

Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pediatría. A propósito de 4 hermanos

Correspondencia:

Elsa Biserio
e-mail: elsibiserio@yahoo.com.ar

Recibido: 18.03.2016

Aceptado: 11.05.2016

Autores: Biserio Elsa D.¹, Luque Graciela F.¹, Framarin Reinaldo G.²

¹Hospital Nacional Prof. A. Posadas. Departamento Materno Infantil. División Pediatría. Servicio de Pediatría. Sección Neumonología Infantil

²Hospital Nacional Prof. A. Posadas. Departamento Materno Infantil. División Pediatría. Servicio de Pediatría. Sección Clínica Pediátrica

Resumen

Se denomina efecto adverso a fármacos antituberculosos (RAFAs), a una respuesta nociva y no deseada de uno o varios de los fármacos utilizados, para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de la enfermedad tuberculosa. Para adjudicarlos a la medicación se debe tener en cuenta que las dosis sean adecuadas, descartar interacciones medicamentosas y comorbilidades. Es necesario conocerlos y monitorizarlos, para evitar posibles riesgos de morbi-mortalidad.

Objetivo: comunicar el caso de 4 hermanos que presentaron RAFAs, a más de 1 fármaco antituberculoso.

Palabras clave: tuberculosis, efectos adversos, antituberculostaticos, hepatitis, agudeza visual, trombocitopenia. Reintroducción del tratamiento antituberculoso

Abstract

Adverse Reactions to Antituberculosis Drugs in Pediatrics. Apropos of 4 Brothers

It is called tuberculous adverse drug effect (RAFAs), to a noxious response and not desired to one or more of the drugs used for prophylaxis, diagnosis or treatment of tuberculous disease. To attribute them to the medication, it is necessary to take into account that doses should be normal; also dismiss drug interactions and co-morbidities. It is necessary to know them and monitor them, to avoid possible risks of morbidity and mortality.

Objective: to communicate the case of four brothers who presented RAFAs, to more than one TB drug.

Key words: tuberculosis, adverse effects, antituberculostatic, hepatitis, visual acuity, thrombocytopenia. Reintroduction of antituberculosis treatment

Introducción

Isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E) y estreptomycin(S), son utilizadas en el régimen de tratamiento de los pacientes con tuberculosis¹⁻⁷.

Las recomendaciones actuales para las dosis de los agentes antituberculosos derivan de estudios preclínicos con modelos animales y estudios de farmacocinética y toxicidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS), entidades como la Unión Internacional de la Tuberculosis y En-

fermedades Respiratorias (UICTER), la Sociedad Torácica Americana (ATS), el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC), entre otras organizaciones, han revisado de forma exhaustiva las dosis para los principales agentes.

Se define efecto adverso a fármacos antituberculosos (RAFAs) a cualquier respuesta nociva y no deseada de un fármaco, a dosis utilizadas en seres humanos para profilaxis, diagnóstico o tratamiento⁶.

La frecuencia y naturaleza de las RAFAs sigue siendo una preocupación en todo tratamiento

antituberculoso. Es necesario conocerlos y monitorearlos ya que conllevan mayores gastos en salud, morbilidad, e incluso riesgo de mortalidad.

Casos clínicos

Presentamos una familia integrada por el padre y cinco hermanos, quienes han sido abandonados por la madre. Provenientes de la localidad de La Matanza, Provincia de Buenos Aires, de extracción socioeconómica baja. Todos están en situación de calle.

Estudio convencional de foco: un tío fallecido con VIH y TB (bacilífero), padre y hermano de 15 años cursando tuberculosis (TB), ambos bacilíferos. Los datos al ingreso pueden verse en la Tabla 1.

Al ingreso: el caso 4 requirió transfusión, corrección de hiponatremia e hipocalcemia y si bien se pensó que los trastornos hidroelectrolíticos podrían ser la causa de su estado confusional, se decidió realizar punción lumbar. El líquido cefalorraquídeo (LCR) fue normal con Ziehl-Neelsen (ZN) y cultivo (C) negativos. Imágenes cerebrales normales. Los auxiliares diagnósticos pueden verse en la Tabla 2.

Se les efectuó evaluación cardiológica, oftalmológica y audiológica siendo normales. Se los trató con H 10 mg/kg/día, R 15 mg/kg/día, Z 25 mg/kg/día y E 20 mg/kg/día, mas vitamina B6 a 25 mg/kg/día en los casos 1 y 4.

Evolución: 4 de los 5 hermanos registraron RAFAs. Presentaron hepatitis, con elevación de las transaminasas más de 5 veces su valor normal. En los pacientes 1, 2 y 3 se suspendieron las drogas

hasta la normalización de enzimas y luego administración progresiva comenzando con el 10% de la dosis, llegando a la dosis total entre los 7 y 10 días. Se colocó primero R, luego H y finalmente Z.

En el caso 4 dada la gravedad clínica y la forma de TB, se lo mantuvo con S 15 mg/kg/día, E 20 mg/kg/día, levofloxacin 10 mg/kg/día y cicloserina 10mg/kg/día, hasta normalización de las enzimas ocurrido a los 22 días y luego se procedió igual que en los otros casos^{5, 6, 8-11}. Ver Tabla 3

Los 4 niños presentaron disminución de la agudeza visual, se les suspendió el E y reemplazó por S. Esta intervención no fue necesaria en el 1er. paciente porque la disminución de la agudeza visual ocurrió a los 70 días de comenzada la medicación y ya no formaba parte de su esquema de tratamiento^{1, 12}.

En la evolución del caso 1, la niña presentó petequias y hematomas, con plaquetopenia de 10000/ mm³. Se asumió como purpura trombocitopenica (PTI) por R y se suspendió. Como cuarta droga se colocó S. Se efectuó estudio hematológico, con punción de médula ósea (PAMO), C3 118 mg% C4 23 mg% Anti MPO negativo, Anti PR3 negativo, ANA negativo. Se asumió como purpura trombocitopenica (PTI). No se reintrodujo la R. Se trató con transfusiones de plaquetas en dos oportunidades. Por persistencia de la trombocitopenia, recibió gammaglobulina 1mg/kg/dosis en tres oportunidades. Quedó rotulada como PTI refractaria^{1, 10}. Tabla 3

En todos los niños se realizaron serologías (IgM/IgG) para *Toxoplasmosis*, *Rubeola*, *Cito-*

TABLA 1

Casos clínicos	1	2	3	4
Motivo de internación	Sintomática respiratoria Causa social	Causa social Causa social	Causa social	Sintomático respiratorio Síndrome de internación Estado confusional Causa social
Antecedentes	2 cuadros leves respiratorios de bronquitis obstructivas a los 2 años	Neumonía a los 4 años	Ninguno	Ninguno
Nutrición (Score Z)	Eutrófica	Eutrófico	Eutrófica	Desnutrición aguda. Pérdida de peso de 15 kg en el último mes
B.C.G (Bacilo de Calmette-Guérin)	C/C	C/C	C/C	C/C

Datos clínicos al ingreso

TABLA 2

Casos clínicos	1	2	3	4
Laboratorio	Leucocitosis /neutrofilia PCR 1mg/dl	Hemograma normal PCR 1,5mg/dl	Hemograma normal PCR 2,5mg/dl	Leucocitosis / neutrofilia. Anemia. Hemocultivos negativo LCR gérmenes comunes, virus ZN y C negativos Hiponatremia Hipocalcemia
Rx. de tórax	UCC	USC	USC	BCC
Baciloscopia Ziehl-Neelsen(ZN) Cultivo (C)	LG ZN y C positivo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Genotype <i>Mycobacterium</i> no se pudo hacer antibiograma	E ZN y C negativo	E ZN y C negativo	E ZN y C positivo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Genotype <i>Mycobacterium</i> Antibiograma: sensible H.R. Z y E
2 U P.P.D. – RT23	10 mm	10 mm	12 mm	0 mm
Evaluación cardiológica, audiológica, oftalmológica	normal	normal	normal	normal
Tomografías	No se hizo	No se hizo	No se hizo	TAC de cerebro normal TACAR de tórax:
Función renal, hepatograma, acido úrico, coagulograma	normales	normales	normales	normales

Exámenes complementarios

TABLA 3

Casos clínicos	1	2	3	4
Hepatitis	sí	sí	sí	sí
Disminución de la agudeza visual	sí	sí	sí	sí
Trombocitopenia	sí	no	no	no

RAFAs presentados en la evolución

megalovirus, siendo negativos. Se descartaron también: Hepatitis B, Hepatitis C, *Chagas*, *Sífilis*, collagenopatías, diabetes, hipotiroidismo y síndrome de mala absorción. Se efectuó estudio de poblaciones linfocitarias el cual fue normal. En los casos 1, 2 y 3 las ecografías hepáticas fueron normales y en el caso 4 se registró leve hepatomegalia homogénea que revirtió a los 12 días de suspendido la H, R y Z^s. No se registraron interacciones medicamentosas

Los casos 1 y 4 tuvieron baciloscopias negativas al 2do. mes de tratamiento.

La evolución fue buena en los casos 1, 2 y 3 cumpliendo seis meses de tratamiento. El caso 4 presentó a los 6 meses de tratamiento neumotórax bilateral. Requirió avenamiento pleural. Se resol-

vió en doce días. Por las características clínicas de ingreso, los exámenes complementarios y la complicación con el neumotórax se decidió cumplir 12 meses de tratamiento.

Discusión

La clasificación de los RAFAs comprende:

- manifestaciones de intolerancia, que son las más frecuentes;
- reacciones toxicas: generalmente dosis dependientes;
- según su relación con la dosis de fármacos: Tipo I o dosis dependientes y Tipo II o dosis independientes.

A su vez estas se dividen en:

- 1) idiosincrásicas y
- 2) reacciones de hipersensibilidad (tipo I, II, III, y IV);

d. según el tiempo de presentación;

e. según severidad:

- 1) Leves: manifestaciones clínicas poco significativas o de baja intensidad. Generalmente manejo sintomático, sin suspender fármacos
- 2) Moderadas: manifestaciones importantes que no amenazan la vida pero requieren medidas terapéuticas y/o suspensión temporal o definitiva del fármaco, y
- 3) Graves o severas: manifestaciones que amenazan la vida, producen incapacidad permanente, requieren hospitalización, anomalías congénitas o procesos malignos o incluso la muerte. Se deben suspender los fármacos².

El 69% de las RAFAs se registran en los primeros 15 días de tratamiento, el 19% en el segundo mes y el 12% en la segunda fase de tratamiento.

Los efectos adversos a drogas de primera línea representan alrededor del 3% al 13% y a las drogas de segunda línea entre 59% al 73%¹⁰.

El RAFAs más importante producido por la H es la hepatitis. Se presenta en un 20% de los pacientes. La H se utiliza en el tratamiento de la tuberculosis (TB) debido a su eficacia y bajo costo. Se considera un fármaco de primera elección^{5,13}.

La mayoría de los casos tienen elevaciones leves, asintomáticas y transitorias de las transaminasas. En estos casos, el tratamiento no debe ser interrumpido. Se resuelven espontáneamente. Cuando las transaminasas aumentan más de cinco veces el límite superior normal sin síntomas o más de tres veces con síntomas o hay aumento de la bilirrubina, debe suspenderse. Se debe evaluar enfermedades hepáticas y/o biliares preexistentes, comorbilidades, uso de otros medicamentos, conductas de riesgo. En nuestros 4 casos las transaminasas aumentaron más de 5 veces, no había datos de enfermedades previas, las serologías fueron negativas y las ecografías hepáticas normales excepto en el caso 4 con leve hepatomegalia homogénea que revirtió¹³⁻¹⁶.

Como conducta se puede esperar la normalización del hepatograma o administrar por lo menos tres fármacos no hepatotóxicos. Cuando el hepatograma se normaliza, se administran nuevamente los fármacos en forma secuencial comenzando con R. Si no hay aumento de transaminasas, luego de

una semana se continúa con H y luego Z. Si aparecen síntomas o aumentan las transaminasas, se debe suspender la última droga administrada. Si la tolerancia es buena se continúa con el esquema estándar y se suspenden los fármacos alternativos si fueron utilizados. Tal cual lo ocurrido en el caso 4.

Como factores asociados para tener una hepatitis se destacan: la edad del paciente, dosificación inadecuada, presencia de infección por el virus de la hepatitis B, hepatitis C, hepatopatía previa, administración simultánea de fármacos potencialmente hepatotóxicos, comorbilidades y desnutrición. Nuestros pacientes eran eutróficos, excepto en caso 4 que tenía una desnutrición aguda, no presentaban comorbilidades, las dosis fueron adecuadas y no tenían medicaciones hepatotóxicas asociadas⁸.

La variabilidad genética es posiblemente el factor de riesgo más importante en hepatotoxicidad, ya que el polimorfismo genético tiene una fuerte influencia en el metabolismo de los medicamentos y sustancias ajenas al organismo. El estudio del genotipo y el fenotipo de la Nacetiltransferasa 2 (NAT2) ha revelado alelos diferentes, asociados con la rapidez o la lentitud de la acetilación. El ser acetilador lento y el presentar complejo mayor de histocompatibilidad HLA DQ se asocia con mayor incidencia de alteraciones hepáticas⁸.

La R es un derivado semisintético de la rifamicina, antibiótico macrocíclico. Las reacciones adversas a la R se observan en un 4% de los casos. Los RAFAs más importantes producidos son la hepatitis y la trombocitopenia (TCP) definida como el descenso del número de plaquetas circulantes en la sangre por debajo de 100.000-150.000/mm³. Se puede manifestar con sangrados espontáneos que van desde simples equimosis o petequias a hemorragias graves. Según el recuento plaquetario la trombocitopenia se clasifica en: leve (> 50.000/mm³), moderada (10.000-50.000/mm³) o grave (<10.000/mm³). Nuestra paciente osciló entre moderada y grave. Suele ser más frecuente en los regímenes intermitentes ya que durante los lapsos sin R se generan anticuerpos antiplaquetarios sin neutralizar.

La trombocitopenia inducida por R puede ser establecida utilizando los cuatro criterios de George JN de relación causa-efecto definida entre empleo de un fármaco e inducción de trombocitopenia. Estos criterios no requieren la presencia de anticuerpos antiplaquetarios que ocasionan un mecanismo de hipersensibilidad¹⁷.

Se ha demostrado que la R actúa como hapteno (inductor de anticuerpos contra plaquetas normales), uniéndose covalentemente a una proteína transportadora (carrier) de membrana, generando anticuerpos específicos contra plaquetas normales, solo en presencia de R. Hay anticuerpos dirigidos contra un set restringido de neoepítopesIb/IIIa y complejo Ib/V/IX, glicoproteicos plaquetarios. Los anticuerpos una vez formados permanecen viables muchos años, reteniendo su potencial de inducción de trombocitopenias, si el paciente es sometido a nuevos regímenes diarios o a re-exposiciones únicas.

En nuestro caso:

- a. la purpura se presentó 10 días después de la administración de la droga;
- b. se excluyó otras causas de trombocitopenia (Purpura de Schonlein Henoch y Síndrome hemofagocítico (SH) o linfocitosis que es una enfermedad infrecuente caracterizada por una proliferación benigna de histiocitos maduros y una descontrolada fagocitosis de plaquetas).

Cuando el síndrome se asocia a TB los trabajos refieren hasta un 83% de localización extrapulmonar. No encontrada en nuestro caso. Se ha comunicado un mal pronóstico del SH asociado a tuberculosis con una mortalidad aproximada del 50%. En los casos de SH asociado a tuberculosis la patogenia no está clara, se acepta generalmente como una respuesta inmunológica anormal a las proteínas liberadas de los bacilos tuberculosos destruidos. Se recomienda la instauración inmediata del tratamiento tuberculostático y un tratamiento inmunomodulador. La paciente 4, no reunía los 5 criterios mencionados por la Sociedad de Histología y tenía punción aspirativa de médula ósea (PAMO) normal por lo cual descartamos que esta fuese la causa de la trombocitopenia y concluimos que fue efecto RAFA a la R¹⁸⁻²¹.

El E es un bacteriostático, aunque también muestra efecto bactericida si las concentraciones son lo suficientemente elevadas. Actúa inhibiendo la transferencia de los ácidos micólicos a la pared celular e inhibe la síntesis de arabinogalactano, un polisacárido clave en la estructura de la pared celular de las micobacterias y en donde se forman las moléculas de ácido micólico²²⁻²⁵.

El efecto adverso más importante es la neuritis óptica, que se manifiesta por una pérdida de la agudeza visual, estrechamiento del campo visual, pérdida de discriminación a los colores y escotomas

centrales o periféricos. El mecanismo de acción no es bien conocido, se cree que es debido al efecto quelante del E sobre el metabolismo del cobre y zinc en las células ganglionares y bipolares de la retina y fibras del nervio óptico. El cobre es un cofactor necesario para la citocromo c oxidasa, una enzima esencial en el transporte de electrones y en el metabolismo celular oxidativo de las mitocondrias. La neuritis suele ser proporcional a la dosis y usualmente reversible cuando se suspende.

La bibliografía refiere que la aparición de los síntomas visuales puede variar de pocos días a varios meses de iniciado el tratamiento, como lo ocurrido en el paciente 1. Oftalmología asumió que las características del examen oftalmológico con lesión bilateral (agudeza visual derecha: 4/10; agudeza visual izquierda: 6/10) y asimétrica con evaluación oftalmológica normal al ingreso, el responsable del RAFA fue el E y no la H que también puede ocasionarlo ya que a pesar de seguir recibiendo esta última droga, revirtió la pérdida de la agudeza visual. Resaltamos la importancia de la exploración oftalmológica previa y durante el tratamiento con fármacos antituberculosos^{10, 12, 26}.

Frente a un RAFA se debe tener en cuenta:

- a. constatar dosis (de acuerdo con el peso);
- b. evaluar la suspensión, hospitalización o cambio de medicación, notificar, establecer un plan, identificar el medicamento posible del RAFA, ver cuando restaurar el o los medicamentos, consultar con un experto, descartar comorbilidades o interacciones medicamentosas, seguir los lineamientos de las guías, contar con fármacos sustitutos.

Si bien es conocido que todos los fármacos antituberculosos pueden producir RAFAs, las herramientas fundamentales para el tratamiento de la tuberculosis siguen siendo la H, R, Z, E y S^{16,17}.

Conclusiones

Creemos que los determinantes genéticos han tenido que ver en los RAFAs encontrados en estos pacientes.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Bibliografía

1. García Rodríguez JF. Manejo de los efectos Adversos del tratamiento. Galicia Clin 2008; 69 (1): 21-28.

2. Abbate E H, Palmero J D, Castagnino J, et al. Tratamiento de la tuberculosis. Guía práctica elaborada por la Sección Tuberculosis, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. Medicina (B. Aires) 2007, 67: 295-305.
3. Pere Coll. Fármacos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21(6): 299-308.
4. Boldú J, Cebollero P, Abu J, et al. Tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Anales Sis San Navarra v.30 supl.2. Pamplona 2007.
5. Silva C, Bermúdez V, Arraiz N, et al. Fármacos de primera línea utilizados en el tratamiento de la tuberculosis. AVFT v.26 n.1 Caracas jun. 2007.
6. Guidance for national tuberculosis programmers on the management of tuberculosis in children. Second edition. WHO/HTM/TB/2014. 03: 1-126.
7. Comité Nacional de Neumonología. Y Comité Nacional de Infectología. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. Resumen ejecutivo. Archivos Argentinos de Pediatría. Abril 2016; 114 (2): 189.
8. Gómez Calzada U E, Agudelo Berruecos Y, Berrouet Mejía MC, et al. Toxicidad hepática por medicamentos antituberculosos. Iatreia vol.21 no.1 Medellín Jan. /Mar. 2008: 41-48.
9. Reto Valiente VL, Castillo Vergara J, Pichilingue Reto P, et al. Hepatotoxicidad por fármacos antituberculosos en Pediatría. Rev. Gastroenterol. Perú 2005; 25: 362-365.
10. Llerena Zegarra E, De Sosa Márquez Y, Cabrera Rivero JL, et al. Manual de Manejo de reacciones adversas a fármacos antituberculosos. Sociedad Peruana de Neumonología. 2010: 1-82.
11. Gholami K, Kamali E, Hajiabdolbagh Mi, et al. Evaluación de las reacciones adversas de los antituberculosos en pacientes hospitalizados. Pharmacy Practice 2006; 4(3): 134-138.
12. Rodríguez-Marco, N.A., Solanas-Álava, S., Ascaso, F.J., et al. (2014). Neuropatía óptica severa y reversible por etambutol e isoniazida. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. 2014; 37(2), 287-291.
13. López López, A, Hernández Coronado P Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos en Hospitales de III Nivel, Caja Nacional de Salud-Hospital Viedma Abril 2002 a Abril 2005. Rev. Méd. (Cochabamba). 2007, vol.18, n.28: 32-41.
14. Taboada López G, Navarro de Claure ML. Acetilación de isoniazida, su relación con factores genéticos y ambientales de altura. Arch. Biol. Med. Exp.1987; 20: 13-19.
15. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. ATS Hepatotoxicity of Antituberculous Therapy Subcommittee. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculous therapy: American Thoracic Society document. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174 (8): 935-952.
16. Zayed M R, Velasco A, Pastrana F, et al. Fenotipo acetilador y su relación con la toxicidad hepática de la isoniazida. MAPFRE Medicina, 2004; vol. 15, n.º 1.
17. Amorosi EL, Ulmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. Medicine. 1966; 45: 139-159.
18. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996; 88: 3-40.
19. Espinosa Bautista KA, Garcíadiego Fossas P y Rodríguez EL. Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales. Gaceta Médica de México. 2013;149: 431-7.
20. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer, 48 (2007), 124-131.
21. Henter JI, Arico M, Egeler RM, et al. A treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH Study Group of the Histiocyte Society. Med Pediatr Oncol, 28 (1997), pp. 342-347.
22. Zerbini EV. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis: Normas Técnicas 2013. 4ta ed. Santa Fe www.medwave. cl 6 doi: 10.5867/medwave.2015.04.6135
23. WHO. Ethambutol efficacy and toxicity: literature review and recommendations for daily and intermittent dosage in children. Stop TB 2006.
24. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. Etambutol. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>.
25. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. MMWR. 2003; 52 (RR-11): 1-77.
26. Santaella RM, Fraunfelder FW. Elevada Frecuencia de Efectos Adversos Oculares en Pacientes en Tratamientos Sistémicos. Ocular Adverse Effects Associated with Systemic Medications. Drugs 67(1): 75-93, 2007.