



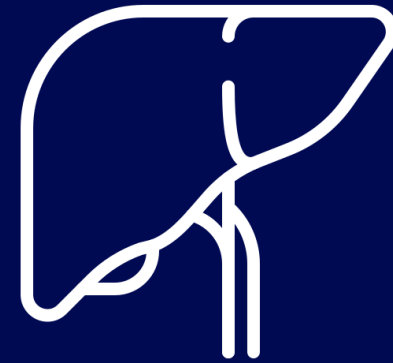
Comisión Honoraria para la  
**Lucha Antituberculosa y  
Enfermedades Prevalentes**

*Intercambiar **conocimientos  
y experiencias** para una  
**mejor resolución** de los  
pacientes con Tuberculosis*



**04**

**Manejo de las reacciones  
adversas hepáticas asociadas  
al tratamiento  
antituberculoso**



Programa Nacional de Tuberculosis (CHLAEP)

Servicio de Hepatología, Hospital Pasteur, ASSE

## Objetivos de la actualización del manejo de la Hepatotoxicidad por fármacos antituberculosos



- Adquirir nuevos conceptos sobre la lesión hepática producida por fármacos (DILI) antituberculosos: prevención, diagnóstico y conductas terapéuticas.
- Mejorar el manejo de las reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA) hepáticas de acuerdo a los nuevos conocimientos y experiencia clínica .
- Reconocer las situaciones de DILI que requieren un abordaje interdisciplinario para lograr un tratamiento efectivo y seguro.

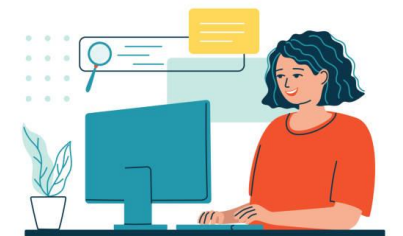


## Lesión hepática inducida por fármacos o *DILI (Drug Induced Liver Injury)*

### **Definición.**

*Lesión hepática mediada por fármacos, productos derivados de hierbas y/o suplementos nutricionales.*

*La presentación clínica de esta entidad varía desde la mera alteración en las pruebas hepáticas en personas asintomáticas, a pacientes que se presentan con ictericia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, incluso llegando en algunos casos al cuadro graves como el fallo hepático fulminante.*









|   | <b>ISONIACIDA</b>   | <b>RIFAMPICINA</b>  | <b>PIRAZINAMIDA</b>                                       |
|---|---|---|---|
| <b>Potencial toxicidad fetal</b>                | <b>A</b>  | <b>A</b>  | <b>A</b>  |
| <b>Patrón de lesión más frecuente</b>           | Hepatoceleular<br>-Aumento transitorio de enzimas<br>- HEPATITIS FULMINANTE           | Hepatoceleular, Colestásico, Mixto.                           | Hepatoceleular  |
| <b>Latencia</b>                                 | Desde semana 2 y durante todo el tratamiento  | Desde semana 1 a semana 6 de tratamiento                      | Luego de 4 a 8 semanas                                    |
| <b>Mecanismo por el que genera daño celular</b> | CYP 2E1<br>Acetiladores lentos (NAT 2)  | Metabolitos tóxicos derivados de procesamiento enzimático     | Metabolitos tóxicos derivados de procesamiento enzimático |
| <b>Fenómenos Acompañantes</b>                   | - Hipersensibilidad, fiebre, hipereosinofilia<br>-ANA positivo                        | -Hipersensibilidad, fiebre, hipereosinofilia<br>-ANA positivo | Poco frecuente<br>-Fiebre, Eosinofilia<br>-ANA positivo   |
| <b>Factores de riesgo para DILI</b>             | Edad, desnutrición, hepatopatía previa, sexo femenino, predisposición genética (NAT2) | Concomitancia con fármacos que compartan enzimas              | Edad, polifarmacia, enzimas                               |



## Factores de riesgo de DILI

-  Factores asociados al paciente
-  Presencia de enfermedad hepática previa
-  Consumo concomitante de fármacos
-  Función hepática evaluada por el laboratorio

## Valoración del riesgo de DILI

### Factores asociados al paciente

- edad
- sexo
- etnia
- estado nutricional
- infección por VIH,
- consumo crónico de alcohol
- embarazo

### Presencia de enfermedad hepática previa

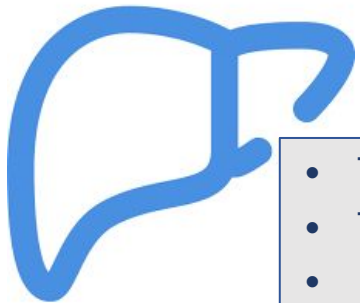
- Hepatopatía
- Enfermedad hepática asociada a hígado graso
- infección por VHB, VHC

### Consumo concomitante de fármacos

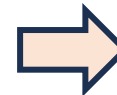
- Consumo concomitante de fármacos que pudiesen disminuir el umbral o con potencial intrínseco para el desarrollo de DILI .



## Valoración del riesgo de DILI Pruebas Hepáticas



- TGP
- TGO
- Bilirrubina Total (Directa)
- Fosfatasa alcalina
- GGT



**ALTERADAS**



- Tiempo de Protrombina/INR
- Serología Hepatitis B y C
- Ecografía abdominal



**Manejo individualizado**

Evaluar consulta con  
médico  
de CHLAEP y Hepatología

**NORMALES**



**Repetir**



- ✓ 15 días
- ✓ c/ 30 días
- ✓ Al finalizar tratamiento



## Fármacos y productos de uso habitual-DILI

**Anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs):** ibuprofeno, diclofenac, naproxeno, meloxicam

**Terapia anti-retroviral (TARV)**

**Azoles** (voriconazol, fluconazol, itroconazol, ketoconazol)

**Metrotexate**

**Estatinas** (Atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina)

**Antiarrítmicos:** Amiodarona

**Psicotrópicos:** clorpromazina, risperidona, imipramina, sertralina,

**Antiepilépticos:** comitoína, ácido valproico, carbamacepina

**Ciproterona**

**Antibióticos:** nitrofurantoína, amoxicilina – clavulánico, eritromicina, tetraciclina, sulfamidas, macrólidos, ciprofloxacina,

**Esteroides y sus inhibidores:** Esteroides anabólicos, tamoxifeno

**Herboristería:** aloe vera, isoflavona de soya, extracto de Kava, passiflora, té verde, valeriana, palma imperial, ruda macho.

**Suplementos alimentarios**

**Alimentación parenteral total**

<http://www.livertox.nih.gov/>



## Diagnóstico de DILI

- ✓ **TGO o TGP**  $\geq$  5 veces al límite superior normal (LSN)
- ✓ **BT**  $\geq$  2 mg/ml más cualquier aumento de TGP, TGO o FA
- ✓ **FA**  $>$  2 veces del valor pre-tratamiento (2 muestras consecutivas/48 hs)
- ✓ **T. Protrombina**  $<$  50% y/o/**INR**  $>$  1.5 + cualquier aumento de

TGP/TGO/FA

AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury  
Fontana, Robert J.<sup>1</sup>; Liou, Iris<sup>2</sup>; Reuben, Adrian<sup>3</sup>; Suzuki, Ayako<sup>4</sup>; Fiel, M. Isabel<sup>5</sup>; Lee, William<sup>6</sup>; Navarro, Victor<sup>7</sup>

## Síntomas sugestivos de

### DILI

- ✓ vómitos, dolor abdominal
- ✓ ictericia
- ✓ astenia, artromilagias
- ✓ elementos de Encefalopatía  
(alts. de conciencia, flapping, etc)



## ***Qué conducta seguimos?***



***Frente a sospecha de DILI: suspender el tratamiento antiTB primario.***



1

**Diagnóstico de DILI**



2

**Diagnóstico de severidad**



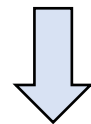
3

**Diagnóstico de patrón**

**lesional**

**Leve**- DILI por TGP y/o FA (BT normal)  
**Moderada**- DILI por TGP y/o FA y BT mayor a 2 veces el LSN o presencia de síntomas.  
**Grave**- elementos de DILI moderada más INR mayor a 1.5; Ascitis o Encefalopatía Porta Sistémica  
**Fatal o Trasplante**

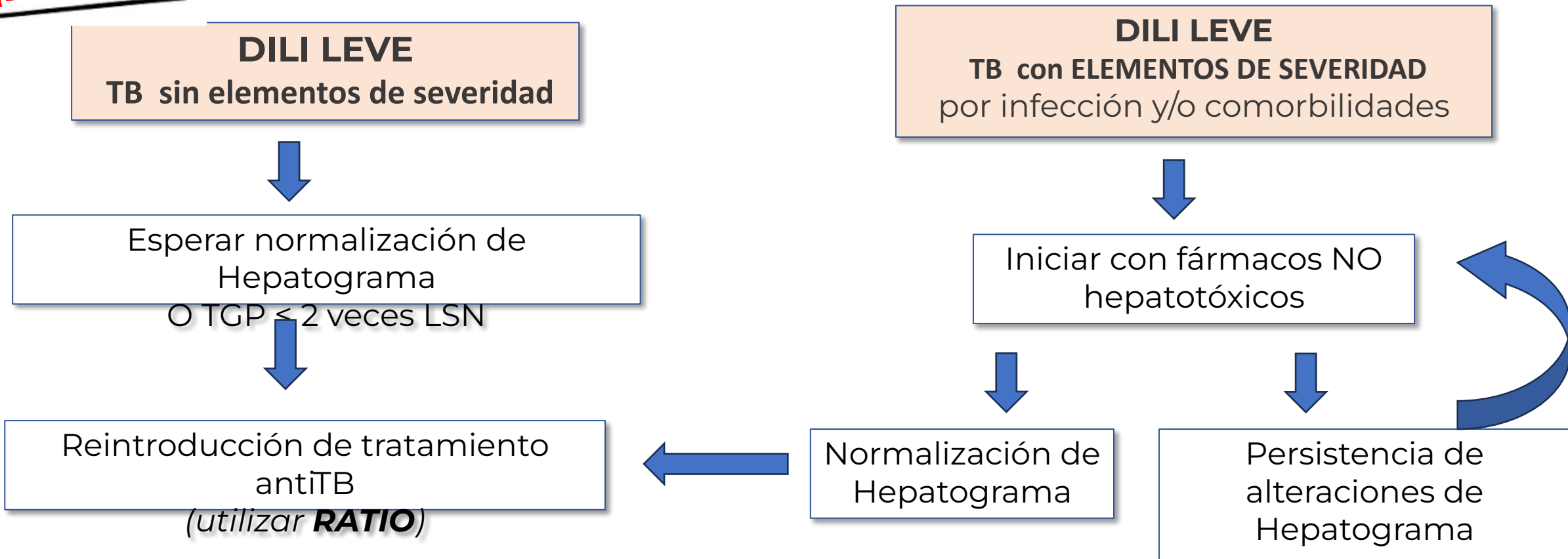
**Se utiliza Ratio: TGP/FA**  
Patrón hepatocelular:  $R \geq 5$   
Patrón mixto:  $R > 2 < 5$   
Patrón colestático:  $R \leq 2$



**Utilidad: reintroducción de fármacos**



## Conducta a seguir frente al diagnóstico de DILI



## Re-introducción de fármacos de esquema

### primario

Esperar normalización de  
Hepatograma

o TGO/TGP  $\leq$  2 veces LSN y BT  $<$  1.5



Patrón colestático

Patrón hepato-celular o mixto

**ISONIACIDA:** dosis progresiva: 150 mg/d, aumentar c/72 hs alcanzando 300 mg.

**iniciar**

**RIFAMPICINA:** dosis progresiva: 300 mg/d, aumentar c/72 hs alcanzando 600 mg/d

**RIFAMPICINA:** dosis progresiva, a partir de 300 mg/d, aumentar c/72 hs, alcanzando 600 mg/d

**iniciar**

**ISONIACIDA:** dosis progresiva, a partir de 150 mg/d, aumentar c/72 hs alcanzando 300 mg.



**Pirazinamida:** Solo en DILI leve

**Etambutol:** siempre..



**HEPATOGRAMA.**



**HEPATOGRAMA.**

Moderada- **TGP**  
**y/o FA elevadas**  
**y BT > 2 veces**  
**o presencia de**  
**síntomas.**

**DILI MODERADA**

Tratamiento antiTB:  
fármacos NO  
hepatotóxicos

Esperar normalización de  
Hepatograma

o TGP  $\leq$  2 veces LSN y BT  $<$  1.5



Reintroducción de tratamiento  
antiBK

**(utilizar R) SIN PIRAZINAMIDA**



Continuar con fármacos  
NO hepatotóxicos



Médico tratante,  
Médico CHLAEP,  
Médico Hepatólogo



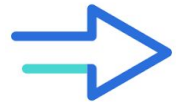
Reintroducir los fármacos del esquema primario , en particular la RIFAMPICINA



## DILI GRAVE



Suspensión DEFINITIVA del tratamiento antiBK primario.



Tratamiento basado en un esquema que asocie fármacos bactericidas y esterilizantes sin potencial hepatotóxico.

- Fluoroquinolonas
- Linezolid
- Meropenem
- Aminoglucósidos
- Bedaquilina
- Etambutol
- Ciclofazimine
- Cicloserina



Manejo médico especializado: médico internista- intensivista- Hepatólogo con prioridad en el tratamiento del daño hepático, asegurando un tratamiento antiTB efectivo.



## Situaciones especiales.

### **Función hepática alterada inicial (TGO/TGO $\leq 2$ veces LSN ) y BT normal**

- Inicio del tratamiento anti BK primario
- Serología Hepatitis/ecografía abdominal
- Analizar antecedentes: sustancias o fármacos hepatotóxicos, hepatopatías
- Seguimiento clínico estrecho (Referencia de Hepatograma inicial)

### **Función hepática alterada inicial con alteraciones moderadas/severas de función hepática**

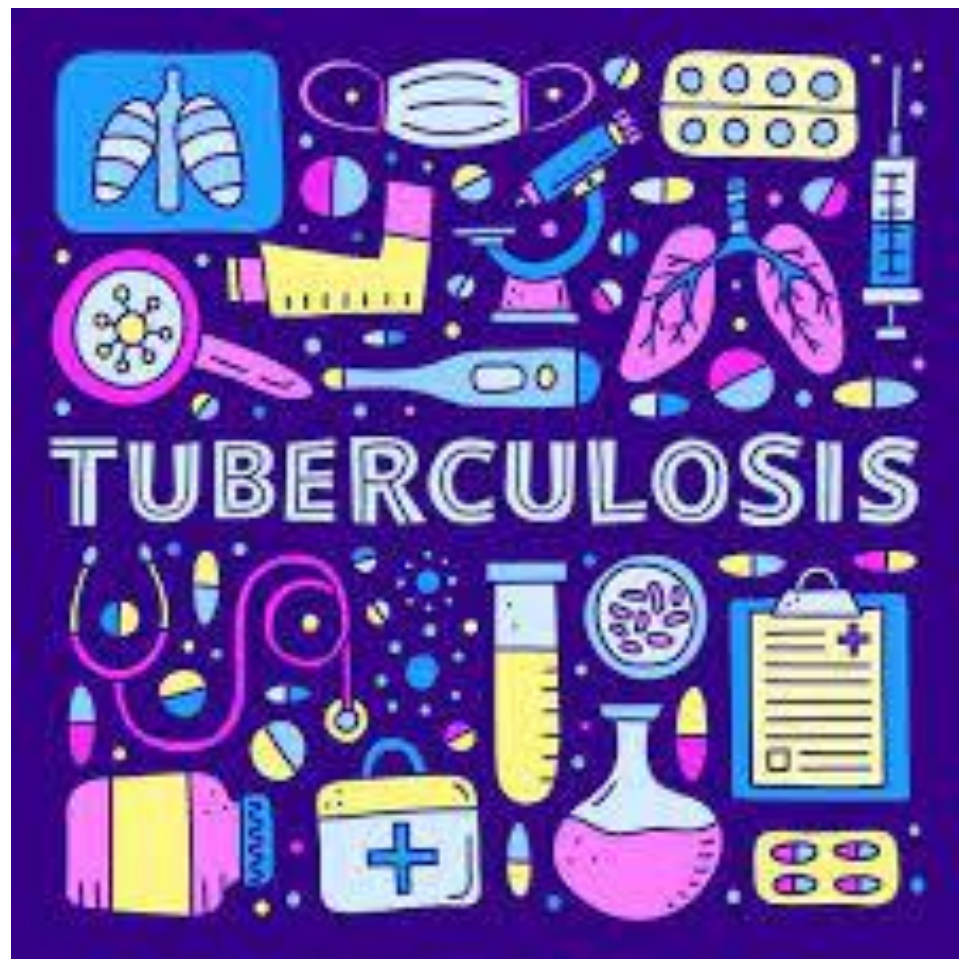
- Inicio del tratamiento anti BK con fármacos NO hepatotóxicos
- Serología Hepatitis/ecografía abdominal
- Analizar antecedentes: sustancias o fármacos hepatotóxicos, hepatopatías
- Seguimiento clínico estrecho

### **Hepatopatía crónica - cirrosis**

- Iniciar fármacos no hepatotóxicos pero }introducir fármacos de primera línea (Rifampicina y/o Isoniacida)



Médico tratante,  
Médico CHLAEP,  
Médico Hepatólogo



Médico tratante,  
Médico CHLAEP,  
Médico Hepatólogo

***Muchas Gracias !!***