potential	Lower (or little) potential
Isoniazid (D+ ; H/I±)	Streptomycin, kanamycin, amikacin, capreomycin
Rifampicin, rifabutin (D±; H/I+)	Ethambutol
Pyrazinamide (D+ H/I±)	Ofloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin
Ethionamide, Prothionamide (D+ H/I±)	Cycloserine
Para-aminosalicylic acid (D± ; H/I+)	

D, dose-related; H/I, hypersensitivity/idiosyncrasy.



Quando suspender el tto TB?

- Monitorización semanal en presencia de FR
- Controlar elevaciones transitorias
- **Suspender con elevaciones 5X -3X o bilirrubina aumentada**
 - **Como seguir?**



*Low-dose. E, ethambutol; H, isoniazid; O, ofloxacin/levofloxacin; R, rifampicin; S, streptomycin; Z, pyrazinamide.



OMS 2010

- Introducir las drogas de a una
- Identificar toxicidad si es posible
- Modificar el régimen de acuerdo a dicho esquema

- **Si la toxicidad incluye ictericia suspender Z y continuar con HRE**
- **Si la toxicidad es por R: HES 2 meses y 10 de HE**
- **Si la toxicidad es por H: RZE 6-9 meses**
- **Si es por H y R: ES+FQ 18 a 24 meses**



Conclusiones

- En pacientes con FR para toxicidad hepática por fármacos antituberculosos, se debe controlar con perfil hepático semanalmente o cuando aparecen síntomas
- Si se demuestra toxicidad hepática se deben iniciar los fármacos por separado o combinaciones menos hepatotóxicas