



Reporte de Caso

Esquema antituberculoso modificado por hepatotoxicidad causada por Pirazinamida: Reporte de caso

Modified antituberculosis regimen due to hepatotoxicity caused by Pyrazinamide: Case report

DOI

Farfán-Chávez Luis Gabriel^{1,a}, Pérez-Acuña Medina Katherine Alexandra^{2,b}

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.161.1645>

RESUMEN

Introducción: La tuberculosis es una de las 10 principales causas de muerte a nivel mundial. En 2020, causó 1,5 millones de muertes. Se estima que llegó a 10,0 millones de nuevos casos durante el mismo año. **Reporte de caso:** varón de 93 años, antecedente de TBC pulmonar hace 15 años y contacto TBC actual. Presenta disnea y dolor pleurítico por 4 meses. Toracocentesis concluye exudado, biopsia pleural compatible con pleuritis granulomatosa no caseificante. Recibe esquema antituberculoso, desarrollando RAFA hepática. Se realiza reto farmacológico para diseñar un nuevo esquema de tratamiento. Paciente logra recuperarse. Se concluye que el manejo de tuberculosis debe individualizarse según paciente.

Palabras Clave: tuberculosis pleural, derrame pleural, efectos adversos, antituberculosos. (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Background: Tuberculosis is one of the 10 leading causes of death worldwide. In 2020, it caused 1.5 million deaths. It is estimated that it reached 10.0 million new cases during the same year. **Case of report:** 93-year-old male, history of pulmonary TB 15 years ago and current TB contact. He presented dyspnea and pleuritic pain for 4 months. Thoracocentesis concludes exudate, pleural biopsy compatible with non-caseating granulomatous pleurisy. Receive antituberculosis regimen, developing hepatic RAFA. Pharmacological challenge is performed to design a new treatment scheme. Patient manages to recover. It is concluded that the management of tuberculosis should be individualized.

Keywords: pleural tuberculosis, pleural effusion, adverse effects, antitubercular drugs. (Source: DeCS-BIREME).

FILIACIÓN

1. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima, Perú.
2. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.
 - a. Médico especialista en Neumología.
 - b. Médica cirujana.

ORCID

1. Farfán Chávez Luis Gabriel / [0000-0001-8180-3216](https://orcid.org/0000-0001-8180-3216)
2. Pérez-Acuña Medina Katherine Alexandra / [0000-0002-2165-560X](https://orcid.org/0000-0002-2165-560X)

CORRESPONDENCIA

Farfán Chávez Luis Gabriel
Dirección: Jirón Francisco Bolognesi 150-B, San Miguel, Lima, Perú.
Teléfono: 991501096

EMAIL

farfan_chavez_luis@hotmail.com

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores niegan conflictos de interés.

FINANCIAMIENTO

Autofinanciamiento

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

FCHLG: conceptualizó, condujo la investigación, redactó el borrador inicial, redactó y revisó la versión final, gestionó el financiamiento y suministró los recursos para la investigación.
PAKA: conceptualizó, condujo la investigación, redactó el borrador inicial, redactó y revisó la versión final, gestionó el financiamiento.

REVISIÓN DE PARES

Recibido: 19/08/2022
Aceptado: 10/03/2023

COMO CITAR

Farfán-Chávez LG, Pérez-Acuña Medina KA. Esquema antituberculoso modificado por hepatotoxicidad causada por Pirazinamida: reporte de caso. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 8 de junio de 2023 [citado 27 de octubre de 2023];16(1). DOI:[10.35434/rcmhnaaa.2023.161.1645](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.161.1645)



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa
OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una de las 10 principales causas de muerte a nivel mundial. En 2020, causó 1,5 millones de muertes. Se estima que llegó a 10,0 millones de nuevos casos durante el mismo año⁽¹⁾. Es causada por *Mycobacterium tuberculosis* y puede presentarse de forma pulmonar o extrapulmonar (20%)⁽²⁾. La tuberculosis pleural es la segunda localización extrapulmonar más frecuente⁽³⁾. La principal manifestación pleural es el derrame. Para su diagnóstico es necesaria la observación de bacilos de Koch en líquido pleural (cultivo, BK directo) o biopsia pleural compatible con pleuritis crónica granulomatosa caseificante⁽⁴⁾.

La Tuberculosis Pleural puede ser primaria y secundaria (reactivación). Debe ser sospechada en pacientes con efusión pleural unilateral, fiebre (75%), dolor pleurítico (50%), tos seca (70%), disnea (50%), sudoración nocturna (50%) o pérdida de peso (25-85%)⁽⁵⁾. Sin tratamiento, resuelve en 1 a 4 meses, con riesgo de convertirse en tuberculosis pulmonar.

El esquema de tratamiento primario e inicial está constituido, según la normativa nacional de lucha contra la Tuberculosis, por Isoniacida (H), Rifampicina (R), Etambutol (E) y Pirazinamida (Z) por 6 meses (2 primeros meses, diario o 2HREZ/4H3R3)^(4,5). Estas recomendaciones de tratamiento fueron obtenidas a partir de estudios pre clínicos en modelos animales, y a pesar de ser exhaustivamente revisadas por la OMS y la Unión Internacional de la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), pueden producir efectos adversos a fármacos antituberculosos (RAFA) cuando no se sigue la dosificación estipulada de acuerdo al peso del paciente, la duración de la primera y segunda fase del tratamiento y la frecuencia. Todos estos parámetros se encuentran establecidos en la Norma Técnica del 2013^(6,7).

La RAFA, en una pequeña proporción de casos puede ser grave y mortal, obligando según sea el caso a la suspensión temporal o definitiva de uno o más fármacos del tratamiento antituberculoso. Es necesario reiniciar el tratamiento mediante retos, para identificar el medicamento causal y suspenderlo⁽⁸⁾.

REPORTE DEL CASO

Paciente varón de 93 años de edad, nacido en Huancayo y procedente de Lima. TBC hace 15 años con tratamiento completo. Contacto intradomiciliario en tratamiento antiTBC bajo esquema 2HREZ/4H3R3 en segunda fase, con adecuada adherencia y tolerancia. Antecedentes familiares sin importancia para el caso.

Hace 2 meses presentó disnea a moderados esfuerzos, tos matutina con expectoración blanquecina. Dos semanas antes del ingreso, aumentó disnea y se agregó sensación de alza térmica; motivo por el cual acudió a Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL), donde ingresó con taquicardia, taquipnea y desaturación. Luego de estabilizarlo, fue hospitalizado en pabellón de neumología para estudio, con diagnóstico de derrame pleural izquierdo (radiografía de tórax PA con efusión pleural izquierda en 2/3 de hemitórax) (Figura 1).

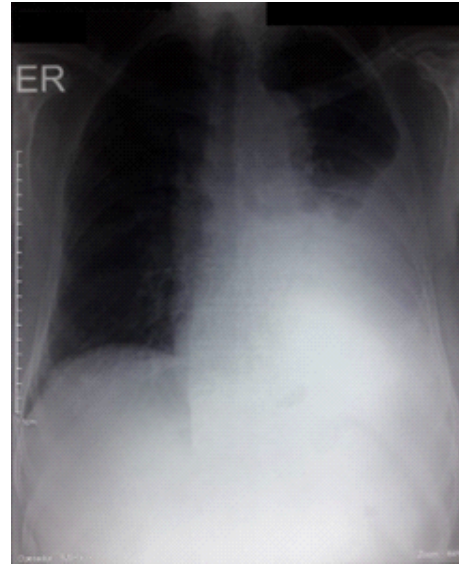


Figura 1.
Radiografía de tórax de ingreso con efusión pleural izquierda en 2/3 de hemitórax.

Al examen físico de tórax, vibraciones vocales estaban abolidas, matidez en 1/3 inferior izquierdo y el murmullo vesicular abolido en 2/3 inferiores de hemitórax izquierdo. En primera instancia, fue catalogado como efusión pleural masiva, a descartar tuberculosis pleural versus neoplasia pleural.

Se le realizó procedimiento pleural diagnóstico con guía ecográfica con resultados: exudado mononuclear sin criterios de empiema, ADA en márgenes limitrofes, Block-Cell sugerente de proceso inflamatorio crónico (Tabla 1); y biopsia pleural (pleuritis crónica granulomatosa no caseificante sin evidencia de células neoplásicas). Posteriormente fueron evacuados 2100 cc de líquido pleural amarillo citrino.

Paciente inició tratamiento con esquema 2HREZ/4H3R3 a dosis plenas, contó con pruebas hepáticas y de función renal normales (Tabla 1).

Al décimo día de hospitalización, cursó con cuadro emético profuso e ictericia marcada en conjuntivas, por lo que se realizó perfil hepático (Tabla 1), el cual tuvo patrón enzimático de hepatotoxicidad (ratio mayor a 5), pero con valores altos de bilirrubinas. Gastroenterología solicitó Fibroscan, con lo que descartó cirrosis hepática. Cuadro fue catalogado como RAFA Hepática y el tratamiento fue suspendido hasta la normalización de enzimas hepáticas.

Luego de dos semanas, se iniciaron retos con fármacos antituberculosos, de la siguiente forma: Isoniazida 100mg el primer día, 200mg el segundo día y 300 mg el tercer día; con nuevos resultados normales de perfil hepático, al quinto día se agregó Rifampicina 300mg y al sexto día 600mg; posteriormente Etambutol 400mg VO el séptimo día, 800mg el octavo día y 1200mg el noveno día. Finalmente se reemplazó Pirazinamida por Levofloxacino 750mg.

Luego de 1 semana del esquema modificado por RAFA Hepática, paciente fue dado de alta, con buena tolerancia

Tabla 1. Registro de exámenes de laboratorio desde el inicio hasta el alta.

Examen de laboratorio	Inicio	Suspensión	Primer Reto	Segundo Reto	Tercer Reto	Alta
ADA	29,17 UI/L					
BK	(-) 4 veces					
Leucocitos LP	900 mm ³					
Monocitos LP	80%					
proteína LP	4,63 g/dl					
LDH	283 UI/L					
Proteína sérica	6,80 UI/L					
LDH	281 UI/L					
Block Cell	(-) neoplasia					
PAP	(-) neoplasia					
TGO	17 UI/L	453 UI/L	41 UI/L	38 UI/L	24 UI/L	22 UI/L
TGP	18 UI/L	65 UI/L	32 UI/L	27 UI/L	22 UI/L	20 UI/L
Fosfatasa	100 UI/L	194 UI/L	108 UI/L	100 UI/L	95 UI/L	102 UI/L
Bilirrubinas	0,8 mg/dl	5,36 mg/dl	1,0 mg/dl	0,9 mg/dl	0,7 mg/dl	0,9 mg/dl
directa	0,5 mg/dl	4,30 mg/dl	0,8 mg/dl	0,6mg/dl	0,4 mg/dl	0,5 mg/dl
indirecta	0,3 mg/dl	1,06 mg/dl	0,2 mg/dl	0,3 mg/dl	0,3 mg/dl	0,4 mg/dl
Fibrosan		6,2 KPA				
Leucocitos	8900 mm ³	6800 mm ³	7120 mm ³			7500 mm ³
Eosinófilos	0,8%	2,1%	1,2%			0,9%
Linfocitos	25%	30%	36%			27%
Hemoglobina	15	14	13,75			15
plaquetas	275000 mm ³	270000 mm ³	190000 mm ³			310000 mm ³
creatinina	0,9 mg/dl	0,7 mg/dl	0,8 mg/dl			1,0 mg/dl
Úrea	45 mg/dl	54 mg/dl	55 mg/dl			44 mg/dl

farmacológica y enzimas hepáticas dentro de márgenes adecuados.

DISCUSIÓN

La tuberculosis pleural es causa común de derrame pleural⁽⁹⁾. Cuando se presenta derrame pleural con clínica, como la disnea de nuestro paciente, la anamnesis y exploración física son el primer paso a seguir⁽¹⁰⁾.

En el derrame pleural suele encontrarse disnea en el 50%⁽⁶⁾ y dolor pleurítico en el 75%⁽⁴⁾, como en el paciente. Además, el derrame pleural, suele ser unilateral y de cualquier tamaño, como en el estudio realizado por Ferreiro L. et al., quien encontró que el 98.5% eran unilaterales, siendo el 56% del lado derecho⁽⁴⁾.

La hipótesis de la presencia de un derrame pleural, puede ser apoyada con estudios de imagen. En un estudio observacional se encontró que las efusiones pleurales tuberculosas ocupan más de los 2/3 del hemitórax en el 18.5% de pacientes. La tomografía torácica permite visualizar el compromiso parenquimal y la ecografía determinar si la efusión es libre o tabicada⁽⁶⁾.

Para el diagnóstico definitivo, se requieren bacilos en líquido pleural, cultivo de micobacterias o biopsia pleural. El líquido pleural se somete a análisis microbiológicos y bioquímicos. En un estudio realizado por Bielsa S. et. al. encontraron estudios en los que se reportaban aislamientos microbiológicos en 36% de los pacientes, además el cultivo de líquido pleural fue positivo en 18%^(12,13).

Lo importante del análisis bioquímico, es, primero, la obtención de los datos para la aplicación de los criterios de

Light, de tal manera que se pueda determinar la naturaleza del líquido pleural, exudado (como fue en el caso) o trasudado, y nos oriente al diagnóstico. La tuberculosis es una de las causas de derrame pleural tipo exudado, como sucedió en este reporte⁽¹⁰⁾.

Un marcador bioquímico de importancia diagnóstica es la determinación de la adenosin deaminasa (ADA), siendo la ADA2 por los monocitos, la predominante en tuberculosis. Tiene sensibilidad de 75% y especificidad de 90%⁽¹¹⁾.

Cuando el análisis del líquido no resulta concluyente, como en nuestro caso, se deben tomar muestras pleurales⁽¹⁰⁾. La biopsia pleural permite un diagnóstico más precoz que el análisis microbiológico, pues determina granulomas en las 3/4 partes de los casos⁽¹³⁾. En el caso, la presencia de granuloma fue fundamental para el inicio del tratamiento antituberculoso, esquema sensible.

Para el manejo de la tuberculosis pleural, según el MINSA, se utiliza el esquema sensible en dos fases, la primera de dos meses en la que se usa Isoniacida, Rifampicina, Etambutol y Pirazinamida a diario (50 dosis), y la segunda fase de 4 meses, con Isoniacida y Rifampicina tres veces por semana (54 dosis)^(14,20,21).

Se ha reportado que el porcentaje de efectos adversos a las drogas de primera línea varía entre 3,4 y 13% y por lo general ocurren en los dos primeros meses de tratamiento. Además, su frecuencia aumenta con la edad⁽⁸⁾. En nuestro caso, es probable que la edad (93 años) del paciente haya sido determinante en la producción de la RAFA.

La RAFA hepática es la más frecuente, debido a que el hígado es el principal órgano de metabolismo y detoxificación. La frecuencia de la hepatotoxicidad varía entre 5 a 33%^(7,16-18). De

los fármacos antituberculosos, el más hepatotóxico es la pirazinamida, seguida de la isoniazida y la rifampicina, que elevan las transaminasas⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Es por ello, la necesidad de realizar controles antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento, acción que nos permitirá identificar aumento de las enzimas hepáticas, como ocurrió en el caso presentado^(22,23).

Los fármacos deben suspenderse en caso de que se encuentren transaminasas en más de cinco veces el límite superior normal con o sin síntomas, cuando aumentan en más de tres veces con síntomas, cuando hay un aumento de la bilirrubina por encima de 2 mg/dL o hay ictericia^(8,14-16).

Según la recomendación del MINSa, se debe administrar primero el medicamento menos probable de RAFA por 3 días, y si no se presenta reacciones adversas, se debe agregar el siguiente; así hasta encontrar el esquema adecuado^(14-16,20-23).

Conclusiones

El paciente, a pesar de tener como factor de riesgo la edad avanzada, logra recuperarse, debido al correcto y oportuno diagnóstico; y a la realización de los retos farmacológicos.

La normativa nacional para diagnóstico y manejo de la tuberculosis, establece los paradigmas para el manejo de esta patología, de acuerdo a estudios internacionales; sin embargo, empíricamente es difícil saber qué pacientes realizarán una reacción adversa a los fármacos. Podemos hacer hincapié en las comorbilidades (cirrosis hepática, diabetes mellitus, VIH, insuficiencia renal y cualquier patología que produzca inmunosupresión) para considerar el riesgo de reacciones medicamentosas. Por lo tanto, la terapéutica debe individualizarse según las características y circunstancias del paciente; efectuando seguimiento estricto a la adherencia terapéutica, mejorando la nutrición y sobre todo brindando apoyo emocional y psicológico al paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. [Internet] Geneva; 2018. [citado el 28 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>
2. Davidson NG, Muthulakshmi N. Lymph node tuberculosis-current scenario. J. Evid. Based Med. Healthc. 2018; 5(18): 1486-90. doi: 10.18410/jebmh/2018/311
3. Chao PC, Vallejo CMJ, Valdés AK, Roca CV. Tuberculosis extrapulmonar en paciente inmunocompetente. Rev Acta Médica [internet]. 2014 [citado el 28 de febrero de 2018].;15(2). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=55714>
4. Ferreiro L, San José E, Valdés L. Derrame pleural tuberculoso. Arch Bronconeumol. 2014; 50(10): 435-443. doi: 10.1016/j.arbres.2013.07.006
5. Ministerio de Salud. Norma Técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por Tuberculosis. Minsa [Internet]. Lima: MINSa; 2013 [citado el 9 de marzo de 2023]. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180308083418.pdf>
6. Shaw J, Irušen E, Diacon A, Koeglenberg C. Pleural tuberculosis: A concise clinical review. Clin Respir J. 2018;12(5):1779-1786. doi: 10.1111/crj.12900
7. Bisero E.D, Luque G.F, Framarin R.G. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pediatría. A propósito de 4 hermanos. Revista Americana de Medicina Respiratoria [Internet]. 2016 [citado el 9 de marzo de 2023]; 16(3):273-278. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=382146918011>
8. Llerena E, De Sosa, Cabrera J, Pecho S, Lizarbe V, Cornejo J. Manual de manejo de reacciones adversas a fármacos antituberculosos. Sociedad Peruana de Neumología. 2016.
9. Solari L, Soto A, Van der Stuyff P. Development of a clinical prediction rule for the diagnosis of pleural tuberculosis in Peru. International Journal of Infectious Diseases 2018;69:103-107. doi: 10.1016/j.ijid.2018.01.026
10. Acosta CM, Gómez RM, Marcos C, Cáceres D. Protocolo diagnóstico y tratamiento del derrame pleural agudo. Medicine. 2018;12(68):4006-10. doi: 10.1016/j.med.2018.11.015
11. González-Martín J, García-García J, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R. et. al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(5):297.e1-297.e20. doi:10.1016/j.eimc.2010.02.006
12. Bielsa S, Acosta C, Pardina M, Civit C, Porcela J. Derrame pleural tuberculoso: características clínicas de 320 pacientes. Arch Bronconeumol. 2017; 55(1): 17-22. doi: 10.1016/j.arbres.2018.04.014
13. Palma RM, Bielsa S, Esquerda A, Martínez-Alonso M, Porcela J. Eficacia diagnóstica de la adenosina desaminasa en líquido pleural para diagnosticar tuberculosis. Metaanálisis de estudios españoles. Arch Bronconeumol. 2017; 55(1): 23-30. doi: 10.1016/j.arbres.2018.05.00717.
14. Ministerio de Salud. Modificatoria de la NTS N° 104. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. [Internet] Perú; MINSa; 2018 [Citado el 28 de febrero de 2018]. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/186939/Rsolucion_Ministerial_752-2018-MINSA.PDF
15. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis en el Perú: Situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2017;.34(2):299-310. doi: 10.17843/rpmesp.2017.342.2384.
16. Bonilla C. Situación de la tuberculosis en el Perú: current status. Acta méd. peruana [Internet]. 2008 [citado el 18 de agosto de 2018]; 25(3): 163-170. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172008000300009&lng=es.
17. Aguayo M, Rodríguez D. Hígado y terapia antituberculosa. Rev. chil. enferm. respir. 2011;27(1):53-57. doi: 10.4067/S0717-73482011000100010.
18. Oscanoa Espinoza TJ, Moscol S, Luque J, Leon-Curiñaupa S, Amado-Tineo J. Hepatotoxicidad por antituberculosos en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente. Horiz Med. 2022;22(1):e1715. doi: 10.24265/horizmed.2022.v22n1.05.
19. Reto L, Castillo J, Pichilingue P, Pichilingue O. Hepatotoxicidad por Fármacos Antituberculosos en Pediatría. Rev. gastroenterol. Perú [internet]. 2005 [citado el 18 de agosto de 2018]; 25(4):362-365. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292005000400009&lng=es.
20. Ticona Eduardo. Caminando junto a la tuberculosis. An. Fac. med. [internet]. 2019 Ene [citado el 18 de agosto de 2018]; 80(1): 98-103. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832019000100018&lng=es.
21. Muñoz del Carpio T, Sánchez-Pérez H, Vergès de López C, Sotomayor-Saavedra M, López-Dávila L, Sorokin P. Tuberculosis en América Latina y el Caribe: reflexiones desde la bioética. pers.bioét. 2018; 22(2): 331-357. Doi: 10.5294/pebi.2018.22.2.10
22. Yan Z, Wen JX, et al. Diagnostic accuracy of pleural fluid lactate dehydrogenase to adenosine deaminase ratio for tuberculous pleural effusion: an analysis of two cohorts. BMC Pulm Med. 2022;22:428. doi: 10.1186/s12890-022-02247-w
23. Na F, Wang Y, et al. Performance of adenosine deaminase in detecting paediatric pleural tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Ann Med. 2022; 54(1): 3129-35. doi: 10.1080/07853890.2022.2140452.