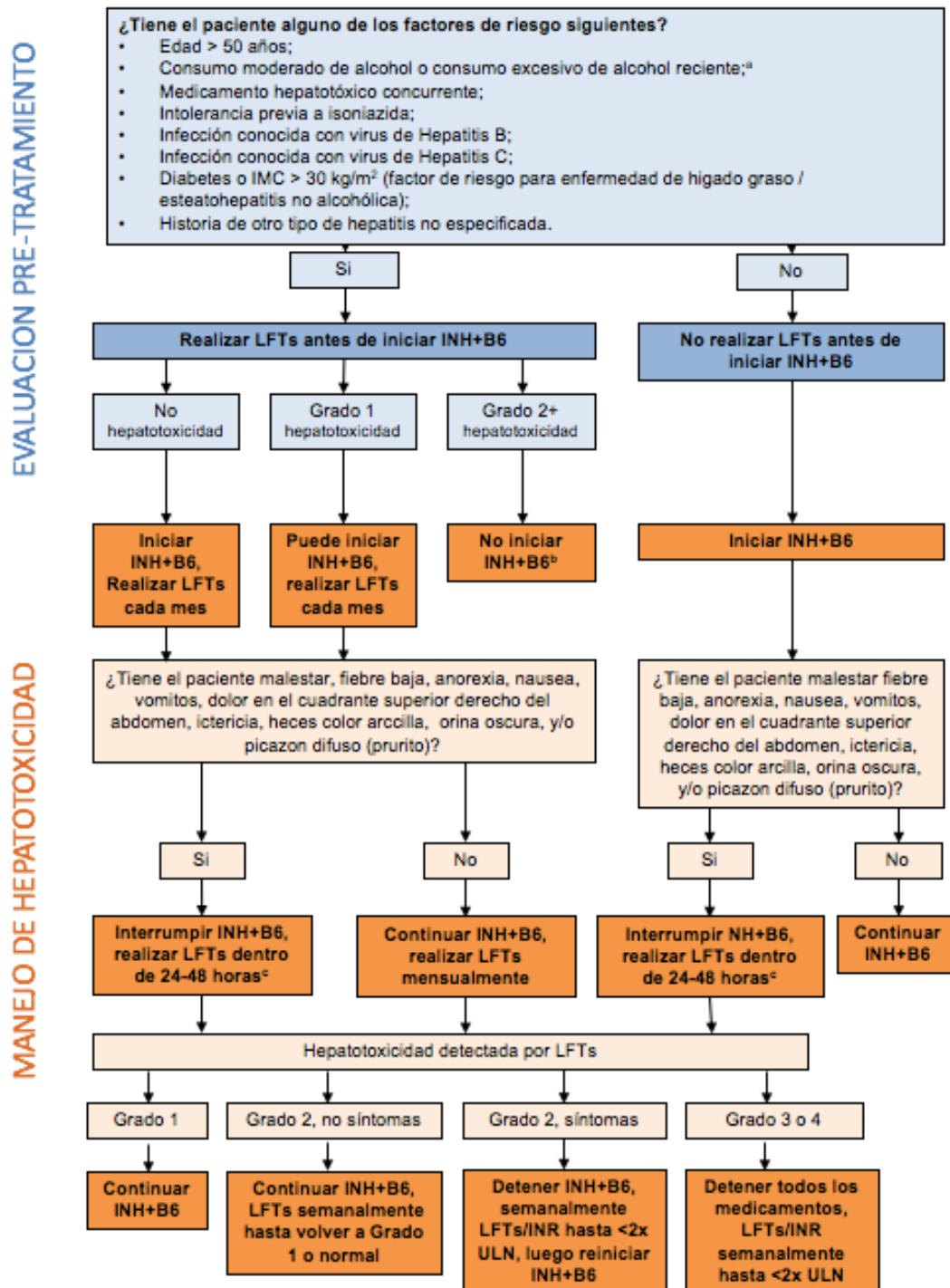


# HALT-TB Guía para el Manejo de Toxicidad en Adultos tomando Isoniazida para Infección Latente de Tuberculosis

Versión 0.1, Fecha 17 de octubre 2019

## A. Hepatotoxicidad

Figura A1. Flujo para pruebas y manejo de la hepatotoxicidad en pacientes con tuberculosis latente.



Abreviaturas: B6, piridoxina; IMC, índice de masa corporal; INH, isoniazida; INR, índice internacional normalizado; LFTs, pruebas de función hepática; ULN, límite superior normal (definido por el laboratorio local).

<sup>a</sup> Consumo moderado de alcohol es definido como hasta 1 vez por día o 7 veces por semana para mujeres, y hasta 2 veces por día o 14 veces por semana para hombres. Consumo excesivo de alcohol reciente definido como 4 o más veces para mujeres o 5 o más veces para hombres en la misma ocasión o al menos 1 día en el último mes.

<sup>b</sup> Evaluar por causas posibles de hepatotoxicidad. Considerar reevaluar LFTs una semana después. Si la hepatotoxicidad se resuelve a Grado 1 o menor, considerar empezar INH+B6 basado en caso por caso después de consultar con un experto.

<sup>c</sup> INH+B6 deben ser temporalmente interrumpidos mientras se espera resultados de LFT en pacientes con sospecha de hepatotoxicidad. Si los resultados de LFT son normales, reiniciar INH+B6.

**1. Prevención:** Antes de iniciar isoniazida, los pacientes deben recibir consejería para evitar medicamentos hepatotóxicos tales como acetaminofén. Los pacientes deben ser aconsejados de abstenerse de tomar alcohol en lo posible. No se conoce cuál es el número “seguro” de bebidas alcohólicas mientras se toma isoniazida. Se debe aconsejar a los pacientes con esteatosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica que bajen de peso mientras están en tratamiento con isoniazida.

**2. Diagnóstico:** Isoniazida es una causa común de hepatotoxicidad. En pacientes que experimentan hepatotoxicidad confirmada mientras toman isoniazida, esta es la más probable causa. La hepatotoxicidad es más comúnmente asintomática, pero puede ser sintomática. Los síntomas que pueden crear sospecha de hepatotoxicidad incluyen malestar, fiebre baja, anorexia, náusea, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, ictericia, heces color arcilla, orina oscura, picazón difuso (prurito). Los pacientes pueden presentar uno o más de estos síntomas. El diagnóstico de hepatotoxicidad se establece, y se asigna grado de severidad, por los resultados de la prueba de función hepática (LFT) como se muestra en la **Tabla A1**.

**Tabla A1.** Índice de grado de severidad de la Hepatotoxicidad.

Termino de condicion	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Incremento de Alanina aminotransferasa (ALT o SGPT)	>ULN – 3.0 x ULN	>3.0 – 5.0 x ULN	>5.0 – 20.0 x ULN	>20.0 x ULN
Incremento de Aspartato aminotransferasa (AST o SGOT)	>ULN – 3.0 x ULN	>3.0 – 5.0 x ULN	>5.0 – 20.0 x ULN	>20.0 x ULN
Hiperbilirrubinemia	>ULN – 1.5 x ULN	>1.5 – 3.0 x ULN	>3.0 – 10.0 x ULN	>10.0 x ULN
Falla Hepática	N/A	N/A	Asterixis; encefalopatía leve ; actividades de auto cuidado de la vida diaria limitados	Encefalopatía; coma; consecuencias potencialmente mortales

Abreviaturas: ULN, límite superior normal (definido por el laboratorio local).

Si un paciente experimenta hepatotoxicidad, considerar evaluar otras causas posibles que contribuyan a la hepatotoxicidad, tales como hepatitis viral y medicamentos potencialmente hepatotóxicos, hierbas, suplementos, o ingestión tóxica (ej. alcohol). Cualquier condición o medicamento concomitante que incremente el riesgo de hepatotoxicidad mientras se toma isoniazida.

**3. Monitoreo:** Antes de empezar a tomar isoniazida, como se indica en la **Tabla A2** en algunos pacientes se deben revisar las pruebas de función hepática (LFTs). Después que los pacientes han iniciado el tratamiento con isoniazida, en la **Tabla A3** se muestran indicaciones para realizar LFTs durante el tratamiento. Estas recomendaciones también están resumidas como flujograma en la **Figura A1**.

Para ambas **Tablas A2 y A3**, los factores de riesgo basales para la hepatotoxicidad incluyen:

- Edad > 50 años;
- Consumo Moderado de alcohol o consumo excesivo de alcohol reciente;

- El consumo moderado de alcohol se define como hasta 1 vez por día o 7 veces por semana para las mujeres, y hasta 2 veces por día o 14 veces por semana para hombres.
- Consumo excesivo reciente se define como 4 o más veces para mujeres o 5 o más veces para hombres en la misma ocasión o por lo menos 1 día en el último mes.
- Fuente: <https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/moderate-binge-drinking>
- Medicamento hepatotóxico concurrente;
- Intolerancia previa a isoniazida;
- Infección conocida por virus de Hepatitis B;
- Infección conocida por virus de Hepatitis C;
- Diabetes o índice de masa corporal >30 kg/m<sup>2</sup> (factores de riesgo por enfermedad de hígado graso / esteatohepatitis no alcohólica);
- Historia de otro tipo de hepatitis no especificada.

**Tabla A2.** Indicaciones para realizar LFTs de base (antes de iniciar isoniazida).

Característica	Indicación
Pacientes sin factores de riesgo de base	LFTs de base no indicadas antes de iniciar isoniazida
Pacientes con factores de riesgo de base	LFTs de base indicados antes de iniciar tratamiento <ul style="list-style-type: none"> <li>● Si LFTs no muestran hepatotoxicidad, empezar isoniazida y revisar LFTs una vez al mes</li> <li>● Si LFTs muestra hepatotoxicidad Grado 1, considerar empezar isoniazida y revisar LFTs una vez al mes</li> <li>● Si LFTs muestra hepatotoxicidad Grado 2 o mayor, no empezar isoniazida. Considerar empezar isoniazida si se resuelve la hepatotoxicidad a Grado 1 o menor, evaluando caso por caso después de consultar con expertos</li> </ul>

**Tabla A3.** Indicaciones para realizar LFTs a pacientes que están tomando isoniazida.

Característica	Signos/síntomas	Indicación
Pacientes sin factores de riesgo basal	Asintomático	Prueba de LFTs no indicada
	Sospecha de hepatotoxicidad	Prueba de LFTs dentro de 24-48 horas <sup>b</sup>
Pacientes con factores de riesgo basal	Asintomático	Prueba de LFTs una vez al mes
	Sospecha de hepatotoxicidad	Prueba de LFTs dentro de 24-48 horas <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Síntomas que deberían crear sospecha de hepatotoxicidad incluyen malestar, fiebre baja, anorexia, náusea, vómitos, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, ictericia, heces de color arcilla, orina oscura, y picazón difusa (prurito). Los pacientes pueden presentar uno o más de estos síntomas.

<sup>b</sup> Prueba urgente (dentro de 24-48 horas) debe ser realizada a cualquier paciente con preocupación por hepatotoxicidad. La isoniazida debe ser *temporalmente interrumpida* mientras se espera los resultados de LFT en pacientes con sospecha de hepatotoxicidad.

**4. Manejo:** una vez confirmado por LFT, la hepatotoxicidad se maneja de acuerdo con su grado de severidad (*Tabla A1*), guiada por la presentación clínica (síntomas) y los resultados de LFT (AST, ALT y bilirrubina).

- Grado 1: Continuar con isoniazida
- Grado 2:

- Sin síntomas: Continuar isoniazida con monitoreo de LFT una vez a la semana hasta la resolución (retorno al valor inicial) o la estabilización al Grado 1 o inferior.
- Con síntomas: Descontinuar isoniazida y monitorear LFTs y el índice internacional normalizado (INR) una vez por semana. Reintroducir la isoniazida una vez que los resultados de LFT estén resueltos (volver a la línea de base) o al menos por debajo de 2x ULN.
- Grado 3 y 4: suspender todos los medicamentos, incluida la isoniazida; medir la LFT y el INR una vez por semana (o con mayor frecuencia, si está clínicamente indicado). Los pacientes pueden volver a realizar el reto solo después de la consulta con expertos, principalmente para los pacientes que estaban recibiendo medicamentos hepatotóxicos concomitantes.

En todos los pacientes que experimentan hepatotoxicidad, revise el tratamiento concomitante que el paciente está recibiendo y suspenda o reemplace cualquier otro medicamento no tuberculoso potencialmente hepatotóxico. Muchos medicamentos, hierbas y suplementos pueden causar hepatotoxicidad. Los medicamentos más comunes son acetaminofén, alopurinol, antidepresivos (bupropión, fluoxetina, paroxetina, sertralina, trazodona), antihipertensivos (lisinopril, losartán, metildopa), antimicrobianos (ketoconazol, fluoroquinolonas, tetraciclina, valaciclovir), antipsicóticos (risperidona), antiretrovirales (nevirapina, ritonavir), medicamentos antiinflamatorios no esteroides (aspirina, bromfenaco, diclofenaco), estatinas y tiazolidinedionas. Una lista exhaustiva está disponible aquí:

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

Para pacientes con hepatotoxicidad de grado 2 o superior, busque sistemáticamente otra causa de hepatotoxicidad, como hepatitis viral, enfermedad biliar o hepática. Esto también se puede considerar para pacientes con hepatotoxicidad de grado 1 si tienen signos, síntomas o antecedentes de exposición preocupantes que sugieran otra causa. Si se sospecha hepatitis viral, se deben usar las siguientes pruebas:

- Virus de Hepatitis A (VHA): Verificar VHA IgG (positivo si hubo exposición previa) y VHA IgM (positivo si hubo exposición reciente).
- Virus de Hepatitis B (VHB): Verificar total de anticuerpos del núcleo de VHB (positivo si hubo exposición previa), antígeno de superficie HBV (positivo si hay hepatitis activa), y el anticuerpo de superficie VHB (positivo si es inmune).
- Virus de Hepatitis C (VHC): Verificar anticuerpo VHC (positivo si hubo exposición previa).

Los procedimientos adicionales que se pueden usar para evaluar la colestasis o la lesión mixta hepatotóxica y colestásica incluyen pruebas de fosfatasa alcalina y ultrasonido abdominal, especialmente en pacientes con aumento de bilirrubina o AST. Para los pacientes con toxicidad hepática de grado 4, se debe hacer todo lo anterior.

## B. Trastornos Gastrointestinales

1. **Diagnóstico:** las náuseas / vómitos pueden ser causados por isoniazida. Los síntomas generalmente disminuyen con el tiempo mientras toma el medicamento. Si el vómito es persistente o va acompañado de ictericia o dolor abdominal, esto puede ser un signo de hepatotoxicidad (consulte la Sección A anterior). El vómito persistente también podría ser un signo de aumento de la presión intracraneal. La meningitis por TB debe descartarse como causa de vómitos en estos casos. La diarrea se asocia con formulaciones líquidas de isoniazida. La colitis por *C. difficile* es una posible complicación de la isoniazida o de cualquier otro antibiótico.

**Table B1.** Índice de grado de severidad de trastornos gastrointestinales

Condicion	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Nausea	Leve o transitoria; mantiene ingesta razonable	Molestias moderadas; ingesta disminuyo significativamente; alguna actividad limitada	Sin ingesta significativa; requiere líquidos intravenosos	Requiere hospitalization
Vómito	1 episodio en 24 horas	2-5 episodios en 24 horas	>6 episodios en 24 horas o necesidad de líquidos intravenosos	Consecuencias fisiológicas que requieren hospitalización o nutrición parenteral
Diarrea	Leve o transitoria; 3-4 deposiciones sueltas/día o diarrea leve que dura <1 semana	Moderada o persistente; 5-7 deposiciones sueltas/día o diarrea que dura >1 semana	>7 deposiciones sueltas/día o diarrea con sangre; o hipotensión ortostática o desequilibrio electrolítico o requiere >2L de líquidos intravenosos	Choque hipotenso o consecuencias fisiológicas que requieren hospitalización

2. **Manejo:** Los trastornos gastrointestinales son manejados de acuerdo a su grado de severidad (**Tabla B1**).

- **Grado 1:** Continuar isoniazida. Dar medicación con alimentos.
- **Grado 2:** Incrementar ingesta de líquidos orales. Si se sospecha hepatotoxicidad, detener isoniazida y refiera para una evaluación urgente incluyendo LFTs (consultar Sección A anterior).
- **Grado 3 y 4:** Suspender todos los medicamentos, incluyendo isoniazida. Hospitalizar para administración de líquidos intravenosos y evaluación urgente incluyendo LFTs.

## C. Neuropatía periférica

**1. Prevención:** Todos los pacientes que toman isoniazida deben recibir 50 mg de piridoxina (vitamina B6) al día, incluso sin síntomas de neuropatía periférica. Esto se debe a que la isoniazida es un congénere de piridoxina (mimético molecular) y, por lo tanto, puede causar neuropatía en cualquier paciente. Dado que la neuropatía puede ser irreversible, el cálculo de riesgo / beneficio favorece el suministro de piridoxina 50 mg diariamente a todos los pacientes que reciban isoniazida, debido a su bajo costo, y efectos adversos mínimos o nulos.

**2. Diagnóstico:** La neuropatía periférica puede ser causada por isoniazida, aun en aquellos pacientes recibiendo piridoxina. Condiciones de comorbilidad tales como la diabetes mellitus, infección por VIH, trauma anterior, pinzamiento de nervio, y medicamento concomitante tal como ARV o metronidazol pueden también causar neuropatía. El diagnóstico de neuropatía periférica se establece por los síntomas de parestesia (ardor o dolor eléctrico, entumecimiento u hormigueo) y resultados del examen. La Evaluación Breve de Neuropatía Periférica (BPNS siglas en inglés) es una herramienta que integra resultados de examen y síntomas para facilitar el diagnóstico y grado de severidad de la neuropatía periférica.

**Tabla C1.** Índice de grado de severidad de la neuropatía periférica

Condición	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Parestesia (ardor, hormigueo, etc.)	Malestar moderado ; requiere analgesia no narcótica; y/o neuropatía sensorial subjetiva BPNS puntaje 4-6 en cualquier lado.	Malestar severo; o requiere analgesia narcótica con mejora sintomática; y/o neuropatía sensorial subjetiva BPNS puntaje 7-10 en cualquier lado.	Discapacidad severa (disminución o pérdida de sensibilidad en rodillas o muñecas); y/o puntaje de percepción de vibración 3 (pérdida severa) y/o reflejo tendinoso profundo puntaje 1.	Incapacitante; o no responde a la analgesia narcótica.

Abreviaturas: BPNS, Evaluación Breve de Neuropatía Periférica

### 3. Manejo:

- **Grado 1:** Continuar isoniazida y ver al paciente en una semana. Si el evento adverso se resuelve, continuar isoniazida. Si el evento adverso está aun presente, detener la isoniazida. Si los síntomas se resuelven, considerar reiniciar isoniazida.
- **Grado 2:** Si la isoniazida está siendo administrada, detenerla. Si los síntomas se resuelven, considerar reiniciar isoniazida.
- **Grado 3:** Si la isoniazida está siendo administrada, detenerla. Si los síntomas se resuelven, considerar reiniciar isoniazida.
- **Grado 4:** Si la isoniazida está siendo administrada, detenerla permanentemente.

En todos los pacientes que experimentan neuropatía periférica:

- Incrementar la dosis de piridoxina a 100 o 200 mg/día hasta que los síntomas desaparezcan;
- Revisar si el paciente recibe otros medicamentos que puedan incrementar el riesgo de neuropatía periférica (ej., estavudina, didanosina, o metronidazol) y si es el caso detener el medicamento(s) si es posible;
- Proporcionar alivio sintomático de ser necesario: medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos, acetaminofén, antidepresivos tricíclicos, y carbamazepina pueden ser usados de acuerdo a su eficacia e interacción medicamentosa a criterio del médico.

## D. Transtornos Dermatológicos

---

1. **Diagnóstico:** Isoniazida puede causar complicaciones dermatológicas incluyendo urticaria y erupciones en la piel. Otros medicamentos concurrentes puede también causar efectos adversos dermatológicos y deben considerarse como causa en caso de síntomas. Picazón de la piel (prurito) puede ser una señal de hepatotoxicidad si es persistente o esta acompañada de ictericia o dolor abdominal (ver Sección A arriba).

**Tabla D1.** Índice de grado de severidad de trastornos dermatológicos

Condición	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Erupción	Áreas pequeñas de enrojecimiento/erupción	Descamación seca o erupción generalizada	Descamación húmeda, úlceras o urticaria	Erupción generalizada grave, necrosis que requiere hospitalización
Picazón en la piel	Picazón en áreas localizadas	Picazón severa en áreas localizadas	Picazón generalizada en todo el cuerpo	Rascado incontrolable que requiere hospitalización

### 2. Manejo:

- **Grado 1:** Continuar isoniazida. Administrar antihistamínico para controlar los síntomas.
- **Grado 2:** Detener isoniazida. Administrar antihistamínico para controlar los síntomas. Si se sospecha hepatotoxicidad, detener todos los medicamentos y referir para evaluación urgente incluyendo LFTs.
- **Grado 3 y 4:** Detener todos los medicamentos, incluyendo isoniazida. Hospitalizar para mejor manejo.

## E. Dolor de Cabeza

---

1. **Diagnóstico:** El dolor de cabeza es un trastorno caracterizado por la sensación de un malestar marcado en varias partes de la cabeza, no limitado al área de distribución de ningún nervio. Puede ser causado por múltiples medicamentos, incluyendo isoniazida, y múltiples condiciones, incluyendo migraña, hipoglicemia. Si los dolores de cabeza son severos y asociados con vómito, la meningitis por TB debe descartarse como una causa subyacente.

**Tabla E1.** Índice de grado de severidad del dolor de cabeza.

Condition term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Headache	Mild, no treatment required	Transient, moderate; treatment required	Severe; responds to initial narcotic therapy	Intractable; requires repeated narcotic therapy

### 2. Manejo:

- **Grado 1:** Continuar isoniazida.
- **Grado 2:** Continuar isoniazida. Administrar medicamento anti-inflamatorio para controlar los síntomas.
- **Grado 3 y 4:** Detener todos los medicamentos, incluyendo isoniazida. Considerar medicamento narcótico para controlar los síntomas.