

TOXICIDAD HEPATICA GRAVE POR DROGAS ANTITUBERCULOSAS. REVISION DE 19 CASOS

M. ^aL. MARTINEZ MARTINEZ, R. VIDAL PLA, R. ESTEBAN MUR, J. RUIZ MANZANO,
E. FITE REIG y E. MONSO MOLAS

Sección de Neumología. Departamento de Medicina Interna.
Ciudad Sanitaria Valle de Hebrón. Barcelona.

Se revisan diecinueve pacientes que presentaron toxicidad hepática grave en el curso del tratamiento con drogas antituberculosas. Se comenta la incidencia de la hepatotoxicidad y la relación en ocasiones con factores predisponentes o con sobredosificación de dichas drogas. Puede aparecer en cualquier momento del tratamiento, aunque es más frecuente en los dos primeros meses; en más de la mitad de nuestros pacientes, la toxicidad hepática apareció en los primeros 15 días. Los síntomas son fundamentalmente digestivos. Observamos en 14 pacientes ictericia y en siete síntomas de insuficiencia hepática. Un paciente falleció y el resto recuperó la normalidad clínica y bioquímica entre los 4 y 30 días tras dejar el tratamiento antituberculoso. Estos reanudaron el tratamiento con drogas no hepatotóxicas siguiendo una evolución favorable hasta el final del tratamiento.

Arch Bronconeumol 1985; 21:105-108

Severe hepatic toxicity due to tuberculostatics.
A review of 19 cases

Nineteen patients with severe hepatic toxicity due to tuberculostatics were included in a study on the incidence of hepatic toxicity and the relationship with predisposing factors or drug overdose. Hepatic toxicity may appear at any time during treatment but occurs most frequently during the first two months after starting treatment; all 19 patients in our study presented toxicity within 15 days. Symptoms were principally digestive ones and 14 patients had ictericia and 7 presented symptoms of hepatic insufficiency. One patient died. In the remaining 18 patients, clinical and biochemical data returned to normal within 4 to 30 days after suspension of the antituberculosis therapy. Treatment was continued with non-hepatotoxic drugs and elicited a favourable response in all patients.

Introducción

La toxicidad hepática es el efecto secundario más frecuente y potencialmente más grave que puede aparecer en el curso de un tratamiento con drogas antituberculosas.

Entre los fármacos responsables de esta toxicidad el más importante es la isoniacida¹. La toxicidad hepática de la isoniacida se observó poco después de su introducción en el tratamiento de la tuberculosis en 1952, pero, como otras drogas que se asociaban con ella (por ejemplo el PAS) eran aún más tóxicas, estos hallazgos no recibieron la atención adecuada²⁻⁴. A partir de la década de los 60, a raíz de las campañas de quimioprofilaxis con isoniacida, se hizo aparente que por sí sola era capaz de dar lugar a alteraciones de la función hepática⁵⁻⁷, la mayoría de las veces discretas, pero que en ocasiones podían ser severas e incluso fatales^{8,9}.

Menos importante es la hepatotoxicidad de la rifampicina^{10,11} que actuaría potenciando la lesión hepática producida por la isoniacida^{12,13}. La pirazi-

namida, utilizada actualmente como cuarto fármaco en los regímenes de quimioterapia de seis meses, también puede ser hepatotóxica^{14,15}.

La hepatitis tóxica carece de especificidad clínica o histológica, semejándose a hepatitis de otras etiologías (vírica, alcohólica, etc.). Esto hace que el diagnóstico sea difícil de establecer con certeza, especialmente al ser incorrecta la reutilización de la droga sospechosa por motivos éticos, y que por tanto se diagnostiquen algunas menos de las que se sospechan.

Presentamos los aspectos etiológicos, clínicos y evolutivos de 19 pacientes con toxicidad hepática grave por fármacos antituberculosos.

Material y métodos

Se han revisado 19 pacientes que presentaron hepatotoxicidad grave durante el tratamiento antituberculoso. Ingresaron en nuestro hospital durante un período de 6 años. Tres procedían de nuestro dispensario de tuberculosis y realizaban un tratamiento o retratamiento controlado. Los otros se han revisado retrospectivamente, e ingresaron procedentes de otros centros, o eran tratados por médicos extrahospitalarios.

Recibido el 26-6-1984 y aceptado el 15-1-1985.

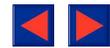


TABLA I
Alteraciones de laboratorio

Elevación bilirrubina	13/16
Elevación GOT — hasta 600 UI/l	10/19
— mayor de 600 UI/l	8/19
Elevación GPT — hasta 600 UI/l	8/17
— mayor de 600 UI/l	9/17
Elevación fosfatasas alcalinas	7/15
Tiempo de protrombina menor al 60 %	8/12
Antígeno Australia negativo	12/12

De los 19 enfermos estudiados, 11 eran varones y 8 mujeres. La edad media era de 41 años, oscilando entre 7 y 73 años. Tres pacientes eran menores de 20 años, cinco estaban entre 20 y 35 años y 11 eran mayores de 35 años.

El tipo de tuberculosis que presentaban era en 11 casos pulmonar, renal en dos casos, ganglionar en cuatro (2 escrófulas y 2 adenopatías hiliares), un caso presentaba una tumoración de pared torácica y el último era una tuberculosis miliar.

Los regímenes terapéuticos que seguían los pacientes eran los siguientes: 15 con rifampicina, isoniacida y etambutol, 3 con rifampicina, pirazinamida y etambutol y uno con rifampicina, isoniacida y pirazinamida. Seis pacientes tomaban dosis excesivas para su peso: 2 de isoniacida y rifampicina, 2 de isoniacida, 1 de rifampicina y 1 de pirazinamida.

Para incluirlos en esta serie debían presentar síntomas importantes de hepatopatía aguda, que obligaran a su ingreso, como náuseas, vómitos, dolor o distensión abdominal, astenia, anorexia, fiebre, obnubilación o desorientación, y además ictericia y/o elevación de las transaminasas por lo menos 20 veces por encima del valor normal. En nuestro laboratorio se considera normal el valor de las GOT hasta 18 UI/l y de las GPT hasta 22 UI/l.

Resultados

Entre los 19 pacientes estudiados existían en algunos, factores predisponentes para desarrollar hepatotoxicidad y fueron: cuatro enolismos crónicos, una cirrosis hepática, dos casos de insuficiencia renal crónica (uno de ellos en hemodiálisis periódica), dos anestesiologías generales recientes y un paciente epiléptico tratado con hidantoínas. Los otros nueve enfermos no tenían factores predisponentes conocidos.

La clínica apareció en los primeros 15 días de tratamiento en diez pacientes, entre los 15 y 60 días en cinco pacientes y después de los dos meses en cuatro, siendo el inicio más precoz a los dos días y el más tardío a los 5 meses y medio. La clínica que presentaban fue de ictericia en 14 casos, dispepsia en 10 y síntomas de insuficiencia hepática con encefalopatía en cinco. En siete pacientes había hepatomegalia.

Los datos de laboratorio más relevantes eran: elevación de la bilirrubina en 13 pacientes, de las GOT en 18, de las GPT en 17, de las fosfatasas alcalinas en 7 y alargamiento del tiempo de protrombina en 8 pacientes. El HB_sAg fue negativo en los 12 pacientes en los que se determinó (tabla I).

El curso de la hepatopatía fue bueno en 18 enfermos, los cuales recuperaron la normalidad clínica y analítica entre los 4 y 30 días después de retirar los fármacos causantes de la hepatotoxicidad. El otro

paciente falleció por una insuficiencia hepática irreversible a los 20 días de su ingreso, después de haber continuado tomando rifampicina y pirazinamida durante 15 días tras el inicio de la ictericia.

En dos pacientes se practicó biopsia hepática. Mostraron ausencia de granulomas y apareciendo en ambos signos de colostasis y hepatitis tóxica, con necrosis y cuerpos eosinófilos.

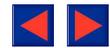
Diecisiete pacientes reanudaron el tratamiento con rifampicina, etambutol y/o estreptomina (2 ó 3 drogas según el tiempo que llevaban tomando la medicación hasta ese momento). La evolución fue favorable hasta el final del tratamiento. El último paciente se remitió a otro centro, desconociendo la evolución.

Discusión

Durante el tratamiento con fármacos antituberculosos es imprescindible la monitorización de las pruebas de función hepática para detectar precozmente la posible aparición de iatrogenia hepática.

El fármaco fundamentalmente responsable de esta hepatotoxicidad es la isoniacida. La mayoría de veces la lesión hepática que tiene lugar es mínima. De un 15 a un 20 % de casos desarrollan simplemente elevaciones de transaminasas discretas y transitorias, que suelen normalizarse aún sin dejar el tratamiento^{6,16}. Por otro lado, se observa de un 0,25 a un 4 % de casos de toxicidad hepática grave que obliga a ingresar al paciente y a suprimir las drogas causantes de daño hepático, sustituyéndolas por otras inocuas^{8,14}.

Aproximadamente la mitad de nuestros casos, se asociaban a factores predisponentes, que favorecen la aparición de lesión hepática. Entre estos posibles factores predisponentes se han descrito la existencia de enfermedad hepática previa¹⁷, el enolismo crónico^{9,17} y la asociación a otras drogas hepatotóxicas (por ejemplo las hidantoínas o anestésicos como el halotano)¹⁸. También con la edad aumenta el riesgo de presentar toxicidad hepática por fármacos antituberculosos^{9,10}, siendo la incidencia de lesión hepática en menores de 20 años mínima e incluso en ocasiones nula^{20,21}. Nosotros hemos recogido pacientes de todas las edades, pero la mayoría son mayores de 20 años y más de la mitad pasan de los 35 años. Un número valorable de casos de toxicidad hepática puede deberse a que los pacientes tomen sobredosis de drogas antituberculosas²², lo cual es más fácil que ocurra en niños²⁰. En nuestra serie un 30 % de pacientes tomaban una dosis mayor, de una o dos drogas, de la que les correspondía por su peso. Es importante mencionarlo para recalcar lo esencial que es ajustar correctamente las dosis de estas drogas con el peso del enfermo, así como evitar los factores que puedan potenciar la toxicidad hepática de estos fármacos.



Con el grupo de pacientes recogidos en esta serie no es posible hacer una valoración exacta de la incidencia de esta complicación en el curso del tratamiento de la tuberculosis, dado que los pacientes tenían procedencias y características muy variadas. Como dato orientativo podemos decir que tres pacientes procedían de nuestro dispensario de tuberculosis, en el cual, durante el mismo tiempo, se han controlado unos 700 tratamientos antituberculosos, lo cual daría una incidencia aproximada del 0,4 %.

El mecanismo fisiopatológico de la lesión hepática producida tanto por la isoniacida como por la pirazinamida no está bien establecido. Se ha sugerido la posibilidad de que se trate de una reacción de hipersensibilidad^{23,24}, lo cual podría explicar aquellos casos de toxicidad que tienen lugar a los pocos días del inicio del tratamiento²⁵. La ausencia en general de rash cutáneo, fiebre y eosinofilia, así como el frecuente período de exposición previo largo y variable, son argumentos en contra de la hipersensibilidad como principal causa de la lesión hepática^{1,25}. La hepatotoxicidad puede aparecer en cualquier momento a lo largo del tratamiento, aunque es más frecuente en los 2 ó 3 primeros meses^{6,8,17}. 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^{1,24}, o quizá se produzcan por añadirse otro tóxico potenciador¹⁷. Algunos autores opinaban que los acetiladores rápidos de la isoniacida desarrollaban hepatotoxicidad con más frecuencia^{1,8}, pero posteriormente se ha visto que no es así^{26,27}. En algunos casos se han buscado anticuerpos contra la isoniacida, pero no se han hallado^{25,27}. La rifampicina raramente es hepatotóxica por sí sola, pero puede potenciar la lesión hepática inducida por la isoniacida^{12,28}.

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^{1,5,19}. La mayoría de elevaciones discretas de las transaminasas son asintomáticas^{6,16}. Cuando aparecen síntomas son fundamentalmente digestivos: anorexia, náuseas, vómitos y molestias abdominales^{8,19}. Aproximadamente en un 10 % de casos puede aparecer ictericia y datos bioquímicos de colostasis^{5,8}. 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 hepática⁸. En los pacientes enólicos o con cirrosis hepática, clínicamente este episodio de hepatitis podría atribuirse a una hepatitis alcohólica o a descompensación de su hepatopatía, sin embargo, la relación con el tratamiento antituberculoso, la ausencia de ingesta enólica masiva previa, así como la respuesta favorable a la supresión de las drogas, sugieren fuertemente

el diagnóstico de hepatitis tóxica medicamentosa. La evolución, en otras series⁸ y en la nuestra, 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^{6,8}. 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^{19,25}. 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^{5,8}. En nuestra serie falleció un solo paciente (5 %), el cual había continuado tomando las drogas antituberculosas hasta 15 días después de aparecer la ictericia.

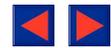
En los casos en que se ha practicado biopsia hepática se ha observado daño hepatocelular^{6,8} y en ocasiones infiltrados de eosinófilos y colostasis^{1,19}. En los casos más severos los hallazgos histológicos pueden mostrar evolución a hepatitis crónica activa similar a la de otras etiologías^{29,30}.

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^{6,8}. 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 rifampicina¹⁹. Así, por ejemplo, en los pacientes que empezaron el régimen de nueve meses con rifampicina e isoniacida, junto con etambutol los dos primeros meses y presentaron hepatotoxicidad, una vez normalizada la función hepática, se debe reiniciar tratamiento suprimiendo la isoniacida, utilizando en su lugar como tercera droga la estreptomycin durante 4 meses y manteniendo la rifampicina y el etambutol durante 18 meses. Esta fue la pauta seguida por nuestros pacientes, los cuales concluyeron el tratamiento sin complicaciones.

Como conclusión, quisiéramos resaltar la importancia de ajustar bien las dosis de drogas antituberculosas al peso del paciente²², evitar la asociación de factores que favorezcan el desarrollo de hepatotoxicidad¹⁷, así como realizar controles analíticos periódicos de la función hepática durante todo el tratamiento antituberculoso^{1,5}. De esta manera se podrá detectar la aparición de toxicidad hepática severa precozmente y evitar esta grave aunque poco frecuente iatrogenia.

BIBLIOGRAFIA

1. Mitchell JR, Zimmermam HJ, Ishak KG et al. Isoniazid liver injury: Clinical spectrum, pathology and probable pathogenesis. *Ann Intern Med* 1976; 84:181-193.
2. Randolph H, Joseph S. Toxic hepatitis with jaundice occurring in a patient treated with isoniazid. *JAMA* 1953; 152: 38-40.



3. Gellis SN, Murphy RV. Hepatitis following isoniazid. *Dis Chest* 1955; 28:462-463.
4. Cohen R, Kasler MH, Thompson RV. Fatal hepatic necrosis secondary to isoniazid therapy. *JAMA* 1961; 176: 877-879.
5. Garibaldi RA, Drusin RE, Ferebee SH, Gregg MB. Isoniazid-associated hepatitis. Report of an outbreak. *Am Rev Respir Dis* 1972; 106:357-365.
6. Scharer L, Smith JP. Serum transaminase elevations and other hepatic abnormalities in patients receiving isoniazid. *Ann Intern Med* 1969; 71:1113-1120.
7. Riska N. Hepatitis cases in isoniazid treated groups and in control groups. *Bull Int Un Tuberc* 1976; 51:203-206.
8. Black M, Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG, Epler GR. Isoniazid-associated hepatitis in 114 patients. *Gastroenterology* 1975; 69:289-302.
9. Kopanoff DE, Snider DE, Casas GJ. Isoniazid-related hepatitis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:991-1001.
10. Ladero Quesada JM. Metabolismo y efectos hepáticos de la rifampicina. *Mun Far* 1978; 6:153-155.
11. Sheuer PJ, Summerfield JA, Lal S, Sherlock S. Rifampicin hepatitis clinical and histological study. *Lancet* 1971; 1:421-427.
12. Lees AW, Allan GW, Smith J, Tyrrell WF, Fallon RJ. Toxicity from rifampicin plus isoniazid and rifampicin plus ethambutol therapy. *Tubercle* 1971; 52:182-185.
13. Lal S, Singal SN, Burdley DM, Grossley G. Effect of rifampicin and isoniazid on liver function. *Brit Med J* 1972; 1: 148-153.
14. Girling DJ. The hepatic toxicity of antituberculosis regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Tubercle* 1978; 59:13-32.
15. McDermott W, Ormond L, Muschenheim C, Deuschle K, McCune RM. Pyrazinamide-isoniazid in tuberculosis. *Am Rev Respir Tuberc* 1954; 69:319-324.
16. Byrd RB, Horn MBR, Griggs GA, Salomon MDA. Isoniazid chemoprophylaxis. *Arch Intern Med* 1977; 137:1130-1133.
17. Grönhagen-Riskar C, Hellstrom PE, Fröseth B. Predisposing factors in hepatitis induced by isoniazid-rifampicin treatment of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 461-466.
18. Bartelink AKM, Lenders JWM, Van Herwaarden CLA, Van Haelst VJG, Van Tongeren JHM. Fatal hepatitis after treatment with isoniazid and rifampicin in a patient on anticonvulsant therapy. *Tubercle* 1983; 64:125-128.
19. Maddrey WC. Isoniazid-induced liver disease. Drug-induced liver disease. *Seminars in liver disease* 1981; 1: 129-133.
20. Rapp RS, Campbell RW, Howell JC, Kendig EL jr. Isoniazid hepatotoxicity in children. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:794-796.
21. Comstock GW, Edwards PQ. The competing risk of tuberculosis and hepatitis for adult tuberculin reactors. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111:573-577.
22. Pessayre D, Bentata M, Degott C et al. Isoniazid-rifampicin fulminant hepatitis. A possible consequence of the enhancement of isoniazid hepatotoxicity by enzyme induction. *Gastroenterology* 1977; 72:284-289.
23. Israel HL. Isoniazid-associated hepatitis. *Gastroenterology* 1975; 69:539-542.
24. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity. The adverse effects of drugs and other chemicals in the liver. New York, Appleton-Centry-Crofts 1978; 487-491.
25. Maddrey WC, Boitnott JK. Isoniazid hepatitis. *Ann Intern Med* 1973; 79:1-12.
26. Ellard GA, Gammon PT. Pharmacokinetics of isoniazid metabolism in man. *Jour Pharmacokin Biopharmac* 1976; 4:83-86.
27. Mitchell JR, Long MW, Thorgeirsson VP, Jollows VJ. Acetylation rates and monthly liver function tests during one year of isoniazid preventive therapy. *Chest* 1975; 68:181-184.
28. Scheuer P, Summerfield JA, Lal S et al. Rifampicin hepatitis. A clinical and histological study. *Lancet* 1974; 1: 421-425.
29. Merritt AD, Fetter BF. Toxic hepatic necrosis (hepatitis) due to isoniazid: report of a case with cirrhosis and death due to hemorrhage from esophageal varices. *Ann Intern Med* 1959; 50:804-810.
30. Maddrey WC, Boitnott JK. Drug-induced chronic hepatitis and cirrhosis. En Schaffner F., Popper, H. (Eds.): *Progress in Liver Disease*, Vol VI. New York, Grune & Stratton 1979; 595-603.