

Hepatotoxicidad por fármacos antituberculosos

Factores de riesgo, manejo clínico y planes alternativos

Dra. Camila Abaracón
Dr. Angel Leal
Asist. Dra. Sofía Griot



Caso clínico 1

- SM, 19 años.
- AP: Tratamiento con prednisona 20 mg/día > 4 semanas por planteo de EII en estudio, consumo ocasional de marihuana.
- Tuberculosis diseminada con compromiso pulmonar e intestinal. Inicia DFC 22/9.
- VIH, VDRL, VHB y VHC no reactivos. CMV IgG reactivo, IgM no reactivo.

	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

- ¿Cuáles son los factores de riesgo para hepatotoxicidad?
- ¿Cual es el patrón de toxicidad? ¿Cuál sería la conducta a seguir?



Caso clínico 2

- SM, 34 años.
- AP: LES diagnosticado hace 20 años con prednisona e hidroxicloroquina. Hipotiroidismo con T4. Fumador. Enolista. Tuberculosis tratada hace 4 años.
- TB, micosis pulmonar. Recibe tratamiento empírico con anfotericina b desoxicolato y antituberculoso alternativo: EMB, LEVO, IHN (29/3).
- VIH, VDRL, VHB, VHC y CMV no reactivos. VEB IgG reactivo, IgM no reactivo.

	25-3	26-3	29-3	1-4	10-4	13-4	16-4	24-4
TGO	270	233	232	181	66	40	31	24
TGP	116	114	99	97	158	108	88	64
BT	0,24	0,19	0,15	0,23	0,23	0,23	0,22	0,23
FA	64	42	79	77	90	65	62	65
GGT	190	178	186	232	356	349	376	408

- ¿Cuales son los factores de riesgo para hepatotoxicidad?
- ¿Apropiado iniciar con esquema alternativo? ¿Cuál esquema hubiese sido ideal?
- ¿Cómo sugiere seguimiento clínico y paraclínico?



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.

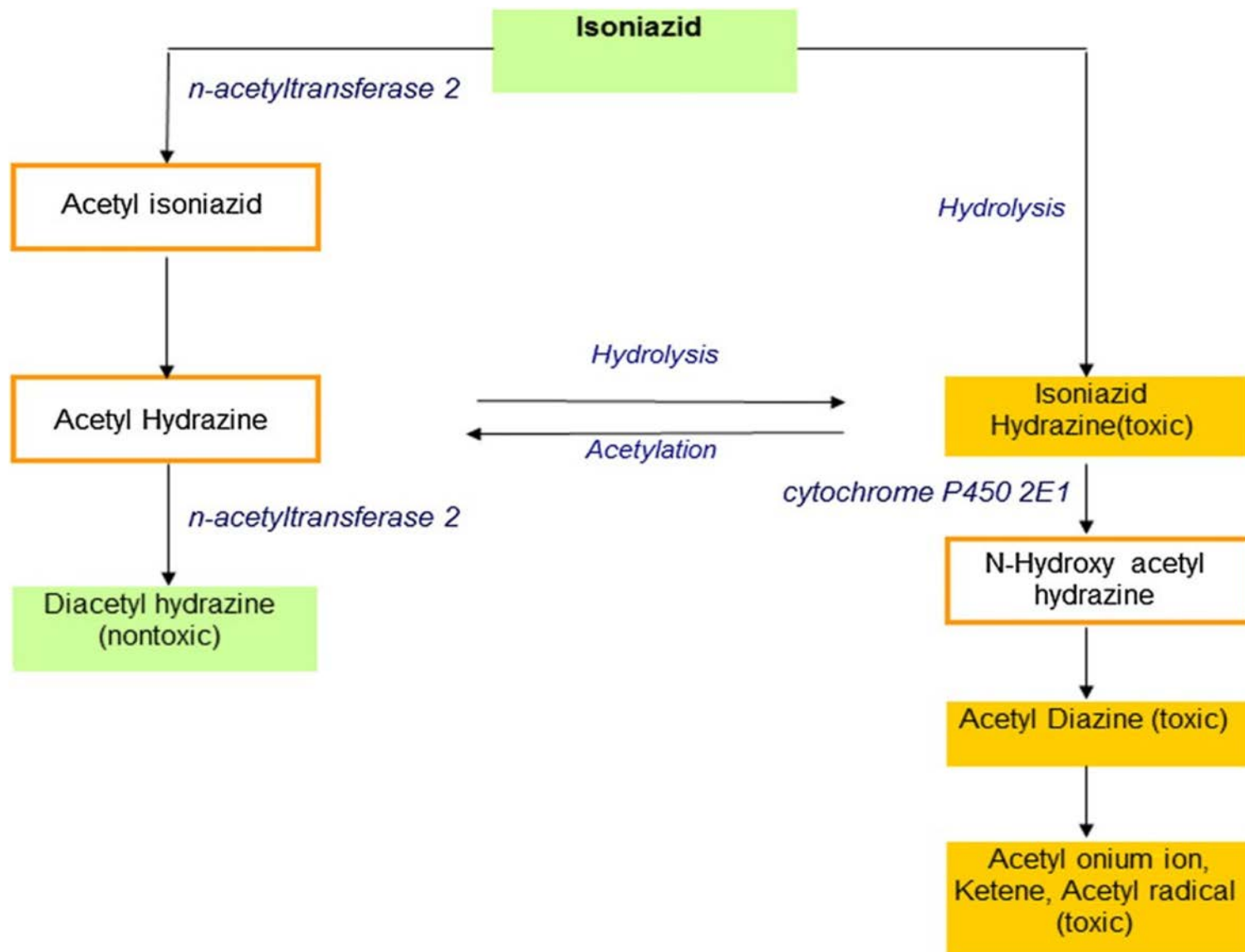


Hepatotoxicidad por antituberculosos

- Puede deberse por hipersensibilidad o toxicidad directa.
- Es más frecuente los 2 primeros meses de tratamiento.
- Patrón citolítico es más precoz con isoniacida que pirazinamida.
- Rifampicina se asocia a ictericia y colestasis.
- En la literatura no existe uniformidad sobre la frecuencia de los controles analíticos.



Biotransformación, detoxificación y eliminación



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

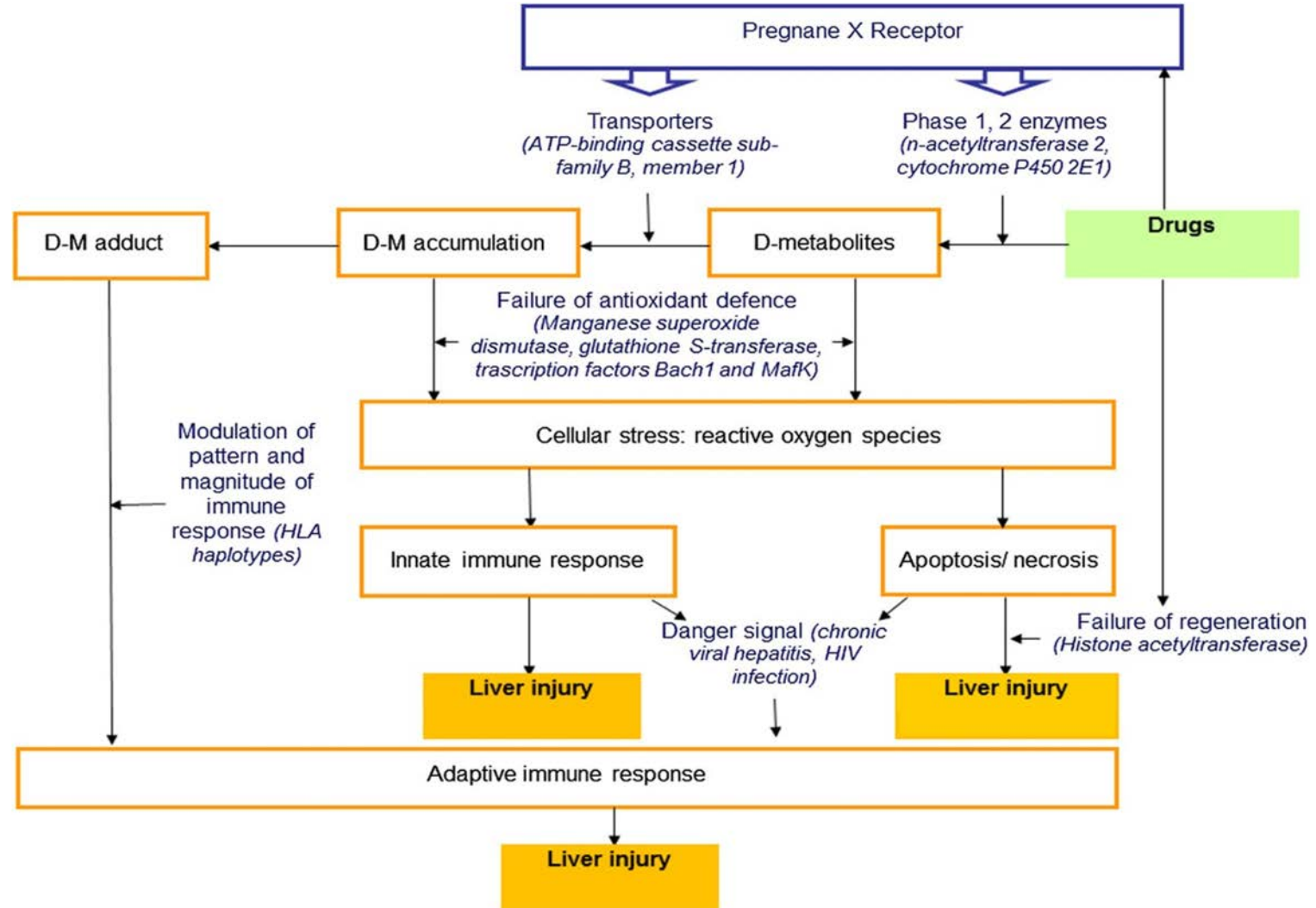


Figure 2 Hypothetical model of DILI due to anti-TB agents with potential drug and host related factors (in blue) involved in the pathogenesis.



Case series

First line anti-tuberculosis induced hepatotoxicity: incidence and risk factors



Omaima El Bouazzi^{1,2,8}, Sanaa Hammi^{3,4}, Jamal Eddine Bourkadi^{4,5}, Amina Tebaa¹, Driss Soussi Tanani^{1,3}, Rachida Soulaymani-Bencheikh^{1,5}, Narjis Badrane^{1,2}, Rachid Bengueddour²

Estudio retrospectivo, Marruecos 2014 - 2015. 142 personas con diagnóstico de TB pulmonar. Regresión logística para identificar factores de riesgo.

35/142 (24,6%) presentaron hepatotoxicidad: 65,7% patrón citolítico, 11,4% patrón colestásico, 22,9% mixto. El principales síntomas: Astenia (60%), náusea y dolor abdominal. La media ocurre al día 19 (10 – 25).

Factores de riesgo estudiados: Edad >35, sexo, hábito tabáquico, alcoholismo, consumo de marihuana, HIV, malnutrición, ERC, presentación de tuberculosis, VHB, concentración y combinación de drogas antituberculosas.

Factores de riesgo principales: Genética, combinaciones y niveles plasmáticos de IHN.

Factores de riesgo, ¿En quienes debo pensar antes de iniciar tratamiento?

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 signficante. 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.

Otros: Edad > 35 >> 60 años, embarazo, **drogas concomitantes.**



Interacciones farmacológicas de antituberculosos

Fármaco	Niveles aumentados por	Niveles disminuidos por	Aumenta niveles de	Disminuye niveles de	
Isoniacida	Etionamida PAS Propranolol	Prednisolona Hidróxido de Al Laxantes	Fenitoína Carbamazepina Primidona Barbitúricos Warfarina Diacapan Teofilina	Ketoconazol	
Pirazinamida			Probenecid		
Etambutol		Hidróxido de Al			

Rifampicina

Grupo de drogas	Drogas cuyas concentraciones disminuyen con Rifampicina
Antivirales	II, IP, NNRTIs,
Antibióticos	Macrólidos Doxiciclina
Antifúngicos	Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Ketoconazol.
Terapia Hormonal	Anticonceptivos (orales, parches transdérmicos)
Anticoagulantes	Warfarina
Anticonvulsivantes	Fenitoínas, Lamotrigina
Inmunosupresores	Ciclosporina, Tacrolimus
Agentes cardiovasculares	Verapamil, Diltiazem, Digoxina, Enalapril, Losartán, Quinidina, propafenona, propranolol.
Hipoglicemiantes orales	Glimepirida, Clorpropamida
Teofilina	Teofilina
Psicotrópicos	Benzodiazepinas, Haloperidol, Quetiapina.

Drogas cuyas concentraciones aumentan con Isoniacida
Comitoína , Carbamazepina
Warfarina
Diazepan
Drogas cuyas concentraciones disminuyen con Isoniacida.
Ketoconazol



Estrategias para prevenir la hepatotoxicidad

- a) Evitar su indicación conjunta con otros fármacos potencialmente hepatotóxicos.
- b) Utilizarlos con precaución en aquellos pacientes con enfermedad hepática crónica o en los consumidores de alcohol en exceso.
- c) Prescribir el preparado con menor actividad hepatotóxica.
- d) En los pacientes de riesgo se recomienda la monitorización mensual de la función hepática.
- e) Informar al enfermo de la posibilidad de daño hepático, así como de los signos y síntomas de alarma, cesando el tratamiento inmediatamente en caso de que surgiera o se detectara algún indicio de hepatotoxicidad.



Desarrollo de hepatotoxicidad

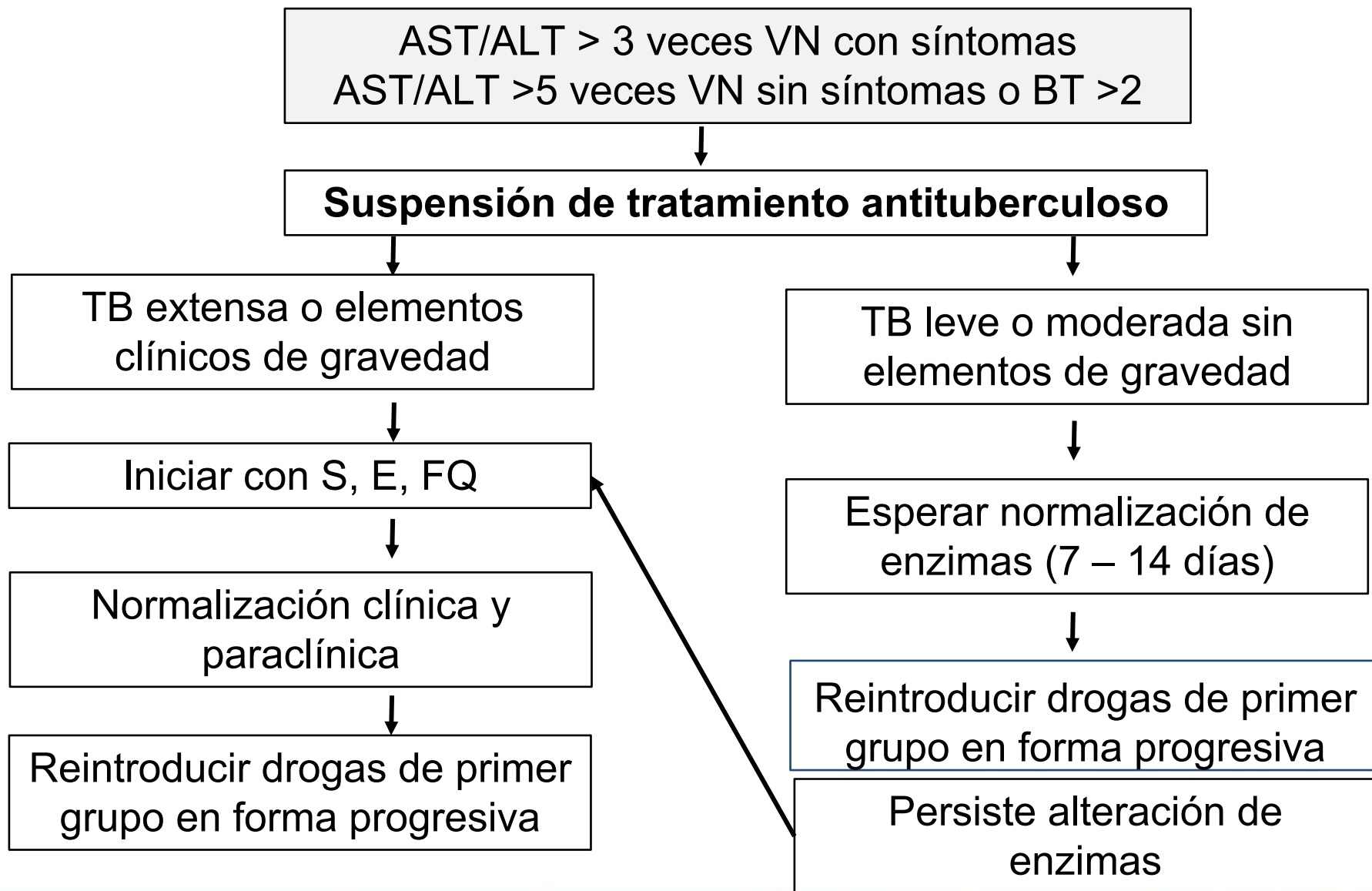


Conducta en caso de hepatotoxicidad

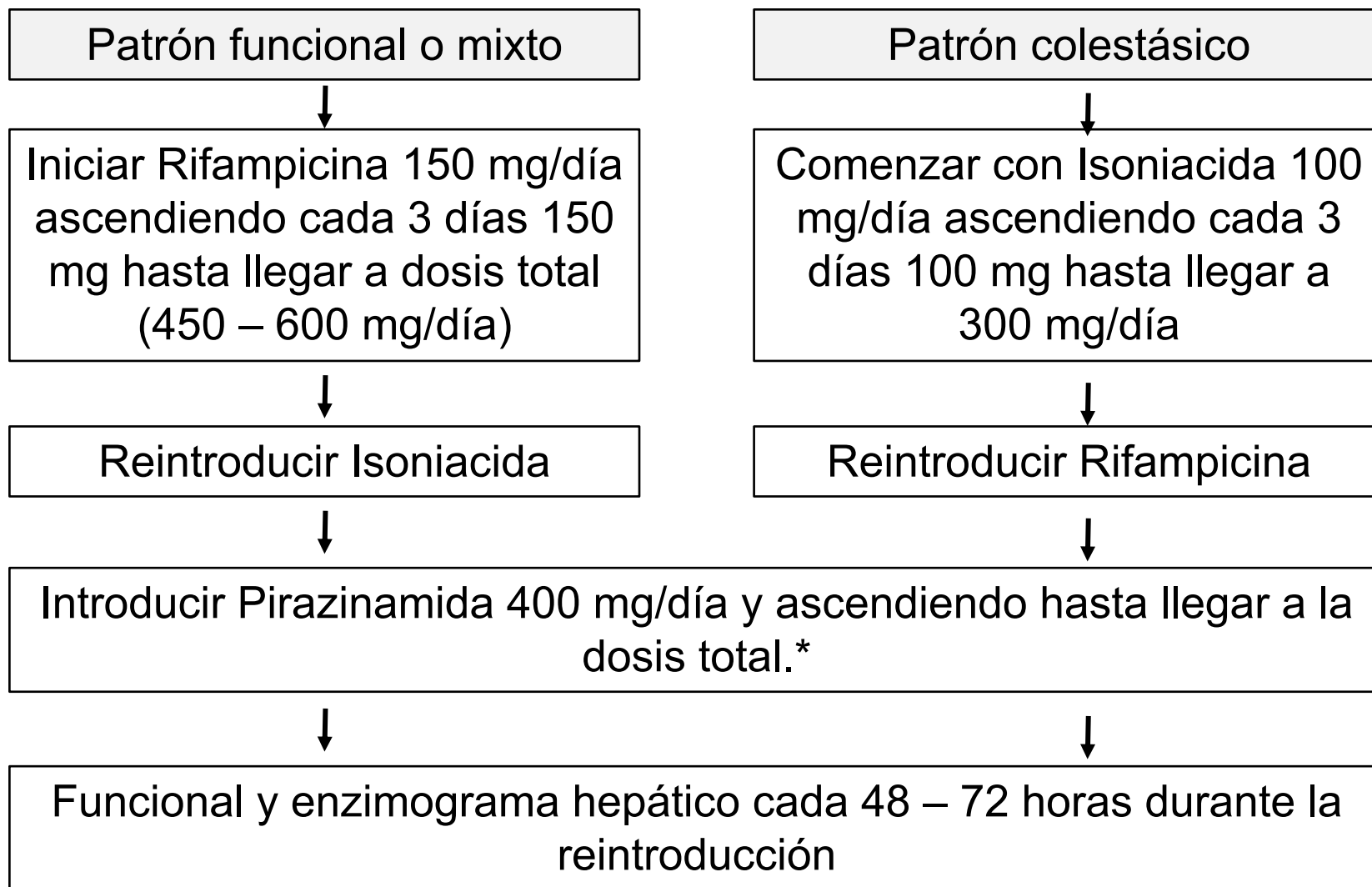
- Sospechar en caso de síntomas compatibles con hepatitis aguda.
- Suspender tratamiento antituberculoso.
- Solicitar funcional y enzimograma hepático.
- Ecografía abdominal.
- Serología para hepatitis B y C.
- Chequear tratamiento en relación a las dosis/kg y uso de otros fármacos hepatotóxicos.



Manejo clínico y elección de tratamiento antituberculoso



Reintroducción de drogas del 1er grupo



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



Safety of 3 Different Reintroduction Regimens of Antituberculosis Drugs after Development of Antituberculosis Treatment–Induced Hepatotoxicity

Surendra K. Sharma,¹ Rohit Singla,¹ Pawan Sarda,¹ Alladi Mohan,⁴ Govind Makharia,² Arvind Jayaswal,³ Vishnubhatla Sreenivas,⁴ and Sarman Singh⁵

Departments of ¹Medicine, ²Gastroenterology, ³Orthopaedics, ⁴Biostatistics, and ⁵Laboratory Medicine, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, and ⁶Department of Medicine, Sri Venkateswara Institute of Medical Sciences, Tirupati, Andhra Pradesh, India

Estudio prospectivo de cohorte (2004-2009). India.

175 pacientes con hepatotoxicidad por antiTB moderada - severa (sin hepatopatía previa ni coinfecciones) asignados aleatoriamente en 3 grupos con distintos protocolos de reintroducción de drogas.

25.7% TB pulmonar; 55.4% TB extrapulmonar; 18.9% TB miliar

Distribution of DIH cases with respect to site of TB, %	Arm I	Arm II	Arm III
Pulmonary TB	29.3	22.0	25.9
Extrapulmonary TB	56.9	55.9	53.5
Miliary/disseminated TB	13.8	22.0	20.7



Objetivo: evaluar recurrencia de hepatotoxicidad en la reintroducción de drogas según los diferentes protocolos.

Study arm	Regimen
Arm I	H, R, and Z at maximum dosages from day 1
Arm II	R at maximum dosage from day 1, H at maximum dosage from day 8, and Z at maximum dosage from day 15
Arm III	H at dosage of 100 mg/day from day 1, maximum dosage from day 4; R at dosage of 150 mg/day from day 8, maximum dosage from day 11; and Z at dosage of 500 mg/day from day 15, maximum dosage from day 18

NOTE. Maximum dosage was determined according to body weight, as follows: H, 5 mg/kg; R, 10 mg/kg; and Z, 25 mg/kg. H, isoniazid; R, rifampicin; Z, pyrazinamide.

Resultado: 89% no desarrolló nueva hepatotoxicidad. La gravedad de la hepatotoxicidad inicial no afectó el riesgo de recurrencia.

No se observaron diferencias significativas de recurrencia entre los regímenes estudiados.



Seguimiento

- Control con hepatograma cada 48-72hs durante reintroducción de fármacos. Continuar semanalmente durante el primer mes y luego mensualmente.
- Recurrencia variable (10-24%) y la severidad de la afectación inicial no parecería incidir en el riesgo un nuevo evento
- Si nueva hepatotoxicidad rotar a tratamiento alternativo que incluya drogas de segunda línea

El OBJETIVO siempre será reintroducir el máximo de drogas de primera línea posible, recordando que la eficacia del tratamiento se reduce cuando este objetivo no se logra



¿Cómo elaborar un esquema de tratamiento alternativo?


Combinar al menos 1-2 drogas bactericidas con 1-2 drogas esterilizantes sabiendo que la rifampicina e isoniacida son la pedra angular del tratamiento.

Drogas bactericidas: : capacidad de eliminar bacilos en fase de multiplicación rápida, metabólicamente muy activos. Reducen rápidamente la carga bacilar, transmisión y progresión lesional. Responsables de la curación (**ej. isoniacida, rifampicina, aminoglucósidos, quinolonas**)

Drogas esterilizantes: capacidad de eliminar bacilos persistentes que se encuentran en estado metabólico silente o en crecimiento intermitente responsables de las recaídas. Una buena y rápida esterilización reduce la duración del tratamiento (**ej. rifampicina, pirazinamida, quinolonas**)



Actividad y toxicidad de fármacos anti TB

	ACTIVIDAD BACTERICIDA	ACTIVIDAD ESTERILIZANTE	HEPATOTOXICIDAD
ALTA	Isoniacida Rifampicina	Rifampicina Pirazinamida	Pirazinamida
	Levo/ Moxifloxacina	Moxifloxacina/ Levofloxacina	Isoniacida
	Amikacina/ Estreptomina	Linezolid	Rifampicina
	Linezolid		
	BAJA	Pirazinamida	

***Etambutol: protege a la rifampicina e isoniacida del desarrollo de resistencia. Utilizarlo cuando se incluya alguna de éstas en el esquema de tratamiento**



Tuberculosis en enfermedad hepática crónica

- 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.
- De los fármacos de primera línea, la pirazinamida es la de mayor riesgo. Se recomienda evitar su uso en pacientes con hepatopatía.
- A mayor gravedad de enfermedad tuberculosa, más fármacos con actividad bactericida deben administrarse.
- Solicitar E/F hepático 1 a 2 veces por semana el primer mes.



Tratamiento antiTB en hepatopatías crónicas

- a) Enfermedad hepática crónica sin alteración en hepatograma y sin elementos que aumenten el riesgo de hepatotoxicidad:
- DFC con control estrecho del funcional y enzimograma hepático
- b) Enfermedad hepática crónica estable + menor 60 años:
- 2 meses INH + EMB + RIF (con o sin AG) seguidos de 7 meses de RIF + INH ó
 - 9 meses de INH + RIF + EMB
- c) Cirrosis sintomática o insuficiencia hepática avanzada + >60a
- 9 a 12 meses de RIF + EMB + FQ
- d) Hepatopatía descompensada
- 18 a 24 meses de EMB + S + FQ



Aprendizajes

- La sospecha de hepatotoxicidad se basa en alteración del funcional y/o enzimograma hepático o síntomas de hepatitis aguda.
- La vigilancia estrecha y la detección temprana son la base para prevenirla
- Es importante definir cuáles son aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad
- La reintroducción progresiva y selección del tratamiento dependerá de la gravedad del cuadro clínico y el patrón de alteración del F/E hepático.
- El objetivo siempre será reintroducir el máximo de drogas de primera línea posible para asegurar la eficacia del tratamiento



Aprendizajes

Paso 1

Evaluar factores de riesgo para hepatotoxicidad, cuadro clínico y paraclínico

Riesgo bajo: Control inicial, a las 2 semanas y seguimiento según pautas locales

Riesgo alto: Prevención inicial, evaluar riesgo - beneficio ¿esquemas alternativos?, seguimiento clínico estrecho con F y E/H

Paso 2

Hepatotoxicidad: AST/ALT > 3 VN + síntomas ó AST/ALT > 5 VN ó BT > 2

Evaluar estado clínico + gravedad de TB

Leve moderado: Esperar 7 a 10 días hasta normalización de F y E/H. Luego reintroducción progresiva drogas 1° línea

Grave: Suspender tratamiento, iniciar esquema alterativo no hepatotóxico hasta mejoría analítica. Luego reintroducción con drogas de primera línea según perfil de hepatotoxicidad y severidad de TB

Control clínico + F y E/H:

- 2 por semana primer mes.
- 1 quincenal al segundo mes
- Mensual hasta finalizar tratamiento

SIEMPRE TOMAR EN CUENTA LA POTENCIA Y CARACTERÍSTICAS DEL FÁRMACO ANTITUBERCULOSO. SIEMPRE INTENTAR INICIAR O REINTRODUCIR FÁRMACOS ANTI TB DE PRIMERA LINEA.



Caso clínico 3

- SM, 44 años. AP: VIH sin tratamiento CD4 99, CV detectable. Esofagitis por candida y CMV.
- TB con baciloscopia + en LBA en tratamiento 27/12 DFC. Aspergilosis pulmonar GM 2,6 LBA en tratamiento con anfotericina b liposomal desde 25/1.
- VDRL y VHC no reactivos. Serología VHB core aislado; CMV IgG e IgM reactivos.

	26/12	27/12	28/12	30/12	7/1	9/1	13/1	14/1	20/1	29/1	5/2	14/2
TGO	26	24	103	175	89	38	18	21	35	27	31	25
TGP	16	39	139	259	172	106	39	36	38	32	59	35
BT	0.15	0.20	0.33	0.21	0.15	0.26	0.15	0.26	0.15	0.18	0.15	0.19
FA	67	67	307	297	204	205	174	183	187	124	191	124
GGT	61	61	227	240	240	222	159	166	157	105	158	164

- ¿Cuáles son los factores de riesgo para hepatotoxicidad?
- ¿Cuál sería el esquema ideal de inicio? ¿DFC o alternativo?
- ¿Cómo introducir drogas de primera línea y cuando?
- ¿Cómo continuar con tratamiento antifúngico en el switch a vía oral?





Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2020.

