

Septiembre de 2011

Para: **Profesionales sanitarios**

De: **MAGÍSTER ERIC CONTE**
Director Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA INFORMATIVA

RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD RELACIONADO CON LOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LÍNEA.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud, ha recibido reportes de sospechas de reacciones adversas comunicando casos de hepatitis medicamentosa posiblemente asociada a los fármacos de primera línea utilizados en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar.

Los fármacos de primera línea para tratar la tuberculosis involucrados en las notificaciones son: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. Actualmente el programa de tuberculosis utiliza un combinado a dosis fijas de los cuatro principios activos en las siguientes concentraciones: Isoniazida 75 mg, rifampicina 150 mg, pirazinamida 400 mg y etambutol 275 mg.

De los medicamentos antituberculosos de primera línea, la isoniazida, pirazinamida y rifampicina, pueden causar daño al hígado (hepatitis inducida por medicamentos). Además, la rifampicina puede causar ictericia asintomática, sin evidencia de hepatitis. Es importante tratar de descartar otras causas posibles antes de decidir que la hepatitis es inducida por el régimen de tuberculosis.

Las manifestaciones hepatotóxicas presentan un amplio espectro en la presentación clínica que va de la elevación leve y asintomática de las transaminasas hepáticas: la alanina aminotransferasa (ALT ó TGP) y la aspartato aminotransferasa (AST ó TGO), (sobre todo la ALT más específica para lesión hepática) cuya incidencia es de 10 a 20% de los que reciben isoniazida, 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.

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 isoniazida, la acetilhidracina.

La pirazinamida muestra toxicidad hepática 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 el fármaco que más reacciones de hipersensibilidad causa.

Para el etambutol se han reportado pruebas de función hepática anormales, hepatotoxicidad (posiblemente relacionado a la terapia concurrente). Siendo un efecto adverso importante para este fármaco la neuritis óptica, en la cual disminuye la agudeza visual y se pierde la capacidad de diferenciar entre rojo y verde.

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

Por el potencial riesgo para los pacientes que utilizan estos medicamentos el Centro Nacional de Farmacovigilancia considera necesario informar a los profesionales sanitarios que prestan atención a los pacientes con tuberculosis y contribuir a educar al público acerca de los signos y síntomas de daño hepático y la necesidad de consultar a un médico con prontitud cuando se presenten.

Información adicional para los pacientes y consumidores:

- Contacte a su profesional de atención médica si desarrolla prurito (picazón), coloración amarillenta de la piel u ojos, orina oscura, pérdida del apetito, dolor en lado derecho del abdomen. Estos pueden ser signos de problemas hepáticos.
- Hable con su profesional de la salud acerca de cualquier preocupación que tenga con estos medicamentos. Solicítele que reporte sus sospechas de reacciones adversas al Centro Nacional o Institucional de farmacovigilancia.

Información adicional para los profesionales de la salud:

- En general, un paciente que desarrolla efectos adversos menores debe continuar el tratamiento de la tuberculosis y se le dará un tratamiento sintomático. Si un paciente desarrolla un efecto adverso importante, el tratamiento o el fármaco responsable debe ser detenido, el paciente debe ser urgentemente referido a un médico para su evaluación y tratamiento. Los pacientes con reacciones adversas serias deben ser manejados en un hospital.
- Durante el tratamiento antituberculoso hay que vigilar la posible aparición de efectos adversos originados por los fármacos. La reacción más importante es la hepatitis. Los pacientes deben conocer con detalle los síntomas de la hepatitis inducida por los fármacos (p. ej., orina oscura, pérdida de apetito, coloración amarillenta de la piel y ojos), y siempre que aparezcan esos síntomas hay que aconsejarles que interrumpan inmediatamente el tratamiento y acudan a su médico.
- De los medicamentos anti-Tuberculosos (anti-TB) de primera línea, la isoniazida, pirazinamida y rifampicina, pueden causar daño al hígado (hepatitis inducida por medicamentos). Además, la rifampicina puede causar ictericia asintomática, sin evidencia de hepatitis. Es importante tratar de descartar otras causas posibles antes de decidir que la hepatitis es inducida por el régimen de la tuberculosis.
- La gravedad de la lesión hepática por isoniazida puede relacionarse con la edad y aumenta en grado notable a partir de los 35 años; la mayor frecuencia se da en quienes rebasan los 50 años, y la más baja en los menores de 20. La hepatotoxicidad por isoniazida se ve potenciada por el alcohol, rifampicina y pirazinamida. (Vigilar estos grupos con factores de riesgo).
- Se recomienda la interrupción del tratamiento con isoniazida cuando existe ictericia clínica o un nivel de transaminasas que supere 3 veces el límite superior normal. En estas circunstancias clínicas, la asociación fija deberá sustituirse por cada componente por separado con el fin de facilitar el tratamiento. Los rangos normales de enzimas transaminasas pueden ir de: enzima ALT: 10- 55 UI/L y para la enzima AST: 10- 40 UI/L.
- Si la función hepática no vuelve a la normalidad, luego de suspendida la isoniazida, o si las transaminasas superan 5 veces el límite superior normal, se recomienda suspender el tratamiento con rifampicina, pirazinamida y etambutol. En estas circunstancias clínicas, la asociación fija deberá sustituirse por cada componente por separado con el fin de facilitar el tratamiento.
- La incidencia de hepatotoxicidad grave puede reducirse mediante un control exhaustivo de la función hepática. Deberá controlarse la aparición de síntomas prodrómicos de hepatitis, como fatiga, debilidad, malestar, anorexia, náuseas o vómitos. Si estos síntomas aparecieran o si se detectaron signos de alteración

hepática, se deberá interrumpir el tratamiento inmediatamente. El uso continuado de la asociación fija de los cuatro fármacos en estos casos puede causar alteraciones hepáticas aún más graves.

- El efecto adverso más frecuente y grave de la pirazinamida es el daño hepático. Después de ingerir diariamente una dosis de 40 a 50 mg/kg, en cerca de 15% de los pacientes surgen signos y síntomas de hepatopatía, con ictericia en 2 a 3% de ellos y muerte por necrosis hepática en casos infrecuentes. Algunas de las anormalidades más tempranas producidas por la pirazinamida son incrementos de los valores plasmáticos de las enzimas aminotransferasas de alanina y de aspartato. Antes de administrar pirazinamida a cualquier paciente, se deben realizar estudios de la función hepática y repetirlos a intervalos frecuentes durante todo el tratamiento.
- Para la Rifampicina es necesario monitoreo cuidadoso de la función hepática, especialmente las enzimas AST y ALT, previo a la terapia y cada 2 a 4 semanas durante la terapia. Retirar rifampicina si ocurren signos de daño hepatocelular.
- Si se piensa que la enfermedad hepática es causada por los fármacos anti-TB, todos los fármacos deben interrumpirse. Si el paciente está gravemente enfermo de tuberculosis y se considera no seguro detener el tratamiento de la tuberculosis, un régimen no hepatotóxico que consta de la estreptomina, etambutol y una fluoroquinolona se debe iniciar.
- Si el tratamiento de la tuberculosis ha sido detenido, es necesario esperar que las pruebas de función hepática reviertan a la normalidad y los síntomas clínicos se resuelvan (náusea, dolor abdominal) antes de la reintroducción de los fármacos anti-TB. Si los signos y síntomas no se resuelven y la enfermedad hepática es severa, se debe iniciar un régimen no hepatotóxico.
- En el caso que la hepatitis inducida por estos medicamentos se resuelva, los medicamentos se vuelvan a reintroducir uno a la vez. Si los síntomas se repiten o las pruebas de función hepática se vuelven anormales a medida que los medicamentos se vuelvan a reintroducir el último añadido debe ser detenido. Algunos aconsejan comenzar con rifampicina, ya que es menos probable que la isoniazida y pirazinamida para causar hepatotoxicidad y es el agente más efectivo. Después de 3-7 días, la isoniazida puede ser reintroducida. En los pacientes que han experimentado ictericia, pero toleran la reintroducción de la rifampicina e isoniazida, es aconsejable evitar la pirazinamida.
- La reintroducción de un fármaco a la vez es el método óptimo, sobre todo si la hepatitis del paciente fue severa. Por lo tanto los programas nacionales de control de la tuberculosis que tienen tabletas de FDC (Combinación a Dosis Fijas) deben tener un stock de cantidades limitadas de medicamentos antituberculosos individuales de uso en estos casos.
- Indique a los pacientes reportar, al profesional de salud, cualquier síntoma de disfunción hepática (anorexia, prurito, ictericia, orina oscura, heces de color claro, o dolor en el cuadrante superior derecho) al utilizar estos medicamentos.

Algunas recomendaciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia:

- Realizar un seguimiento farmacoterapéutico estrecho a los pacientes que se encuentran bajo tratamiento antifímico, recordar que es necesario una evaluación del estado de salud del paciente antes, durante y después del tratamiento, con el fin de identificar factores de riesgos que los vuelvan vulnerables a la aparición de efectos adversos al tratamiento medicamentoso y así poder gestionarlos, minimizarlos e intervenir oportunamente.
- Vigilar con más frecuencia a los pacientes que presentan factores de riesgos para presentar reacciones adversas a estos medicamentos, como por ejemplo:

pacientes con historial de función hepática anormal, pacientes con hepatitis viral, pacientes alcohólicos o que consumen frecuentemente bebidas alcohólicas, pacientes desnutridos, los pacientes mayores de 50 años, pacientes con VIH, el uso de otros medicamentos que presenten toxicidad a nivel hepático que puedan potenciar por interacciones los efectos adversos.

- Es necesario conocer el perfil de efectos adversos de los fármacos del esquema de tratamiento de la tuberculosis, ya que nos permitirá: detectar precozmente los efectos adversos con el fin de manejarlos adecuadamente y poder notificar al sistema de farmacovigilancia las reacciones adversas detectadas, informar, asesorar y orientar al paciente y sus familiares con el objetivo de favorecer el cumplimiento del tratamiento y motivarlo a mantener una comunicación permanente con el médico tratante.
- Evitar exceder las dosis máximas diarias recomendadas para cada fármaco utilizado en el tratamiento de la tuberculosis. Recordar que al sobrepasar las dosis recomendadas caemos en sobredosificación y como consecuencia se pueden potenciar todos los efectos adversos de estos fármacos.
- Recomendamos manejar el tratamiento antituberculoso de forma individualizada a la situación de cada paciente y seguir las recomendaciones de guías clínicas de tratamiento de tuberculosis basadas en evidencia, como por ejemplo la guía de tratamiento de la tuberculosis de la OMS, o bien guías clínicas desarrolladas localmente pero debidamente sustentadas con todas las evidencias científicas pertinentes.
- Ante la sospecha de una reacción adversa a los medicamentos, actuar oportunamente con medidas que minimicen los riesgos y desenlaces de casos fatales.
- Los profesionales de salud involucrados en el tratamiento de pacientes deben desarrollar actitud proactiva con el paciente, comunicándole oportunamente la posible aparición de reacciones adversas y las actuaciones a seguir para minimizar sus consecuencias y evitar que se vuelva a producir.
- Reportar cualquier efecto adverso a los fármacos antituberculosos al Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud. Teléfonos: 512-9404, correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa
- Le solicitamos haga extensiva esta información a los profesionales sanitarios.

Fuentes bibliográficas:

- KASPER, D.; BRAUNWALD, E.; FAUCI, A.; et al, HARRISON Principios de Medicina Interna, 16ª edición, México DF: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A., 2006, Vol. 1, 1062-1075.
- HARDMAN, Joel y et al. Goodman & Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Undécima ed. México. McGraw-Hill Interamericana, 2007, pag. 1203-1223.
- LACY, Charles; ARMSTRONG, Lora y GOLDMAN, Morton. Drug Information Handbook: A Comprehensive Resource for all Clinicians and Healthcare Professionals, 15^{to} ed. Canadá. Lexi-Comp, 2007. 2148p.
- KILLION, Kenneth y et al. Drug Facts and Comparisons. 57 ed. Estados Unidos, Facts & Comparisons, 2003. 1537-1550p
- Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420
- D. Sánchez Sendín y P. Nogales Aguado Pruebas diagnósticas en el paciente con enfermedad hepatobiliar JANO 25 DE SEPTIEMBRE DE 2009. No. 1.746
- MAS A, RODÉS J. Fulminant Hepatic Failure. Lancet 1997; 349: 1081-1085.
- MOITINHO E, SALMERÓN JM, MAS A, BRUGUERA M, RODÉS J. Hepatotoxicidad grave por tuberculostáticos. Incremento de la incidencia. Gastroenterol Hepatol 1996; 19:448-451.
- http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292005000400009&script=sci_arttext
- <https://sinaem4.aqemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=65904&formato=pdf&formulario=FICHAS>

ED-----Última línea-----

“Cambio en la salud, un compromiso de todos”

APARTADO POSTAL 2048; PANAMÁ 1, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Fax: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa