



Hepatotoxicidad fatal por fármacos antituberculosos: cuando el uso de N-acetilcisteína no alcanza su objetivo terapéutico como hepatoprotector

Urbina, Cecilia.¹; Solorzano, Marlon M.¹; Juanena, Carolina.¹
¹Departamento de Toxicología, Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT), Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. Av. Avenida Italia 1824. Montevideo (11200). Montevideo Uruguay. Tel.:1953 int 4771

Nº: TCLIN
6

Introducción

Los fármacos antituberculosos de primera línea como isoniazida y rifampicina están asociados a hepatotoxicidad y falla hepática aguda tratándose de una reacción adversa idiosincrática. La edad avanzada, sexo femenino, alcoholismo, enfermedad hepática, VHB, VHC, VIH e hipoalbuminemia son factores de riesgo para desarrollar hepatotoxicidad. Existe evidencia que muestra el rol protector de la N-acetil cisteína (NAC) frente a la hepatotoxicidad por estos fármacos, a pesar de lo cual un porcentaje de pacientes evolucionan a falla hepática aguda

Objetivo

Presentar un caso clínico de hepatotoxicidad por antituberculosos en tratamiento con NAC con desenlace fatal recibido en el CIAT en mayo de 2022.

Caso clínico

Sexo femenino 65 años tabaquista, tuberculosis pulmonar y digestiva en tratamiento desde julio 2021. Inicia segunda fase en Diciembre 2021 con isoniacida/rifampicina 450/450 mg día, durante primera fase alteraciones transitorias del hepatograma. Consulta en mayo 2022 por cuadro de una semana de evolución dado por astenia, adinamia, ictericia, coluria, náuseas y dolor abdominal. Del hepatograma surge elevación de transaminasas y aumento de bilirrubinas en patrón colestásico y alteración de la crasis. Con planteo de hepatotoxicidad por antituberculosos se indica NAC vía oral cada 4 horas por 72 horas. En la evolución mejoría clínica y paraclínica transitoria tras el tratamiento agregando elementos de encefalopatía y peoría clínica al noveno día a pesar de la NAC. Ingresa a UCI y es valorada por equipo de trasplante hepático quien refiere paciente tiene indicación de trasplante pero no se encuentra en oportunidad. Evolutivamente instala falla multiorgánica falleciendo a los 16 días del ingreso

Evolución de perfiles hepaticos

| Perfil hepático | 9 ^{NO} DIA | 4 ^{TO} DIA | 2 ^{DO} DIA | 1 ^{ER} DIA | Unidades |
|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------|
| Bilirrubina total | 24.00 | 15.66 | 14.08 | 17.35 | mg/dL |
| Bilirrubina directa | 16.99 | 12.03 | 10.91 | 13.75 | mg/dL |
| Bilirrubina indirecta | 7.01 | 3.63 | 3.18 | 4.89 | mg/dL |
| GOT (AST) | 83 | 881 | 1022 | 1847 | U/L |
| GPT (ALT) | 168 | 814 | 834 | 1225 | U/L |
| GGT | 58 | 205 | 201 | 263 | U/L |
| Tiempo de protombina | 11 | 23 | 21 | 22 | % |
| INR | 5.19 | 2.90 | 3.09 | 3.00 | |

Al segundo día ya comenzó con la NAC y al 9 no día ya se suspendió la NAC

Discusión y conclusiones

El mecanismo de hepatotoxicidad por antituberculosos no es del todo comprendido. Se propone el estrés oxidativo como posible mecanismo; la hepatotoxicidad por isoniazida se asocia a niveles altos de radicales libres y bajos de glutatión. Aumentando la disponibilidad de glutatión disminuye el estrés oxidativo lo cual justifica la indicación de NAC. La paciente ya presentaba factores de riesgo para hepatotoxicidad por estos fármacos; a esto se suma la interacción farmacodinámica entre rifampicina e isoniazida. Si bien la mayoría de los casos mejoran únicamente al suspender los fármacos, se conoce el rol protector de la NAC frente a la hepatotoxicidad por antituberculosos. A pesar de esto existen casos con desenlace fatal independientemente del tratamiento con NAC. Múltiples factores predictivos de gravedad estuvieron presentes en la paciente desde el inicio como la ictericia y posteriormente encefalopatía. La bilirrubina total e INR elevados desde el inicio y el tratamiento prolongado son también factores que aumentan la mortalidad