

# Fallo hepático fulminante por isoniacida en la edad pediátrica: a propósito de un caso

A.I. Cristina, E. Claver, S. Ramos, G. Clemente<sup>1</sup>, J.A. Gómez-Campderá<sup>2</sup>  
 Servicio de Pediatría. <sup>1</sup>Servicio de Hepatología. <sup>2</sup>Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas.  
 Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Madrid

## Resumen

El fallo hepático fulminante es una entidad que se presenta de manera excepcional en pediatría, debido fundamentalmente a causas tóxicas, como ocurrió con nuestra paciente, que presentó un fallo hepático agudo a la semana de iniciar tratamiento con tuberculostáticos, secundarios a la toxicidad de la isoniacida.

## Palabras clave

Fallo hepático fulminante, isoniacida, insuficiencia hepática, tuberculosis

## Abstract

*Title:* Fulminant hepatic failure due to isoniazid in pediatric age: a case report

Fulminant hepatic failure is an entity that appears in an exceptional way in paediatrics, caused mainly by toxic effects, as it occurred in our patient, who presented a severe hepatic failure one week after treatment was initiated with tuberculostatics, secondary of isoniazid toxicity.

## Keywords

Fulminant hepatic failure, isoniazid, liver failure, tuberculosis

## Introducción

El fallo hepático fulminante (FHF) es una complicación poco frecuente en el tratamiento de la tuberculosis. La insuficiencia hepática por isoniacida (INH) es rápidamente progresiva y de mal pronóstico; la única alternativa en la mayoría de los casos es el trasplante, ya que la recuperación de la función hepática es excepcional. En la bibliografía no se encuentran apenas casos descritos en pacientes menores de 20 años<sup>1-3</sup>.

Presentamos un caso de FHF debido al tratamiento antituberculostático con INH en una niña de 15 años con recuperación rápida y espontánea de la función hepática.

## Caso clínico

Paciente de 15 años que presenta un cuadro de tos seca, febrícula, astenia intensa y pérdida de 2 kg de peso en un mes y medio. En el Hospital de Guadalajara fue diagnosticada de tuberculosis (TBC) pulmonar, con aislamiento de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en el esputo e imagen cavernomatosa en el lóbulo superior derecho y neumonía en el lóbulo inferior izquierdo en la radiografía de tórax realizada en el servicio de Urgencias. En la analítica efectuada, las transaminasas son normales (aspartatotransaminasa [AST] y alaninotransferasa [ALT], 14 U/L y 15 U/L, respectivamente). Ante dicho diagnóstico, se inicia tratamiento con rifampicina (10 mg/kg/día), pirazinamida (30 mg/kg/día) e isoniacida

(15 mg/kg/día), siendo la paciente dada de alta a las 48 horas de su ingreso.

Quince días después del diagnóstico y tratamiento de la TBC, acude al servicio de Urgencias de nuestro hospital por un cuadro de decaimiento y obnubilación. Tres días antes había comenzado con vómitos (3-4 veces/día), debilidad, marcha atáxica y dificultad para hablar. Estos síntomas se fueron acentuando llegando a no responder a órdenes, motivo por el que acude al hospital.

Entre los antecedentes familiares y personales de interés, sólo cabe destacar un tío abuelo materno fallecido de TBC hace 16 años. La paciente no tenía antecedentes de ingestión medicamentosa salvo su medicación tuberculostática (rifampicina, pirazinamida e isoniacida) durante los últimos 15 días. También había tomado tres días antes, con el cuadro de vómitos, domperidona en dosis habituales.

En la exploración física realizada en el servicio de Urgencias se observa: presión arterial, 120/67 mmHg; frecuencia cardíaca, 90 lat/min; saturación de O<sub>2</sub>, 95%; frecuencia respiratoria, 10 resp/min; temperatura, 36 °C; peso, 53 kg; obnubilada; test de Glasgow, 9/15 (respuesta motora 4, respuesta verbal 2, apertura ocular 3); reflejos osteotendinosos, normales; RCP flexor bilateral; pupilas isocóricas y normorreactivas; fondo de ojo, normal; meníngeos negativos; sin rigidez de nuca; bien hidratada, nutrida y perfundida; tinte icterico cutáneo; conjuntivas amarillas; exploración otorrinolaringológica, normal; aus-

cultación cardiopulmonar, normal; abdomen normal, y pulsos presentes.

En el servicio de Urgencias se monitoriza y se administra naloxona intravenosa y vitamina B<sub>6</sub>, con recuperación progresiva en el test de Glasgow (15/15).

Exámenes complementarios al ingreso: Tomografía axial computarizada (TAC), normal. Hemograma con 19.400/mm<sup>3</sup> leucocitos (11,8% linfocitos, 8,5% monocitos, 79,5% neutrófilos). Serie roja y plaquetas, normales. Proteína C reactiva, 0,4 mg/dL. Velocidad de sedimentación globular (VSG), 14 mm. Bioquímica: glucosa 119 mg/dL, creatinina 0,62 mg/dL, colesterol 96 mg/dL, bilirrubina total 6,4 mg/dL (BI 2,43, BD 3,9), AST 2.080 U/L, ALT 1.915 U/L, iones normales. Estado ácido-base (EAB): pH 7,50, pCO<sub>2</sub> 37,4, pO<sub>2</sub> 64, HCO<sub>3</sub> 30 mEq/L, exceso de bases (EB), 7,3 mEq/L; saturación de oxígeno, 94%. Coagulación: actividad de protrombina, <5%; tiempo de tromboplastina parcial activada (TPPA), 64 s (control 30); fibrinógeno indetectable; lactato, 2,07 mmol/L, amonio, 182 µg/dL. Sedimento de orina: pH 5,5, densidad 1.025, bilirrubina negativa, cuerpos cetónicos bajos, nitritos positivos. Bacteriuria intensa: 2-3 leucocitos/campo, 2-4 hematíes/campo. Urocultivo <10.000 colonias. Tóxicos en orina negativos. Ecografía abdominal, normal. Electrocardiograma, normal. Serologías a virus de la hepatitis C, de la hepatitis A y antígeno de superficie de la hepatitis B, negativas.

A su ingreso en planta, se suspende la medicación tuberculosa y se administra sueroterapia intravenosa, vitamina B<sub>6</sub>, profilaxis de hemorragia digestiva con antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina (anti-H<sub>2</sub>), vitamina K y plasma fresco congelado. A las 7 horas del ingreso, la analítica presentaba: hemograma, normal; bioquímica con glucosa 68 mg/dL, colesterol 89 mg/dL, bilirrubina total 5,3 mg/dL, AST 1.453 U/L, ALT 1.222 U/L, gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) 60 U/L, albúmina 3 g/dL, calcio 7,6 mg/dL, fosfato 1,7 mg/dL; coagulación: actividad de protrombina 12%, TPPA, 56,5 s (control 33); y EAB: pH 7,51, pCO<sub>2</sub> 36,9, pO<sub>2</sub> 102, HCO<sub>3</sub> 29,8 mEq/L, EB 7,2 mEq/L, saturación de O<sub>2</sub> 98,4%. Sedimento de orina: pH 7, densidad ≥1.030, glucosa 1 g/L, bilirrubina moderada, nitritos positivos, urobilinógeno negativo, indicios de cuerpos cetónicos, hemoglobina (Hb) no detectada.

Al no mejorar la analítica, la paciente se traslada a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). La evolución clínica continúa siendo mala y presenta de nuevo fases de obnubilación alternadas con periodos de irritabilidad. En esta unidad se inicia tratamiento con crioprecipitado, plasma fresco congelado, lactulosa (50 mL/6 horas), neomicina (500 mg/6 horas), furosemida y cefotaxima (2 g/6 horas i.v.). Se repite TAC craneal (a las 24 horas del anterior) y se observa edema cerebral importante sin lesiones focales.

Ante el deterioro clínico y la no mejoría analítica se traslada a la unidad de trasplante hepático, donde es incluida en la lista de espera de trasplante hepático. Se efectúa intubación orotraqueal y monitorización de la presión intracraneal. La paciente no presenta signos de hipertensión intracraneal (HTIC).

Persisten alteraciones importantes de la coagulación (cociente internacional normalizado [INR] >6) y pico máximo de bilirrubina total de 10 mg/dL. Se practica biopsia transyugular y se aprecia necrosis del 80-90% del parénquima, con escasas áreas de hepatocitos periportales de aspecto regenerativo, compatible con necrosis masiva de origen probablemente tóxico. A las 12 horas de su ingreso en la unidad de trasplante hepático, la paciente mejoró clínica y analíticamente, saliendo de la lista de espera a las 24 horas. Durante su ingreso, no ha presentado datos de infección bacteriana ni fúngica. Se efectuaron dos baciloscopias que fueron negativas.

A la semana del ingreso, la paciente fue dada de alta con normalización de la bioquímica hepática y la coagulación. Analítica al alta: hemograma: Hb 9,9 mmol/L; hematócrito, 28,9%; plaquetas, 193.000/mm<sup>3</sup>; leucocitos, 7.700/mm<sup>3</sup> (fórmula normal). Coombs directo e indirecto negativos. Bioquímica: glucosa, 104 mg/dL; creatinina, 0,7 mg/dL; bilirrubina, 4,3 mg/dL; AST, 54 U/L; ALT, 357 U/L; GGT, 52 U/L; fosfatasa alcalina, 257 U/L. Coagulación: actividad de protrombina 85%; INR, 1,13; TPPA, 34 s; fibrinógeno, 420 mg/dL. Al mes del ingreso, y una vez recuperada de su fallo hepático agudo, presenta un hemograma normal, y en el análisis bioquímico, bilirrubina total 1,3 mg/dL, AST 25 U/L, ALT 23 U/L y GGT 43 U/L. La paciente completó su tratamiento antituberculoso en la consulta de enfermedades infecciosas del hospital con etambutol v.o. (15 mg/kg/día), estreptomycinina i.m. (15 mg/kg/día) –posteriormente en días alternos–, levofloxacino v.o. (10 mg/kg/día) y pirazinamida v.o. (25 mg/kg/día) hasta su total recuperación. Fue dada de alta al año del tratamiento.

## Discusión

El FHF es una necrosis masiva hepática con deterioro progresivo de la función del hígado, con desarrollo de encefalopatía dentro de las 8 semanas siguientes al primer signo de enfermedad en un paciente sin enfermedad hepática de base<sup>4</sup>. La etiología del fallo hepático agudo varía con la edad. En neonatos, las causas más frecuentes son la infección y los errores innatos del metabolismo, mientras que la hepatitis vírica y el fallo inducido por fármacos son más comunes en niños mayores<sup>5</sup>. Puede existir hiperreflexia y evolución hasta el coma y la descerebración, pasando por el letargo. En todas las fases de la enfermedad, el grado de encefalopatía reflejará el grado de la insuficiencia hepática, siendo un factor determinante de la tasa de supervivencia en los pacientes sometidos a tratamiento conservador<sup>6</sup>.

Las transaminasas aumentan 10-100 veces sus niveles; sin embargo, su elevación no indica la gravedad de la enfermedad, aunque su seguimiento puede aportar claves importantes. Las elevaciones mantenidas pueden reflejar la capacidad continua del hígado para sintetizar estas enzimas, mientras que un descenso precipitado podría anunciar la muerte del paciente. Es posible que los niveles de fosfatasa alcalina se eleven; sin embargo, esta elevación es inespecífica. La función hepática se

evalúa mejor con la bilirrubina y prealbúmina séricas, y la coagulación. En el FHF la bilirrubina puede ser  $>20$  mg/dL, la prealbúmina de 0 y el tiempo de protrombina puede exceder en 5 segundos a los valores control.

La selección para el trasplante hepático (TH) depende de la etiología de la enfermedad, factores pronósticos, la presencia o ausencia de fallo multiorgánico y/o daño cerebral reversible. Los factores pronósticos de supervivencia están peor establecidos en niños que en adultos, pero los niños con enfermedad hepática metabólica, tiempo de protrombina  $>50$  s, aumento de bilirrubina y descenso de transaminasas, y grado II o mayor de coma hepático tienen peor pronóstico<sup>5</sup>. Según otros autores<sup>7</sup>, la decisión para el TH debe basarse en la edad del paciente, la etiología de la enfermedad, el grado e inicio de la encefalopatía, la bilirrubina sérica, el tiempo de protrombina, el INR, la creatinina sérica, el nivel de factor V y el pH arterial, aunque, en este caso, el estudio analizado no se refiere a la edad pediátrica. O'Grady, et al. y otros autores<sup>8,9</sup> definieron los criterios para el trasplante hepático en el fallo hepático fulminante no causado por acetaminógeno: TP  $>100$  s, o tres de los siguientes criterios: edad  $<10$  años o  $>40$  años, etiología (hepatitis no A-no B, inducida por fármacos), duración de la ictericia antes del inicio de la encefalopatía superior a 7 días, TP  $>50$  seg y bilirrubina total  $>17,6$  mg/dL. Encefalopatía progresiva, bilirrubina  $>10-20$  mg/dL en aumento y TP  $>10$  s sobre el valor control y aumentando también son indicaciones de trasplante hepático.

Sin trasplante, el fallo hepático fulminante tiene una tasa de mortalidad del 80-85%<sup>4</sup>. La muerte se debe, por lo general, a la descerebración resultado del edema cerebral, que se produce en el 60-80% de los pacientes y genera un incremento de la presión intracraneal<sup>4,10</sup>. En algunos centros se acepta que el trasplante hepático en niños con FHF está contraindicado si la presión de perfusión cerebral es  $<50$  mmHg durante más de 2 horas<sup>11</sup>.

Existen muy pocas series en la bibliografía sobre TH en pacientes pediátricos con fallo hepático fulminante. En una serie publicada en 1998 (seguimiento durante 13 años), 57 pacientes menores de 18 años fueron diagnosticados de FHF y sometidos a trasplante hepático. En este trabajo se identifican dos factores asociados con la mortalidad postrasplante: necesidad de ventilación mecánica pretrasplante y la edad del paciente (mayor supervivencia en los menores de 4 años)<sup>4</sup>. En otra serie<sup>12</sup> formada por 16 pacientes pediátricos con FHF, 11 se recuperaron sin necesidad de trasplante, 14 se sometieron a trasplante hepático (4 murieron precozmente en el postoperatorio, y 10 sobrevivieron) y 1 murió mientras estaba en lista de espera. Los factores más importantes para la decisión de trasplantar fueron los hallazgos neurológicos y el fallo orgánico multisistémico. Los pacientes que se recuperaron sin necesidad de TH no tuvieron convulsiones ni encefalopatía. Todos los que se sometieron a trasplante hepático presentaban encefalopatía.

El fracaso hepático en la edad pediátrica es muy raro, pero fulminante en el curso de una hepatitis, ya sea vírica o inducida

por fármacos. La prevalencia en niños es desconocida; en EE.UU., aproximadamente 50 casos al año padecen FHF, siendo los virus la causa más frecuente.

El FHF secundario a fármacos tiene un curso más acelerado. La hepatotoxicidad inducida por la INH puede cursar como una forma asintomática, una hepatitis transitoria y subclínica en un 10-20% de los pacientes, una verdadera hepatitis en el 1% (2-3% en los mayores de 50 años)<sup>8</sup>, y FHF con necesidad de trasplante hepático y/o muerte<sup>13</sup>. Pródromos de mialgias, astenia, anorexia, náuseas, vómitos, epistaxis y otros signos de sangrado pueden estar presentes.

El uso de isoniácida como profilaxis o tratamiento de la tuberculosis se está incrementando debido al reciente aumento de la incidencia de esta enfermedad.

Su mecanismo de acción es el siguiente: la INH se transforma en un metabolito que es tóxico para el hígado. Se acetila primero a acetilisoniácida, la cual se hidroliza a acetilhidracina. La acetilhidracina puede ser acetilada de nuevo a un metabolito no tóxico o convertirse, por la enzima microsomal P-450 dependiente, en un metabolito oxidado que induce necrosis hepática mediante la unión covalente con macromoléculas celulares hepáticas<sup>8</sup>. Las formas acetilada y libre se excretan en la orina. Los pacientes con determinación genética que son rápidos acetiladores de INH son más susceptibles de padecer daño hepático, indicando la rápida producción de metabolitos tóxicos causantes de dicho daño<sup>2</sup>.

Los factores de riesgo comunicados para la hepatotoxicidad inducida por la INH son: edad  $>35$  años, estado acetilador lento, historia de colelitiasis, alcoholismo y enfermedades hepáticas subyacentes<sup>8</sup>.

Otro efecto secundario de la isoniácida es la neuritis periférica, que resulta de la inhibición competitiva del metabolismo de la piridoxina. Es más probable que ocurra con altas dosis de INH ( $>10$  mg/kg/día) en alcohólicos e individuos escamente alimentados. Esto no es habitual en los niños, aunque se deben tomar precauciones durante la adolescencia o cuando el total de dosis diaria excede los 300 mg. Debe usarse la piridoxina diariamente (10 mg por cada 100 mg de INH). Otros efectos más raros son: convulsiones, psicosis, pérdida de memoria, manifestaciones alérgicas y un síndrome parecido al lupus con artritis y factor antinuclear.

La INH asociada a la rifampicina o la fenitoína produce con más frecuencia hepatotoxicidad que la terapia con una sola de ellas. La rifampicina es un inductor de las enzimas P-450 hepáticas, y se piensa que aumenta la producción de metabolitos tóxicos de la INH.

Respecto a la etiología del cuadro descrito, si bien la toxicidad de la INH es baja en niños, la asociación entre el inicio de la medicación, la presentación clínica, las características hiperagudas del cuadro, así como los hallazgos histológicos y la negatividad de otros agentes causales, apuntan como primera posibilidad al origen tóxico de la INH.

La baja incidencia de FHF en la edad pediátrica aportada en la bibliografía como consecuencia de fármacos inductores de hepatotoxicidad requiere alertar a los pediatras para que tengan en mente el posible efecto secundario de los antituberculosos. Incluso en dosis correctas, los pacientes deben ser seguidos para evitar o corregir a tiempo la posible hepatotoxicidad. Náuseas, debilidad y anorexia son importantes síntomas de alerta. Transaminasas séricas y valores de protrombina deberían ser determinados en las dos primeras semanas del tratamiento<sup>1</sup>. El diagnóstico precoz es esencial para el pronóstico de estos pacientes.

No existen estudios pediátricos publicados que identifiquen parámetros clínicos definitivos para el trasplante hepático; por ello, su indicación puede variar según los distintos centros. Uno de los problemas que surgió en el caso descrito era una relativa contraindicación del trasplante hepático en los pacientes con TBC activa, ya que, con la inmunosupresión, el manejo de estos pacientes es complicado. En la bibliografía, desde 1968, existen 2.554 pacientes trasplantados de hígado con TBC, con o sin INH. El 10% de todos los trasplantes hepáticos realizados en Europa corresponde a pacientes pediátricos, de entre 0 y 15 años<sup>14</sup>.

## Bibliografía

1. Casteels-Van Daele M, Igodt-Ameye L, Corbeel L, Eeckels R. Hepatotoxicity of rifampicin and isoniazid in children. *J Pediatr*. 1975; 86(5): 739-741.
2. Vanderhoof JA, Ament ME. Fatal hepatic necrosis due to isoniazid chemoprophylaxis in a 15-year-old girl. *J Pediatr*. 1976; 88(5): 867-868.
3. Giroto L, Gjonovich A, Preciso G. Fulminant liver failure caused by antitubercular drugs. Report of a clinical case. *Minerva Anestesiol*. 2000; 66(4): 24-51.
4. Goss JA, Shackleton CR, Maggard M, Swenson K, Seu P, McDiar-mid SV, et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure in the pediatric patient. *Arch Surg*. 1998; 133: 839-846.
5. Kelly DA. Acute liver failure. *Indian Pediatr*. 1999; 66 (1 supl): S104-S109.
6. Eisenhuber E, Madl C, Kramer L, Steininger R, Yeganehfar W, Ra-theiser K, et al. Prognostic factors in acute liver failure. *Wien Klin Wochenschr*. 1998; 110(16): 564-569.
7. Fischer L, Sterneck M, Rogiers X. Liver transplantation for acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 11(9): 985-990.
8. Farrell FJ, Keeffe EB, Man KM, Imperial JC, Esquivel CO. Treat-ment of hepatic failure secondary to isoniazid hepatitis with liver transplantation. *Dig Dis Sci*. 1994; 39(10): 2.255-2.259.
9. O'Grady JG, AlexanderGJM, Hayllar KM, Williams R. Early indica-tors of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989; 97: 439-445.
10. Ware AJ, D'Agostino A, Combes B. Cerebral edema: a major complica-tion of masive hepatic necrosis. *Gastroenterology*. 1971; 61: 877-884.
11. Lidofski SD, Bass NM, Prager MC, et al. Intracranial pressure monitoring and liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Hepatology*. 1992; 16: 1-7.
12. Nicolette L, Billmire D, Faulkenstein K, Pierson A, Vinocur C, Wein-traub W, et al. Transplantation for acute hepatic failure in children. *J Pediatr Surg*. 1998; 33(7): 998-1.001.
13. Vasudeva R, Woods B. Isoniazid-related hepatitis. *Dig Dis*. 1997; 15(6): 357-367.
14. Burdelski M, Nolkemper D, Ganschow R, Sturm E, Malago M, Ro-giers X, et al. Liver transplantation in children: long-term outcome and quality of life. *Eur J Pediatr*. 1999; 158 (supl 2): S34-S42.