

Efectos adversos de consecuencia fatal por tratamiento con fármacos antituberculosos.

RODRIGUEZ HURTADO Diana Carmela*; RAMIREZ CUENTAS John Helmut; PACHECO SALAS Victor Hugo; SALAZAR SALAS Lucía Esther**; CASALINO CARPIO Ernesto*; LIZARZABURU LIZARZABURU Luis*; KEMPER VASQUEZ Roberto***.

SUMMARY

We report the case of a patient with several adverse effects, of fatal consequence, associated with drugs used in the treatment for Tuberculosis. Patient was hospitalized at the Hospital Nacional Arzobispo Loayza of Lima, Peru, since May until July 2001. We identified the presence of several adverse effects associated with antituberculosis drugs (dermatitis, nausea, vomit, interstitial nephritis, hepatitis for drug and thrombocytopenia, associated with Intracranial hemorrhage, of fatal consequence). This study reports a case very infrequent in the world (including Peru), in relation with the presence of several adverse effects of antituberculosis drugs, in the same patient, who died because of these effects. We want to inform the potential risks associated with antituberculosis drugs (of great use in Peru for the high prevalence of Tuberculosis), that must have a regimen and adequate control to avoid severe consequences. (*Rev Med Hered* 2002; 13: 148-152).

KEY WORDS: Antituberculosis drugs, adverse effects, consequences.

INTRODUCCIÓN

En términos generales, los fármacos antituberculosos son tolerados de manera satisfactoria. Sin embargo siempre existe la probabilidad de reacciones adversas generalmente leves, aunque algunas pueden llegar a comprometer la vida del paciente (1). En el presente estudio reportamos un caso infrecuente en el mundo, de una paciente en la que se presentaron una

multiplicidad de efectos adversos, que llevaron a su fallecimiento.

Caso Clínico

Mujer de 51 años de edad, con antecedente de tuberculosis pulmonar (TBC), que había recibido tratamiento completo, de acuerdo al esquema I, hacía 10 años. Fue hospitalizada en el servicio de medicina el

* Médico-Internista. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

** Médico Residente de la especialidad de Medicina Interna. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

*** Médico Patólogo. Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

22-04-01, por presentar hemoptisis, saliendo de alta el 26-04-01, con diagnóstico de TBC pulmonar reactivada BK (+) (Figura N°1), iniciando ese día tratamiento antiTBC según el esquema II. A los 7 días de haber iniciado dicho tratamiento presentó rash transitorio pruriginoso y posteriormente náuseas y vómitos, suspendiendo la medicación antituberculosa. Tres días después presentó epistaxis, siendo atendida en el servicio de otorrinolaringología (ORL), donde le realizan taponamiento anteroposterior, siendo hospitalizada en dicho servicio el 10-05-01. La epistaxis cedió (no se precisó la causa de la epistaxis) y el tapón nasal fue retirado. Los medicamentos recibidos en ORL fueron: ranitidina, omeprazol, metoclopramida y vitamina K, suspendiéndose la medicación anti-TBC. Posteriormente, la paciente presentó somnolencia, flapping positivo y en los exámenes de laboratorio azoemia (creatinina sérica: 12.64 mg/dl) y elevación de las transaminasas; por esta razón, se decidió su transferencia al servicio de Medicina el 17-05-01, con los diagnósticos de TBC Pulmonar reactivada; Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) anti-TBC: Gástrica-Hepática y Renal, y Anemia EAD.

Luego de suspendido el tratamiento antituberculoso (por la presencia de reacciones adversas), se decide iniciar reto terapéutico, en coordinación con el Programa de Control de Tuberculosis (PCT). Con valores de transaminasas séricas en rango normal, se reinició el tratamiento con isoniazida (27-05-01) en dosis escalonadas, iniciando con 25 mg/día, la cual se suspende al 10º día por evidencias de hepatotoxicidad (ver hoja de análisis adjunta), la cual fue confirmada por la biopsia hepática (Figura N°2). Habiendo remitido el problema inicial de azoemia (con dieta hipoproteica y suspensión de drogas nefrotóxicas, sin requerir diálisis) y encontrándose un BK en esputo (+++) del 5-06-01 y pruebas de función renal en rangos normales, se instaló estreptomicina (21-06-01) iniciando con 125 mg/día y aumentando progresivamente la dosis hasta llegar a 750 mg/día, la cual fue bien tolerada.

En vista de encontrarse asintomática y con valores de transaminasas aceptables, se agregó rifampicina (20-07-2001) comenzando con 50 mg/día y aumentando gradualmente la dosis. A los 8 días de recibir dicha medicación presentó zonas equimóticas y petequias en miembros superiores suspendiéndose inmediatamente el tratamiento anti-TBC. Se realiza determinación de plaquetas, la que mostró trombocitopenia severa: 16000 x mm³, motivo por el cual se le indicó transfusión de plaquetas. Al día siguiente (29-07-2001), presentó accidente cerebrovascular hemorrágico (Figura N°3), siendo transferida a la Unidad de Cuidados Intensivos, donde falleció.

DISCUSIÓN

Una reacción adversa a medicamentos (RAM) se define como cualquier respuesta nociva y no deseada de un fármaco, a dosis utilizadas, en seres humanos, para profilaxis, diagnóstico o tratamiento. Generalmente son de mínima repercusión, pero a veces pueden revestir gravedad e incluso poner en riesgo la vida del paciente (2). Las reacciones adversas pueden ser de tipo I o dosis dependiente y de tipo II o idiosincráticas. En TBC, la mayor cantidad de RAM se produce dentro del primer mes de iniciado el tratamiento, lo que hace necesario una mayor vigilancia del paciente durante ese periodo (1).

Inicialmente, la paciente desarrolla una reacción tipo rash cutáneo. Los mecanismos fisiopatológicos implicados en este proceso son reacciones de hipersensibilidad (que puede manifestarse como prurito, urticaria, eosinofilia y diversos tipos de erupción cutánea), fundamentalmente asociados al uso de rifampicina e isoniazida (3).

La paciente presentó insuficiencia renal aguda, la cual puede estar en relación al uso de estreptomicina y de rifampicina. En el caso de la estreptomicina, el daño renal se asocia a una acumulación notable y retención ávida del aminoglucósido en los lisosomas de las células tubulares proximales (la inhibición de la función lisosomal sería la responsable de la nefrotoxicidad) (4). Por otro lado, la afección renal asociada a Rifampicina se basa en la presencia de nefritis intersticial, proceso explicado por mecanismos de hipersensibilidad, lo cual ocasiona una inflamación del tejido intersticial renal, difusa y generalizada, con infiltración de linfocitos y formación de edema, secundariamente se lesionan los túbulos (5). La función renal regresa a la normalidad cuando se descontinúa la droga, tal como sucedió en nuestra paciente. En los casos de insuficiencia renal aguda, la recomendación es la suspensión del tratamiento hasta la normalización clínica y de laboratorio del paciente (6).

Los valores de transaminasas elevados (se considera que valores por encima del rango de 150-200 UI/L o valores por encima de cinco veces el valor normal, hacen sospechar en la posibilidad de hepatotoxicidad) y la normalización con el retiro del fármaco son compatibles con un cuadro de hepatitis medicamentosa (el cual puede estar asociado al uso de isoniazida, rifampicina y pirazinamida) (7). La hepatotoxicidad puede tomar la forma de necrosis hepatocelular o colestasis. La primera se asocia con más frecuencia a

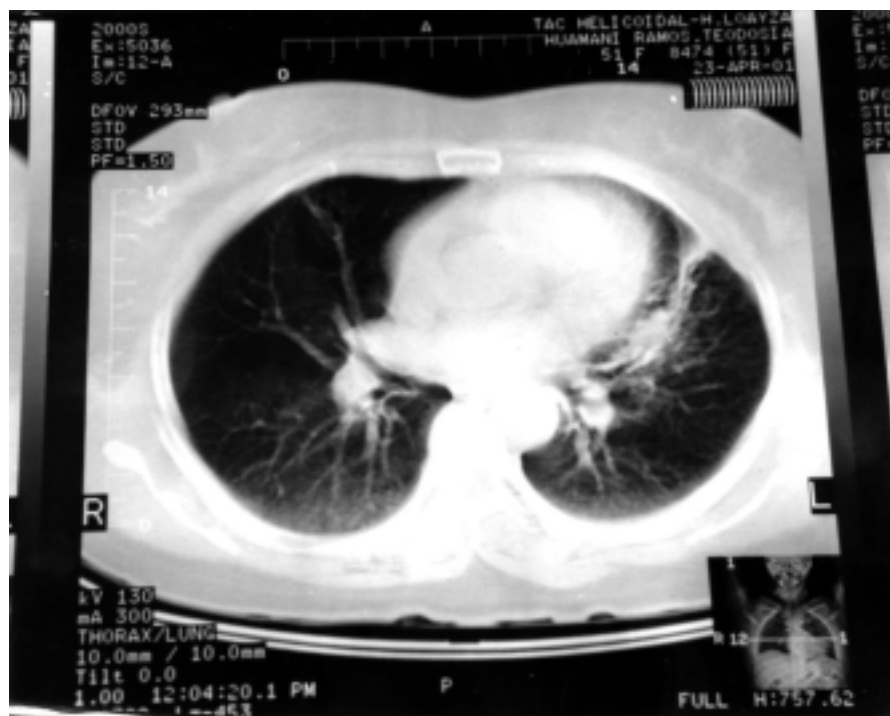


Figura N°1. Se observa infiltrado ápico subclavicular izquierdo con áreas atelectásicas y pequeñas transparencias cavitarias compatibles con bronquiectasias en tracción. Area de opacidad parenquimal yuxtacardiaca izquierda con obliteración en su contorno, indicando su localización lingular. Se observa presencia de alteraciones intersticiales basales internas derechas compatibles con proceso bronquial crónico.

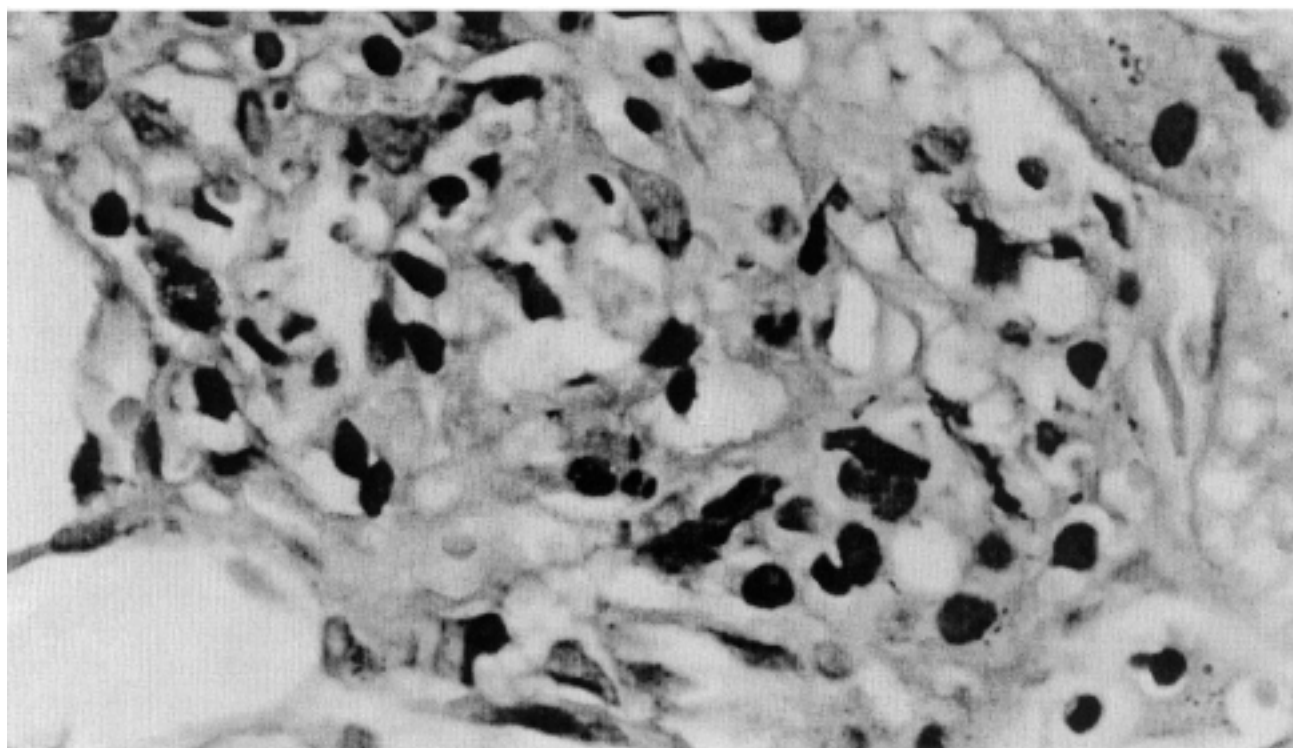


Figura N°2. BIOPSIA HEPÁTICA: Vista a mayor aumento de las células inflamatorias de los espacios porta con presencia de linfocitos, macrófagos y eosinófilos.

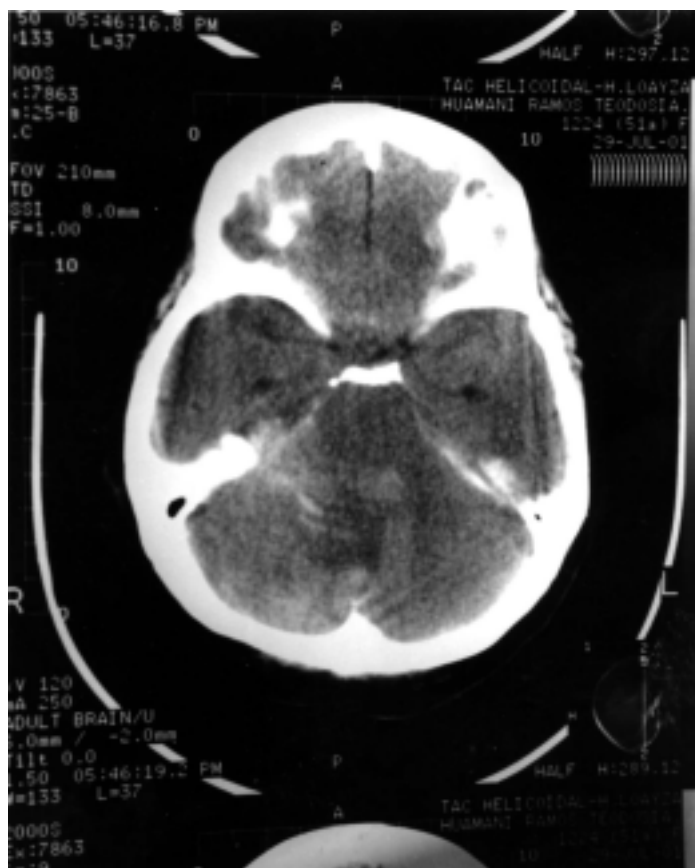


Figura N°3. TAC CEREBRAL: Se observa hiperdensidad en cisternas de la base. En general, el parénquima cerebral es homogéneo con borramiento de sus circunvoluciones, evidenciándose edema cerebral difuso. Los hallazgos corresponden a edema cerebral asociado a foco de hemorragia subaracnoidea.

la isoniacida y la segunda a la rifampicina. La hepatotoxicidad se debe a toxicidad directa de la droga o a un metabolito tóxico (posiblemente acetilhidracina) que formaría complejos con macromoléculas de las células hepáticas, siendo la respuesta inmune contra este complejo la responsable de la patogénesis (8). Entre 1991 y 2000, el 2% del total de RAM en nuestro medio correspondió a hepatitis (9). La hepatitis inducida por isoniacida varía entre 2 y 5% dependiendo de la edad del paciente. Se observa con más frecuencia en mayores de 35 años. Entre los factores de riesgo asociados tenemos: edad, sexo femenino, historia de alcoholismo, medicación hepatotóxica concomitante, intolerancia previa a isoniacida, embarazo y puerperio temprano, usuarios de drogas intravenosas (7). La recomendación en casos de hepatitis es la suspensión del tratamiento, esperar la normalización clínica y de laboratorio y posteriormente identificación del fármaco causal (6).

En relación con la trombocitopenia, es posible que esté asociada a la rifampicina en esta paciente. La trombocitopenia parece ser debida a un mecanismo

inmunitario en la cual la plaqueta resulta lesionada por la activación del complemento que sigue a la formación de complejos fármaco-anticuerpo. Se han encontrado anticuerpos antiplaquetarios contra la glicoproteína IX de las plaquetas en estos pacientes (10).

En nuestro medio se encontró un promedio de incidencia de RAM entre 1991 y 2000 de 1.3% (60% leves, 28% moderadas y 12% severas) (9). Publicaciones de otros países dan una incidencia entre 0.7 y 14.2%. Se considera que en nuestro medio puede existir un subregistro en la notificación. Entre las reacciones leves/moderadas las gastrointestinales (nauseas y vómitos) y las reacciones de hipersensibilidad fueron las más frecuentes. Entre las severas, las más frecuentes fueron la dermatitis exfoliativa (38%), púrpura trombocitopénica (20%), ictericia (14%), trastornos vestibulares/hipoacusia (11%) e insuficiencia renal aguda (9%). Alrededor del 80% de pacientes con RAM se recuperaron, un 20% requirió hospitalización y un 2% falleció. Además, más del 75% de pacientes a quienes se suspendió el tratamiento mejoraron con esta medida y la tercera parte de pacientes que fueron

reexpuestos no mostraron recurrencia de RAM (9).

El reto de medicamentos anti-TBC consiste en reiniciar la medicación luego de haberse suspendido la totalidad de los medicamentos para tratar de identificar el fármaco causal de la RAFA. El reto está contraindicado en los siguientes casos de RAFA: síndrome de Steven-Johnson, dermatitis exfoliativa, insuficiencia renal aguda, púrpura, hemólisis y neuritis óptica retrobulbar (6). La desensibilización consiste en la reexposición repetida, gradual y progresiva del fármaco que desencadenó la RAM hasta que el paciente pueda tolerarlo. En esta paciente no se utilizó desensibilización bajo cobertura con corticoides, debido a la actividad de la enfermedad (BK esputo ++++) y porque no se tenía la seguridad de contar con protección antituberculosa adecuada durante su administración. Realizamos reto y desensibilización, medicamento por medicamento y a dosis gradual y progresiva, tal como lo recomiendan las guías del Ministerio de Salud (6). El tiempo de reto y desensibilización van a estar determinados por la severidad de la reacción adversa y la tolerancia del paciente. Se recomienda iniciar por el fármaco de mayor sospecha de producir RAM. La isoniacida y la rifampicina conforman el núcleo básico de tratamiento de la tuberculosis, si es posible deben mantenerse para el éxito del tratamiento. Sólo debe utilizarse fármacos de segunda línea cuando todas las posibilidades de utilizar los primeros han fallado o existe comprobada resistencia (6).

Por lo señalado anteriormente, este caso demuestra los diferentes efectos adversos de los fármacos antituberculosos. Dichos efectos usualmente se presentan de manera aislada en cada paciente; sin embargo es casi infrecuente (aunque posible) que varios efectos se presenten en un mismo paciente (como este caso reportado). Por tanto, al prescribir estos medicamentos se debe considerar los antecedentes de reacciones adversas, sopesar la posible toxicidad frente a los posibles beneficios y conocer los efectos adversos potenciales; pues como señaló Sir William Osler: "Cada caso contiene una lección, una lección que puede aprenderse, pero que no siempre es aprendida".

Agradecimientos:

Queremos agradecer a quienes contribuyeron con su valiosa ayuda en la realización del presente trabajo:

- Dra. Ladis Delpino: Médico-Radióloga del Hospital Arzobispo Loayza. Docente de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.
- Dra. Elena Pulachet: Médico Radióloga del Hospital Arzobispo Loayza.
- Dr. Jaime Cok: Médico Patólogo. Docente de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Correspondencia:

Diana Rodríguez Hurtado.

Enrique León García 410 Chama Surco Lima 33 Perú.
Teléfono: 448-0962. Correo electrónico:
dianarh@upch.edu.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mandell G, Petri W. Antimicrobial Drugs used in the Treatment of Tuberculosis. En: Pharmacological Basis of Therapeutics. Joel G, Alfred G, Perry M, Lee Raymond R. McGraw-Hill-Interamericana, México D.F. 1996; 1225 - 45.
2. Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. Clin Pharmacokinet 1984; 9: 511 - 6.
3. Holdiness MR. Rifampin. Adverse cutaneous reactions. Int J Dermatol 1986; 25: 72 - 3.
4. Appel GB. Aminoglycoside nephrotoxicity. En: The Aminoglycosides: Microbiology, Clinical Use and Toxicity. Whelton A, Neu H. Marcel Dekker, New York 1982; 269 - 82.
5. Utas C, Gulmez I, Kelestimur F, et al. Acute renal failure due to Rifampin. Nephron 1994; 67: 367 - 8.
6. Farmacovigilancia y atención clínica de las reacciones adversas a fármacos antituberculosos. En: Manual 2001 Minsa-PCT: Actualización de la doctrina, normas y procedimientos para el control de la TBC en el Perú. Lima 2001, 71-7.
7. Wood A. Adverse reactions to drugs. En: Harrison's Principles of Internal Medicine. Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser. McGraw Hill, New York 2001, 430-8.
8. Chahud A, Pichilingue O, García J, et al. Hepatotoxicidad por drogas antituberculosas del esquema cuádruple: estudio prospectivo con el uso de microscopía de luz y electrónica. Rev Gastroenterol Perú 1987; 7: 41 - 58.
9. Bonilla C, Suarez PG, Portocarrero J, Gutarra K. Patrón de presentación de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en tratamientos directamente observados. Perú. 1991-2000. En: Tuberculosis en el Perú- Informe 2000- Programa de Control de Tuberculosis- Ministerio de Salud. Lima 2000; 107 - 20.
10. Mehta YS, Jijina FF, Badakere SS, Pathare AV, Mohanty D. Rifampin induced immune thrombocytopenia. Tuber Lung Dis 1996; 77: 558-62.