

REPORTE DE CASOS

Hepatotoxicidad por Fármacos Antituberculosos en Pediatría

Luz Victoria Reto Valiente*, José Castillo Vergara**, Patricia Pichilingue Reto***
Oscar Alfredo Pichilingue Prieto.****

RESUMEN

El perfil clínico de la hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos es variable y la reintroducción de la terapia a los pacientes que la han desarrollado es controversial.

Se presentan 5 casos pediátricos atendidos en un periodo de 10 años en el Servicio de Pediatría del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

2 casos mostraron elevación asintomática de transaminasas, 2 presentaron hepatitis y 1 presentó insuficiencia hepática fulminante.

La mayoría fueron escolares del sexo femenino y como factores de riesgo se encontró la desnutrición y la continuación de la terapia una vez que el daño hepático se inicia.

Proponemos un esquema de reintroducción escalonada de estos agentes luego de la recuperación de la hepatitis.

PALABRAS CLAVE: Hepatotoxicidad, antituberculosos, efectos adversos.

SUMMARY

The clinical profile of hepatotoxicity induced by tuberculosis drugs varies and the re-introduction of therapy for patients who developed this condition is controversial. 5 pediatric cases treated throughout a period of 10 years in the Pediatric Department of Hipolito Unanue National Hospital are presented.

2 individuals showed an asymptomatic increase of transaminases, 2 individuals had hepatitis, and 1 individual had acute liver failure.

Most patients were female school students. Malnutrition and therapy continuation once the hepatic damage was started were found to be the risk factors.

A staged reintroduction scheme for these agents after recovery from hepatitis is proposed.

KEY WORDS: Hepatotoxicity, antituberculosis drugs, adverse effects.

* Jefe del Departamento de Pediatría del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

** Pediatra del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

*** Alumno Universidad Peruana Cayetano Heredia.

**** Profesor Universidad Nacional Federico Villarreal.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de TBC en nuestro medio permanece alta. La infección con el virus de la inmunodeficiencia humana y la aparición de micobacterias multidrogasresistentes ha complicado el tratamiento de esta enfermedad^(1,2,3). Cuando se tratan pacientes con medicamentos antituberculosos existe el riesgo de que presenten reacciones adversas^(4,5,6), lo que origina irregularidad o abandono del tratamiento y contribuye a la falla del tratamiento o a incrementar la resistencia⁽⁷⁾.

La mayoría de las reacciones adversas son leves^(8,9) pero ocasionalmente pueden ser severas incluso fatales^(10,11,12).

Las manifestaciones hepatotóxicas presentan un amplio espectro de presentación clínica que va de la elevación leve y asintomática de las transaminasas (sobre todo la TGP) cuya incidencia es de 10 a 20% de los que reciben isoniazida aislada, es menor en edad pediátrica y generalmente se normaliza incluso si se continua el tratamiento pero puede progresar a hepatitis clínica del 1-3% y el 10% de los que hacen hepatitis ictericia progresan a insuficiencia hepática fulminante^(13,14).

El objetivo del presente trabajo es revisar los casos que presentaron reacciones hepatotóxicas al tratamiento antituberculoso en pacientes pediátricos hospitalizados, determinar que factores de riesgo existen para su presentación y delinear una estrategia de prevención y de reintroducción de la terapia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de 275 pacientes hospitalizados en el servicio de pediatría del Hospital Nacional

Hipólito Unanue, de enero 1993 a diciembre de 2002 con diagnóstico de TBC, con edades comprendidas de 0 a 14 años.

Los criterios de inclusión^(15,16) son:

Elevación de transaminasas > 3 veces el valor superior normal en ausencia de síntomas.

Presencia de ictericia o síntomas sugestivos de hepatitis como náuseas, vómitos, malestar, anorexia, fiebre y dolor abdominal con marcadores negativos para hepatitis viral A, B y C. No exposición a otros hepatotóxicos.

RESULTADOS

Se encontraron 5 casos de hepatotoxicidad lo que constituye un 1.8%. Mortalidad 1 caso 0.36%. 3 casos fueron mujeres, 2 hombres.

Los tuberculostáticos recibidos son: INH, RFP, PZA y EMB, los casos 3 y 5 con compromiso meníngeo recibieron estreptomycinina en lugar del etambutol.

Las dosis recibidas son calculadas por kilo de peso de acuerdo a las normas del programa de control del MINSA.

Elevación asintomática de transaminasas 2 casos. Hepatitis 2 casos. Insuficiencia hepática fulminante 1 caso.

Los factores de riesgo que se encontraron son desnutrición moderada en 2 pacientes y reintroducción de la terapia en el caso que falleció por insuficiencia hepática fulminante.

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS DE HEPATOTOXICIDAD

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Edad	14 años	6 años	6 meses	14 años	6 años
Sexo	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
Localización de la TBC	Pulmonar Laringea	Pulmonar Miliar	Meningea	Pulmonar	Meningea
Tuberculostáticos	INH RFP PZA EMB	INH RFP PZA EMB	INH RFP PZA SM	INH RFP PZA EMB	INH RFP PZA SM
Latencia (días)	28	45	14	35	30
Bilirrubina (mg/dl)	1.3	6.5	0.9	16.8	1.6
TGO (U/L)	111	1475	90	5370	497
TGP (U/L)	171	1568	47	4150	635
Reacción de hipersensibilidad	N O	N O	N O	SI	N O
Reintroducción de la terapia	SI	SI	SI	Desarrollo Insuficiencia Hepática Fulminante	SI
Evolución	Alta	Alta	Alta	Fallecido	Alta

INH: isoniazida; RFP: rifampicina; PZA: pirazinamida; EMB: etambutol; SM: estreptomycinina.

Caso N° 4 – Varón de 14 años con Insuficiencia Hepática Fulminante y Encefalopatía grado IV



DISCUSIÓN

A pesar que es conocido que la hepatotoxicidad por fármacos antituberculosos es infrecuente en edad pediátrica^(16,17,18) se encontraron 5 casos entre 275 pacientes hospitalizados con TBC en el servicio de pediatría del Hospital Nacional Hipólito Unanue, lo que da un 1.8%.

Con respecto al grupo etáreo, los de edad escolar son los que más se comprometen y correspondieron al 80% del total (4 de 5).

De los factores de riesgo conocidos⁽¹⁹⁾ se encontró desnutrición en 2 casos y predominancia del sexo femenino en 3 casos.

En ningún caso se administró una dosis mayor a la indicada, factor muy conocido de toxicidad sobre todo en el caso de la pirazinamida^(20,21).

Se pudo realizar la reintroducción en la mayoría de casos. Ningún caso presentó hepatopatía preexistente o administración simultánea de otro hepatotóxico.

La hepatotoxicidad es un reto en Hepatología moderna, en la mayoría de casos se detecta durante el desarrollo de la droga en caso de hepatotoxicidad directa, y la droga es retirada; en otros casos el mecanismo es idiosincrasia metabólica o hipersensibilidad (22,23) por lo que se descubre después de mucho tiempo de su uso como con la isoniazida.

Se ha descrito una predominancia en el sexo femenino, como en los casos que reportamos.

Los fármacos pueden dar todo el espectro de injuria hepática. En el caso de los tuberculostáticos el patrón de injuria es de tipo citotóxico o citolítico⁽²⁴⁾ con daño hepatocelular manifestado por un cuadro clínico y bioquímico similar a la hepatitis viral.

La INH causa elevación de transaminasas en el 10% de los que la reciben, generalmente disminuye a pesar de continuar con su administración pero puede progresar a hepatitis clínica

y de los que hacen hepatitis icterica no menos del 10% van a insuficiencia hepática aguda⁽²⁵⁾ con alta mortalidad (Regla de Hy's).

La rifampicina duplica el riesgo de toxicidad y acorta el periodo de latencia al ser un inductor del citocromo P-450 y aumentar la producción del metabolito tóxico de la INH, la acetilhidracina.

Por eso otros inductores enzimáticos como el fenobarbital o el etanol tienen el mismo efecto.

La pirazinamida muestra toxicidad dependiendo de la dosis (a 40-50 mg/Kg la toxicidad es muy alta) pero aún a las dosis actuales menores de 30 mg/Kg se incrementa la toxicidad del esquema y es la droga que más reacciones de hipersensibilidad causa⁽²⁶⁾.

Debido a que se usan como tratamiento combinado resulta difícil dilucidar la responsabilidad de cada fármaco en particular.

De los factores de riesgo el más importante es continuar administrando el tratamiento una vez iniciada la disfunción hepática, lo que también se observó en nuestra experiencia.

La mejor forma de prevención es instruir a los pacientes a que acudan a la aparición de algún nuevo síntoma y que el personal este alerta a la eventualidad de un posible efecto adverso hepatotóxico.

En caso de compromiso hepático previo se ajusta la dosis sobre todo con la pirazinamida.

Se retira la terapia si se presenta ictericia, náuseas y vómitos o si las transaminasas se elevan >3 veces el valor normal aunque no existan síntomas.

Solo se realiza control de laboratorio en caso de hepatopatía previa⁽²⁷⁾ o si el paciente tenía anomalías bioquímicas previas a la terapia.

El manejo de la tuberculosis luego de una reacción hepatotóxica severa plantea un dilema: (a) tratarlos con drogas no hepatotóxicas como etambutol, estreptomina, ciprofloxacina (b) tratar de reintroducir los medicamentos si bien muy efectivos potencialmente hepatotóxicos. La reintroducción es posible en la mayoría de casos, aunque esta es potencialmente riesgosa⁽²⁸⁾. Esto último ocurrió en uno de nuestros casos.

La razón de intentar reintroducir las drogas es que un esquema sin INH ni RFP requiere una duración mayor, su eficacia es menor y existe el riesgo de resistencia con la ciprofloxacina. La reintroducción se hace de forma escalonada después de la resolución clínica y bioquímica de la hepatitis.

Se introduce primero con el fármaco que se sospecha que sea el responsable, en los casos severos como es la hepatitis se debe reiniciar con 1/10 de la dosis total que corresponde al paciente pediátrico y aumentar en forma gradual hasta completar el 100% de la dosis que se alcanza al 10 día^(29,30).

Si todo es normal se continua con la RFP y si esta es exitosa se termina con la PZA valorando la severidad de la reacción y la necesidad de continuar con este medicamento o en todo caso sustituirlo con uno no hepatotóxico.

BIBLIOGRAFÍA

- NETTLEMAN MD. Multidrug-Resistant Tuberculosis. *JAMA* 2005; 293:2788-2790.
- PELLY T, MOORE DAJ, GILMAN R. Recent tuberculosis advances in Latin America. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 17:397-403.
- HOPEWELL PC, PAI M, Tuberculosis, Vulnerability and Access to Quality Care. *JAMA* 2005; 293:2790-2793
- Zimmerman HJ, Ishak KG, General Aspects of Drug-Induced Liver Disease. *Gastroenterol Clin N Am* 1995; 24:739-757.
- Zimmerman HJ. Drug-Induced Liver disease. *Clin Liver Dis* 2000;4:73-96.
- GOODMAN ZD, Drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2002; 6:381-397.
- BISSEL DM, GORES GJ, LASKIN DL, HOOFNAGLE JH., Drug induced liver injury: mechanisms and test systems. *Hepatology* 2001; 33: 1009-1013.
- ISHAK KG, Espectro Patologico de las Reacciones Hepatotoxicas Curso de Post Grado 2004 «Rolando Figueroa Barrios». *Enfermedad Hepatica en el Siglo XXI*.
- MOSTAJO PR, PAZ GE, ACCINELLI R, CARCELEN A. Reacciones adversas a drogas antituberculosas; estudio retrospectivo en 6545 pacientes. *Rev Gastroenterol Perú* 1987; 7(3):178-197.
- ARTICA G, RIVERA J, MARQUEZ S, DEL CARPIO F. Falla Hepática en niños. *Rev Gastroenterol Perú* 1998; 18(3): 250-258.
- JALAN R, Acute Liver Failure: current management and future prospects. *J Hepatol* 2005; 42:S115-S123.
- RIORDAN SM, WILLIAMS R, Fulminant Hepatic Failure. *Clin Liver Dis* 2004; 4:25-45.
- MAS A, RODÉS J. Fulminant Hepatic Failure. *Lancet* 1997; 349: 1081-1085.
- KEEFFE EB. Acute liver failure. In McQuaid KR, Friedman SL, Grendell JH, eds. *Current diagnosis and treatment in gastroenterology*. 2nd Ed. New York: Lange Medical Books/Mc Graw-Hill; 2003; 536-545.
- BENICHOU C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11:272-276.
- ZIMMERMAN HJ. Drug induced liver disease. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. *Schiff's Diseases of the liver*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999: 973.
- CASTILLO J, RETO L, Reacciones adversas a Fármacos antituberculosos en Pediatría. XXII Congreso Peruano de Neumología 2000.
- MEJÍA V, Estudio de casos y controles de Reacciones adversas a Fármacos antituberculosis en el Hospital Militar Central 1998- Lima – Perú.
- DAVIDSON P,T, LE H, Q. Drug treatment of tuberculosis – 1992. *Drugs*. 1992; 43:651-673.
- REDDY KR, SCHIFF ER. Hepatotoxicity of antimicrobial, antifungal, and antiparasitic agents. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24:923-936.
- BROWN SJ, DESMOND PV, Hepatotoxicity of Antimicrobials Agents. *Semin Liver Dis* 2002; 22:157-167.
- LARREY D. Epidemiology and Individual Susceptibility to Adverse Drug Reactions Affecting the Liver. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 145-155.
- KIMMOUN E, SAMUEL D. Antituberculous drugs in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*; 2002;17:S408-S412.
- MADDREY W, C. Isoniazid induced liver disease. *Semin Liver Dis*. 1981; 1: 129-133.
- SALPETER S. Fatal isoniazid-induced hepatitis: Its risk during chemoprophylaxis. *West J Med* 1993; 159:560-564.
- MOITINHO E, SALMERÓN JM, MAS A, BRUGUERA M, RODÉS J. Hepatotoxicidad grave por tuberculostáticos. Incremento de la incidencia. *Gastroenterol Hepatol* 1996; 19:448-451.
- SHENKERS S, MARTIN RR, HOYUMPA AM. Antecedent liver disease and drug toxicity *J Hepatol* 1999; 31: 1098-1105.
- SINGH J, GARG PK, TANDON RK. Hepatotoxicidad due to Antituberculosis Therapy. Clinical Profile and Reintroduction of Therapy. *J Clin Gastroenterol*. 1996; 22(3):211-214.
- BONILLA C, GUTARRA K, MOLERO D. Reacciones adversas a fármacos antituberculoso y farmacovigilancia. Programa de tuberculosis del Perú. Ministerio de Salud. 1994.
- ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN DE LA TUBERCULOSIS EN EL PERU 2004. *Revista de la Sociedad Peruana de Neumología*. Vol.48. N° 1. Enero-Abril 2004.