

Tuberculosis pulmonar: alteración hepática secundaria a tratamiento. Revisión de un caso

Fernández Martínez Sergio Carlos, Palma Jiménez Imelda, Robledo González Mónica,
Meneses Lara José Eduardo, Díaz Martínez Itzel

Unidad de Medicina Familiar Número 22. IMSS Teziutlán Puebla.

Resumen

Resumen: La tuberculosis (TB) sigue siendo la enfermedad infecciosa humana más importante que existe. El diagnóstico actual de la TB se basa en la presentación clínica, los hallazgos radiográficos y los resultados microbiológicos. El tratamiento de la tuberculosis desde sus inicios hasta la actualidad sigue siendo el mismo de 6 meses, utilizado desde hace décadas. Los intentos por acortar este tratamiento están fracasando en la actualidad. En los últimos años se han descrito nuevos fármacos que podrían contribuir al tratamiento de la TB en un futuro cercano, y que ya se utilizan en la TB con multifarmacorresistencias. Se presenta el caso de una paciente femenina de 49 años con antecedente de diabetes mellitus y tuberculosis de reciente diagnóstico tratada a base de tratamiento especializado, con reajuste de tratamiento por presencia de alteración hepática secundario a tratamiento.

Abstract

Tuberculosis (TB) remains the most important human infectious disease in existence. The current diagnosis of TB is based on clinical presentation, radiographic findings, and microbiological results. Treatment of tuberculosis from its inception to the present remains the same for 6 months, used for decades. Attempts to shorten this treatment are currently failing. In recent years, new drugs have been described that could contribute to the treatment of TB in the near future, and are already used in multi-drug resistance TB. We present the case of a 49-year-old female patient with a history of recently diagnosed diabetes mellitus and tuberculosis treated with specialized treatment, with readjustment of treatment due to the presence of hepatic alteration secondary to treatment.

Palabras Clave: Tuberculosis, Microbiológicos, Alteración hepática.

Key words: Tuberculosis, Microbiological, Hepatic disorder.

1. REPORTE DEL CASO

Antecedentes de importancia: Se trata de paciente femenino de 49 años, originario y residente de Chignautla Puebla, Ama de casa, con antecedentes familiares de diabetes mellitus. Antecedentes personales inmunizaciones incompletas, no cuenta con BCG, exposición a Biomasa de más de 40 años por Minera, alergias negadas, Hipotiroidismo de un año de evolución, Diabetes mellitus de un año de evolución, consumo de alcohol negado y tabaquismo negado.

Interrogatorio: Paciente la cual acude a consulta debido a pérdida de peso de más del 10 kg acompañado de elevación térmica de predominio vespertino y tos intermitente de dos meses de evolución. A su valoración se encuentra paciente deshidratada con ataque al estado general con presencia de fiebre de 38.5 grados.

Inició su padecimiento dos meses antes de su valoración con tos no productiva, no hemetizante, no cianozante, pérdida de peso de más de 10 kg y elevación térmica de más de 38.5 grados de predominio vespertino. Recibió tratamiento con antibióticos no especificados, con mejoría parcial. Un mes después vuelve a presentar disnea de pequeños esfuerzos, tos no productiva, no hemetizante, no cianozante, odinofagia, disfonía y fiebre de

predominio vespertino cuantificada en 38.5 grados, acompañada de escalofríos y diaforesis. Acudió a hospital por persistencia de fiebre y odinofagia, es ingresada por hipoxemia.

Exploración física: Paciente caquéctica neurológicamente integra, con palidez de piel y tegumentos normocéfalo, mucosa oral ligeramente seca, ruidos respiratorios con crepitantes bilaterales, ruidos cardiacos de buen ritmo e intensidad sin agregados, abdomen blando depresible sin datos de Irritación peritoneal, extremidades integrales no edema.

Estudios de apoyo diagnóstico y resultados: Se realizó baciloscopia reportándose positiva. Panel viral negativo. Biometría Hemática Hemoglobina 11.5gr/dl, Hematocrito 37.4%, Plaquetas 487 000.

Radiografía de tórax se evidencia infiltrado micro nodular de predominio en hemitorax derecho.

Diagnóstico: Tuberculosis pulmonar, Diabetes mellitus no insulino dependiente sin complicaciones.

Interconsultas: Valorado por el servicio de Medicina Interna quien corrobora el Diagnostico de Tuberculosis más cavitaciones iniciando tratamiento en fase intensiva.

2. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es conocida desde tiempos remotos, y se supone que es tan antigua como el hombre mismo. Sus características clínicas y transmisibilidad se identificaron antes del año 1000 a.n.e [1].

Esta es una enfermedad altamente contagiosa, causada por *Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch que puede tener repercusiones mortales en caso de no ser tratada oportunamente [2].

Epidemiología

Es considerada por la Organización Mundial de la Salud como una enfermedad de reemergencia global de salud [3].

En 1993 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la tuberculosis como un problema de salud internacional. A nivel mundial, se estima que 10 millones de personas (intervalo: 8,9–11,0 millones) enfermaron de tuberculosis en 2019, una cifra que se ha ido reduciendo muy lentamente en los últimos años. La tasa de incidencia de tuberculosis a escala nacional varía de entre menos de 5 casos a más de 500 casos nuevos y recaídas por cada 100 000 habitantes al año [4]. De estos últimos, 3 millones mueren a causa de la enfermedad, a pesar de la disponibilidad de fármacos antituberculosos eficaces [1].

Factores desencadenantes

Manifestaciones clínicas

Se consideran como factores de riesgo para el desarrollo de la tuberculosis las enfermedades crónicas como la diabetes mellitus (21%), desnutrición (14%), VIH-SIDA (6%), alcoholismo (5.4%) y en menor proporción leucemia, lepra, cáncer y hemofilia [5].

La tuberculosis es una afección de tipo infectocontagiosa que va a presentar una evolución aguda, subaguda o crónica, siendo esta última la forma más frecuente de presentación, debido a su prolongado periodo de latencia entre la infección inicial y las manifestaciones clínicas, la cual se va a caracterizar por la formación de granulomas que pueden afectar a distintos órganos (25% se trata de tuberculosis extrapulmonar), siendo la neumopatía la más frecuente [6].

Esta enfermedad va a presentar manifestaciones clínicas inespecíficas e incluso puede detectarse o diagnosticarse en personas asintomáticas. Lo habitual es que el paciente presente los síntomas clásicos: cansancio, tos y dificultad respiratoria que caracterizan a la neumonía o tuberculosis miliar, e incluso estridor o sibilancias (adenopatías mediastínicas, granuloma endobronquial), expectoración, dolor en punta de costado (pleuresía), anorexia, baja de peso, febrícula o fiebre prolongada, sudoración nocturna y hemoptisis de varias semanas de duración [7].

Diagnóstico

Se puede establecer el diagnóstico sobre la infección (prueba de tuberculina) o de la enfermedad (identificación de *M. tuberculosis*) mediante tinciones, cultivos, estudios anatomopatológicos o estudios radiológicos; sin embargo, la confirmación de la Tuberculosis es principalmente un procedimiento dependiente de laboratorio [2].

Tratamiento

En el tratamiento de la tuberculosis se emplean fármacos bactericidas y bacteriostáticos que, combinados, proporcionan la cura microbiológica. Estos incluyen cuatro antibióticos, los cuales se administran por un periodo de 6 meses que van a ser divididos en una fase intensiva (2 meses) y una fase de sostén (4 meses), de éstos, tres se administran de manera simultánea y son potencialmente hepatotóxicos: la isoniazida (H), la rifampicina (R) y la pirazinamida (Z) [8].

El daño hepático inducido por fármacos antituberculosos es uno de los efectos adversos más comúnmente asociados al tratamiento de la tuberculosis. Este efecto adverso disminuye la efectividad del régimen al favorecer la falta de adherencia pudiendo llevar al fracaso terapéutico y a la recurrencia o emergencia de resistencia a fármacos [9].

Las dos grandes dificultades con el tratamiento son la droga resistencia y las reacciones adversas medicamentosas. La frecuencia de reacciones adversas medicamentosas a fármacos de primera línea (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) es de 3,4%, la más grave es la enfermedad hepática inducida por medicamentos, que tiene una incidencia del 2 al 28% según el régimen terapéutico y las características de los pacientes (edad, raza y sexo) [10].

Cuando se analiza la causalidad de la relación entre los antituberculosos administrados y la enfermedad hepática inducida por medicamentos generalmente se establece que los tres fármacos estarán asociados, puesto que la administración es simultánea. El instrumento más utilizado para establecer la relación causa-efecto de un medicamento y la enfermedad hepática inducida por medicamentos es el método de evaluación de causalidad de Roussel Uclaf (RUCAM, por sus siglas en inglés), el cual consiste en una tarjeta de puntuación algorítmica que permite determinar si la lesión es hepatocelular, colestática o mixta; sin embargo, cuando un

paciente recibe más de un fármaco potencialmente hepatotóxico, como sucede en el tratamiento de tuberculosis, el método recomienda considerar estos tres fármacos como uno solo [10].

En cuanto a los antibióticos antifímicos, la isoniazida es el más utilizado. Su intoxicación produce un síndrome caracterizado por convulsiones, acidosis metabólica y, en casos severos, depresión respiratoria y coma [3].

La toxicidad hepática de la isoniacida se observó poco después de su introducción en el tratamiento de la tuberculosis en 1952. La hepatotoxicidad puede aparecer en cualquier momento a lo largo del tratamiento, aunque es más frecuente en los 2 ó 3 primeros meses. Los casos en que los síntomas se presentaban más tardíamente podrían estar más en relación con el efecto acumulativo de metabolitos tóxicos de la isoniacida, o quizá se produzcan por añadirse otro tóxico potenciador. Las alteraciones hepáticas que se producen son clínica, bioquímica e histológicamente superponibles a una hepatitis viral aguda, excepto en que ocurren en pacientes de mayor edad. La mayoría de elevaciones discretas de las transaminasas son asintomáticas. Cuando aparecen síntomas son fundamentalmente digestivos: anorexia, náuseas, vómitos y molestias abdominales. Aproximadamente en un 10 % de casos puede aparecer ictericia y datos bioquímicos de colestasis. Esto último es más frecuente en las reacciones hepatotóxicas severas, en las cuales se registra además una mayor elevación de transaminasas, así como en ocasiones alargamiento de tiempo de protrombina y síntomas de insuficiencia hepática [11].

La evolución, es favorable en la mayoría de casos, observándose habitualmente una regresión a la normalidad de la función hepática entre 1 y 4 semanas tras dejar el tratamiento. Un factor determinante de la severidad de la lesión hepática es el tiempo que se continúa tomando los fármacos antituberculosos tras el inicio de los síntomas. De un 6 a un 10 % de reacciones hepatotóxicas graves pueden evolucionar hacia una hepatitis fulminante con insuficiencia hepática irreversible y acabar con la vida del paciente. Cuando aparece la toxicidad hepática, la actitud a seguir consiste en primer lugar en retirar todo el tratamiento antituberculoso, incluso las drogas no hepatotóxicas, de 7 a 15 días, hasta que se normalice la función hepática, además de instaurar el tratamiento sintomático necesario. A la hora de reiniciar la terapéutica se aconseja retirar sólo la isoniacida, por ser la principal responsable de la hepatotoxicidad, manteniendo en cambio la rifampicina [11].

La hepatotoxicidad es la lesión causada por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos. La idiosincrasia, edad, género, consumo de alcohol, tabaquismo, uso concomitante de otros fármacos, enfermedad hepática previa o subyacente, factores genéticos y ambientales se consideran factores de riesgo.

Aunque la mayoría de los fármacos lipofílicos podría causar hepatotoxicidad, los antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y anticonvulsivantes son los grupos farmacológicos con una mayor probabilidad. Además, entre los medicamentos administrados por vía intravenosa, los antibióticos y antineoplásicos son los grupos más asociados con toxicidad hepática [12].

La hepatotoxicidad puede clasificarse en 2 tipos:

1. Reacciones intrínsecas: predecibles, dependientes de la dosis, reproducibles, pero con información limitada de su frecuencia de presentación
2. Reacciones idiosincrásicas (inmunes o metabólicas): impredecibles, no dosis-dependiente, no reproducibles y afectan una pequeña proporción de pacientes (entre 1/1000 y 1/100 000 pacientes expuestos).

Según el consenso internacional del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), se considera daño hepático si las enzimas hepáticas se aumentan en más de 2 veces el límite superior normal (LSN); por su parte, el tipo de lesión generada se clasifica en:

- Hepatocelular: incremento aislado de alanina aminotransferasa (ALT) >2 veces el límite superior normal o una relación, entre ALT/ fosfatasa alcalina (FA) >5. La ley de Hy considera este tipo de lesión con valores de ALT >3 veces el límite superior normal.
- Colestásica: incremento aislado de FA >2 veces el límite superior normal o una relación 2 veces el límite superior normal y una relación >2, pero <5.

Las principales manifestaciones clínico-patológicas de la hepatotoxicidad y sus hallazgos histológicos son:

- Hepatitis aguda (caracterizada por inflamación parenquimal, necrosis y células de Kupffer en las sinusoides hepáticas);
- Hepatitis crónica (fibrosis);
- Hepatitis fulminante (necrosis e inflamación);
- Hepatitis colestásica (inflamación y daño hepático);
- Colestasis (tapones biliares en zona 3);
- Síndrome de desvanecimiento de conductos biliares (daño en conductos biliares, colestasis e inflamación);
- Hepatitis granulomatosa (granulomas en tractos portales o parénquima);
- Esteatosis macrovesicular (gotas de lípidos en el citoplasma del hepatocito);
- Esteatosis microvesicular (diminutas gotas de lípidos en el citoplasma del hepatocito) y
- Esteatohepatitis (esteatosis, inflamación lobular, hepatocitos englobados y fibrosis pericelular). Estas manifestaciones se acompañan de signos y síntomas inespecíficos como fiebre, fatiga, náuseas, dolor abdominal, ictericia, orina oscura, prurito, ascitis, encefalopatía y aumento de transaminasas [13].

3. CONCLUSIONES

Consideramos que ante el uso de cualquier fármaco antituberculoso en el primer nivel de atención es importante conocer sus efectos secundarios; en especial el uso de la isoniacida debido a los efectos hepáticos que ocasiona, que en caso de complicarse nos puede llevar a una insuficiencia hepática severa de allí la importancia de conocer la dosis límite y cuáles son sus contraindicaciones para evitar llegar a un daño hepático irreversible. Nuestra paciente fue atendida oportunamente y reajustándosele el tratamiento médico con excelentes resultados, sin afectar la economía del paciente y alterando su dinámica familiar.

REFERENCIAS

- [1] Marrero Rodríguez H. Quintero Salcedo S. Factores de riesgo de la tuberculosis pulmonar en pacientes timorenses, MEDISAN 2018; 22(1):58.
- [2] Fajardo Dubón G., Reyes Galo M., TUBERCULOSIS PULMONAR Y MÉTODOS DIAGNÓSTICOS LABORATORIALES ACTUALES. Rev. Fac. Cienc. Med. Julio - diciembre 2018.

- [3] Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados. [Http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.05.032](http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.05.032).
- [4] Organización Mundial de la Salud 2021.
- [5] Peralta Y., Lafargue D., Montero M., Tuberculosis: tendencia, pronóstico y factores de riesgo afines en la provincia de Santiago de Cuba, MEDISAN 2016; 20(4):453.
- [6] Barba EJR. Tuberculosis. ¿Es la pandemia ignorada? Rev. Mex Patol Clin Med Lab. 2020; 67 (2): 93-112. Doi: 10.35366/95554.
- [7] Rodríguez JC. Tuberculosis. Rev. Med. Clin. Condes - 2014; 25(3) 547-552.
- [8] Hepatotoxicidad medicamentosa y tuberculosis en un hospital del noreste argentino: estudio transversal, Medwave 2015 May;15(4): e6135 doi: 10.5867/medwave.2015.04.6135.
- [9] Díaz Covarrubias T., et al, Reacciones adversas a los fármacos antituberculosis, Neumol Cir Tórax, Vol. 75, No. 2, abril-junio 2016.
- [10] Oscanoa T, Moscol S, Amado J. Características clínicas de la hepatotoxicidad asociada a la pirazinamida en pacientes de un hospital de Lima, Perú. Rev. Perú Med Exp Salud Publica. 2020;37(3):516- 20. Doi: <https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2020.373.4684>.
- [11] Martínez L., Vidal R., Rodríguez E., Toxicidad Hepática grave por drogas antituberculosas.
- [12] Lucena I., Hernández N., Hepatotoxicidad, un problema global con especificidades locales: hacia la creación de una Red Hispano Latinoamericana de Hepatotoxicidad, Gastroenterol Hepatol. 2011;34(5): 361- 368.
- [13] Cano A. Cifuentes L., Amariles P., Toxicidad hepática causada por medicamentos: revisión estructurada. 2017 asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología.

Correo de autor: sergio.fernandezm@imss.gob.mx