

TUBERCULOSIS

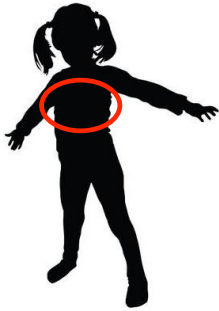
CASOS CLÍNICOS (II)

MARZO 2020

Mamiko Onoda

Caso clínico **2**
HEPATOTOXICIDAD Y NUTRICIÓN

Caso clínico 2 | MOTIVO DE CONSULTA



Niña 10 años con tuberculosis (TB) pulmonar sensible.

A los 10 días de iniciar tratamiento presenta importante hiporexia y pérdida de peso asociado a ictericia y coluria.

Caso clínico 2 | ANTECEDENTES PERSONALES

- Nacida en Rumanía. Reside en España desde hace un año.
- Vacunada según calendario, incluyendo BCG al nacimiento en país de origen.
- Sana, sin enfermedades de interés, intervenciones quirúrgicas ni ingresos previos.
- Diagnosticada de TB pulmonar a raíz del diagnóstico de su hermano de 7 meses. Historiando a la paciente refería hiporexia y pérdida de peso desde un mes y medio antes del diagnóstico.

Caso clínico 2 | ANTECEDENTES FAMILIARES

- Hermano de 7 meses recién diagnosticado de tuberculosis pulmonar.
- A raíz de ello, se realizó estudio al resto de familia con diagnóstico de la paciente de tuberculosis pulmonar e ingreso hospitalario para tratamiento.
- Padres sanos.
- Caso índice: abuela materna con la que conviven diagnosticada de tuberculosis pulmonar.

Caso clínico 2 | ENFERMEDAD ACTUAL

- Pérdida de peso. Hiporexia. Astenia.
- Afebril.
- No vómitos ni diarrea.
- No dolor abdominal. No acolia. Coluria.
- Tratamiento actual:
 - Isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol.
 - Piridoxina.

Caso clínico 2 | **EXPLORACIÓN FÍSICA**

- Peso: 22 kg (p2, -2.2 DE). Talla: 140 cm (p12, -1.1 DE). IMC: 11.2 (<p1, -2.3 DE).
- Regular estado general. Caquética. Bien hidratada y perfundida. Ictericia mucocutánea. No exantemas. No adenopatías.
- ACP: normal. Abdomen: normal. ORL: normal. Neuro: normal.



ANTE ESTA CLÍNICA...

**¿Se está tratando
adecuadamente la
TB?**

**¿Toxicidad por
fármacos?**

**¿Otra patología
asociada?**

Caso clínico 2 | ...

1. Comprobar adherencia terapéutica.

Sí, está tomando bien la medicación a dosis correcta según protocolos sin vómitos posteriores a la toma.

Dosis:

Isoniazida: 10 mg/kg/día.

Rifampicina: 15 mg/kg/día.

Pirazinamida: 35 mg/kg/día.

Etambutol: 20 mg/kg/día.

+ piridoxina 30 mg/día por el estado de nutrición.

Caso clínico 2 | ...

2. Pruebas complementarias:

Antes de iniciar tratamiento se realizó hemograma y bioquímica que fueron normales, incluyendo perfil hepático:

ALT: 6 UI/L, AST 8 UI/L, bilirrubina total 1mg/dL y albúmina 27 mg/dL.

Caso clínico 2 | ...

Se realiza de nuevo analítica con hemograma, bioquímica y coagulación en la que destaca:

ALT 1426 UI/L

AST 1186 UI/L

BR total 27 mg/dL

¡Para determinar
fallo hepático hay
que realizar
coagulación!

Normal en nuestro caso

Caso clínico 2 | **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

PRINCIPALMENTE DOS:

- Hepatitis aguda viral.
- Daño hepático inducido por fármacos.

Caso clínico 2 | **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

PRINCIPALMENTE DOS:

- Hepatitis aguda viral.
 - Se realizan serologías que son negativas.
- Daño hepático inducido por fármacos.
 - Hepatotoxicidad conocida de los antituberculosos (efecto adverso más frecuente).
 - Se rehistoria a la paciente sobre ingesta de otros fármacos o sustancias, incluyendo hierbas medicinales → no.

Caso clínico 2

ANTE UNA POSIBLE HEPATOTOXICIDAD POR FÁRMACOS

- Suspender toda medicación potencialmente hepatotóxica si:
Bilirrubina total $\geq 3\text{mg/dL}$ o transaminasas ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad.
- Vigilancia estrecha del paciente y del perfil hepático hasta su normalización.

Caso clínico 2 | **HEPATOTIXICIDAD POR FÁRMACOS**

- La hepatotoxicidad inducida por fármacos es la reacción adversa más frecuente que lleva a la interrupción del tratamiento de la tuberculosis.
- Se asocia sobre todo a isoniazida, rifampicina y pirazinamida.
- No hay consenso sobre su manejo ni sobre la reintroducción de la medicación.

Caso clínico 2

RECOMENDACIONES SOBRE REINTRODUCCIÓN DE MEDICACIÓN TRAS HEPATOTOXICIDAD

- SOLO tras normalización de transaminasas, o por lo menos, disminución hasta menos de 2 veces el límite superior de la normalidad:
 - American Thoracic Society, 2 opciones:
 - Reintroducción de rifampicina y etambutol. Si tras 3-5 días es tolerado, se añade isoniacida. Si tras 3-5 días es tolerado, se sospecha toxicidad por pirazinamida y se puede completar tratamiento anti-TB con isoniacida, rifampicina y etambutol.
 - Se puede optar por un régimen con fármacos anti-TB no hepatotóxicos (etambutol, quinolonas, cicloserina y fármacos inyectables de segunda línea).
 - British Thoracic Society – NICE guidelines:
 - Reintroducción de cada anti-TB secuencialmente a dosis completa durante un periodo que no supere los 10 días, comenzando con etambutol y uno de: isoniacida (con piridoxina) o rifampicina.

Caso clínico 2 | EVOLUCIÓN

- Tras la suspensión del tratamiento anti-TB la paciente presentó mejoría clínica progresiva y disminución de las transaminasas.

	Inicio de tto anti-TB ↓	Se suspende tto anti-TB ↓						
	13/2	23/2	24/2	26/2	28/2	4/3	9/3	14/3
ALT (UI/L)	6	1426	1115	553	282	145	54	37
AST (UI/L)	5	1186	282	105	87	62	25	21
BR total (mg/dL)	1	27	21	10	6	3	1	0.7
Albúmina (g/dL)	27	28	25	26	27			27

Caso clínico 2 | EVOLUCIÓN

- Dada la importante elevación de transaminasas que presentó inicialmente, una vez se normalizó el perfil hepático, se decidió iniciar tratamiento con anti-TB no hepatotóxicos, con monitorización estrecha.
- Tratamiento actual:
 - Etambutol: 20 mg/kg/día.
 - Moxifloxacino: 8 mg/kg/día.
 - Amikacina (inyectable): 20 mg/kg/día.
- Evolución favorable de la paciente.

Caso clínico 2 | **TUBERCULOSIS Y NUTRICIÓN**

- En nuestro caso también es importante tener en cuenta que la paciente presentaba un estado de desnutrición como consecuencia de la enfermedad que empeoró con el inicio del tratamiento secundario a la hepatotoxicidad inducida por fármacos.
- La malnutrición en un paciente con tuberculosis es una situación que conduce a una recuperación más lenta y mayor tasa de mortalidad que los pacientes que están bien nutridos.

Caso clínico 2 | **TUBERCULOSIS Y NUTRICIÓN**

- A pesar de que la malnutrición se da frecuentemente en estos pacientes a nivel mundial, en la actualidad aun no hay conocimiento suficiente sobre la farmacocinética de los fármacos anti-TB para realizar ajustes en la dosis de forma segura (para seguir siendo eficaz como tratamiento y para no producir efectos adversos).
- Se conoce que la calidad y cantidad de las enzimas hepáticas metabolizadoras están disminuidas en niños malnutridos y en varios estudios de la India tanto la malnutrición como la hipoalbuminemia se asociaba a hepatotoxicidad inducida por fármacos anti-TB.
- Dado que no existen guías en las que se especifique las dosis más adecuadas según el estado de nutrición debemos tener un seguimiento clínico más estrecho en estos pacientes malnutridos.

Caso clínico 2 | **COMENTARIOS FINALES**

- Se realizará una analítica con perfil hepático antes del inicio del tratamiento y sólo se repetirán en situaciones especiales (analítica previa alterada, clínica, paciente inmunodeprimido...) tal como se recomienda en la última actualización de tratamiento de la tuberculosis de la SEIP.
- El daño hepático inducido por medicación es un diagnóstico clínico de exclusión. Diagnóstico diferencial primero.

Caso clínico 2 | **COMENTARIOS FINALES**

- Generalmente, una vez se suspende la medicación y se normalizan las transaminasas la mayoría toleran una reintroducción de los fármacos aunque dado que no hay consenso en el manejo se debe de individualizar, como en nuestro caso.
- Es importante evaluar el estado nutricional del paciente ya que puede condicionar una toxicidad mayor de los fármacos y asociar mayor morbimortalidad en estos pacientes.

Caso clínico 2 | BIBLIOGRAFÍA

- Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, Peloquin CA, Gordin FM, Nunes D, Strader DB, Bernardo J, Venkataramanan R, Sterling TR; ATS (American Thoracic Society) Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy Subcommittee. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Resp Crit Care Med*. 2006 Oct 15;174(8):935-52.
- Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2016.
- Tuberculosis NICE guideline, 2016 Jan 13. Page 61. www.nice.org.uk/guidance/ng33.
- Mellado Peña MJ, Santiago García B, Baquero-Artigao F, Moreno Pérez D, Piñeiro Pérez R, Méndez Echevarría A, Ramos Amador JT, Gómez-Pastrana Durán D, Noguera Julian A; Grupo de Trabajo de Tuberculosis e Infección por otras Micobacterias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2018 Jan;88(1):52.e1-52.e12. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.05.013.
- Drew RH, Sterling TR. Antituberculous drugs: An overview. En: UpToDate. (Consulta 28 febrero 2020).
- Surendra K. Sharma, Rohit Singla, Pawan Sarda, Alladi Mohan, Govind Makharia, Arvind Jayaswal, Vishnubhatla Sreenivas, Sarman Singh, Safety of 3 Different Reintroduction Regimens of Antituberculosis Drugs after Development of Antituberculosis Treatment-Induced Hepatotoxicity, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 50, Issue 6, 15 March 2010, Pages 833-839, <https://doi.org/10.1086/650576>
- Oshikoya KA, Senbanjo IO. Caution when treating tuberculosis in malnourished children. *Archives of Disease in Childhood* 2018;103:1101-1103.

GRACIAS