

Pancreatitis aguda inducida por isoniazida

Sr. Editor: La pancreatitis inducida por fármacos es una entidad poco frecuente pero en la que se debe pensar a la hora de valorar clínicamente a pacientes que están recibiendo tratamiento farmacológico y en los que se han descartado otras causas de patología pancreática. Desde que en 1952 se empezara a usar como antimicobacteriano, la isoniazida se considera un fármaco seguro y eficaz a pesar de la descripción de diversos efectos secundarios como hepatotoxicidad, polineuropatía periférica por déficit de piridoxina e hipersensibilidad cutánea¹⁻⁵.

Presentamos un caso de pancreatitis aguda recurrente, probablemente relacionada con la toma de isoniazida, en una mujer de 91 años sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes de cólico nefrítico, histerectomía por neoplasia de endometrio y Girdlestone de cadera izquierda hace años. No presenta hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, *ulcus* ni alteraciones del calcio; no tiene antecedentes de alcoholismo, patología biliar, traumatismos abdominales ni tratamientos crónicos. Ingresa por fractura subcapital patológica de cadera derecha realizándose Girdlestone con limpieza articular y envío de muestra de exudado para cultivo, por sospecha de tuberculosis ósea. En la analítica destaca leucocitos 8.300/ml (neutrófilos 76% y linfocitos 15%), VSG 52 y PCR 108. Es dada de alta con el diagnóstico de fractura patológica de cadera derecha. Tras recibir PCR NASBA para bacilo tuberculoso positivo (con baciloskopías y cultivos para micobacterias de esputo y orina negativos) se inicia tratamiento con isoniazida (250 mg), pirazinamida (1.500 mg), rifampicina (600 mg) al día y 300 mg de piridoxina semanal. A los 7 días la paciente comienza con clínica de malestar general, abdominal dolor difuso y vómitos con dudosos signos de irritación peritoneal e ingresa por pancreatitis aguda con cuadro séptico y analítica con leucocitos 27.300/ml (neutrófilos 94%, linfocitos 3%); urea 199 mg/dl; creatinina 1,4 mg/dl; sodio 157 mEq/l; potasio 3 mEq/l; cloro 123 mEq/l; amilasa 314 UI/l; lipasa 2.476 UI/l; GOT 145 UI/l; GPT

118 UI/l; LDH 773 UI/l; bilirrubina total 3,1 mg/dl (directa 2,3 mg/dl) y equilibrio ácido-base normal. A la exploración muestra signos de deshidratación, fiebre (38 °C) y escaso peristaltismo. En la ecografía abdominal no se aprecian signos de litiasis ni dilataciones de las vías intrahepáticas o extrahepáticas. Se suspende el tratamiento antituberculoso, reiniciándose al cuarto día con isoniazida (200 mg), pirazinamida (1.200 mg), rifampicina (480 mg) al día y, tras descartar otras patologías causantes del cuadro de abdomen agudo, es dada de alta el séptimo día de ingreso con los diagnósticos de pancreatitis aguda alitiásica y tuberculosis de cadera derecha. A los 4 días de reiniciar el tratamiento, comienza de nuevo con náuseas, vómitos e intenso dolor en hemiabdomen derecho irradiado en cinturón, con signos de irritación peritoneal, sin fiebre ni icteria. Analíticamente destaca leucocitos 15.000 /ml (neutrófilos 94%, linfocitos 5%); urea 114 mg/dl; creatinina 2,6 mg/dl; sodio 137 mEq/l; potasio 5,4 mEq/l; cloro 112 mEq/l; amilasa 30 UI/l; lipasa 54 UI/l; GOT 73 UI/l; GPT 28 UI/l; LDH 840 UI/l; bilirrubina total 2,9 mg/dl (directa 2,3 mg/dl). En la TC abdominal se aprecia páncreas aumentado de tamaño, con bordes mal definidos, compatible con pancreatitis. Se retira de nuevo el tratamiento tuberculostático y se inicia tratamiento para la pancreatitis permaneciendo la paciente afebril. A los 3 días presenta acidosis láctica (pH 7,2) e hiperuricemia (14 mg/dl). Pese a esto, la evolución es buena con alivio del dolor, tolerancia a la alimentación, con normalización analítica al cuarto día. Se realiza colangio-RM en la que se detecta pancreatitis aguda difusa, sin líquido libre abdominal con discreta compresión de la vía biliar extrahepática en su porción intrahepática por inflamación pancreática; compatible con pancreatitis crónica incipiente. Tras la mejoría, suponiendo la imputabilidad de la pancreatitis a la isoniazida (esta reacción adversa se ha notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia), y de la acidosis láctica y la hiperuricemia a la pirazinamida, se decide realizar tratamiento secuencial. Se inició la toma de rifampicina (600 mg/día), comprobándose la no reaparición de la clínica y la ausencia de cambios analíticos. Siete días más tarde, se añadieron etambutol (800 mg) y levofloxacino (500 mg), sin incidencias.

La pancreatitis aguda inducida por isoniazida es infrecuente y se confirma si, al reintroducir la medicación, se reproduce la clínica⁶. Una rápida mejoría al suspender el tratamiento y

la exclusión de otras causas nos ayudan al diagnóstico⁷.

En el momento actual la infección tuberculosa sigue siendo una de las enfermedades infecciosas más importantes¹. La isoniazida desempeña un papel fundamental tanto en el tratamiento de la enfermedad como en el de la infección latente^{1,2,7}. La rifampicina ha sido el agente más frecuentemente relacionado con la producción de pancreatitis aguda^{1,2,4,8}; sin embargo, con respecto a la pirazinamida, no hemos encontrado referencias fiables en la revisión de la literatura especializada que demuestren la aparición de casos de pancreatitis aguda secundaria a este medicamento. El que esta entidad esté inducida por fármacos es un hecho infrecuente y generalmente de curso benigno^{9,10}. Precisamente por este carácter de reversibilidad, es importante un reconocimiento precoz de esta situación y la retirada del fármaco para lograr un tratamiento adecuado del paciente. Wilmink y Frick¹¹ establecieron una asociación definitiva entre pancreatitis y diversos fármacos entre los que están didanosina, valproato, calcio y estrógenos dejando la isoniazida y la rifampicina dentro del grupo de asociaciones posibles, junto a ciclosporina y algunos antineoplásicos. En nuestro caso, cuando se decidió el último intento terapéutico se optó por el inicio secuencial sin reintroducir ni la isoniazida, por la sospecha de pancreatitis, ni la pirazinamida, por la hiperuricemia y la acidosis manifestadas por la paciente, pero, basándonos en las recomendaciones de la OMS¹², se reintrodujo la rifampicina en asociación a etambutol y levofloxacino, sin incidencias.

La patogenia de las pancreatitis relacionadas con medicamentos es desconocida. Se han propuesto varios mecanismos relativos a la disminución del proceso de exocitosis y a la fusión precoz de los gránulos de zimógeno con los lisosomas lo cual permite la activación de las proenzimas pancreáticas y secundariamente un proceso de autodigestión. Así mismo, actualmente, existen casos que sugieren la participación de mecanismos de hipersensibilidad e idiosincrásicos^{1,3,11}.

En la actualidad la isoniazida como causa de pancreatitis aguda no figura en la ficha técnica del medicamento, aunque están descritos varios casos en relación con su uso^{1,4,6-8}. Por ello, todo paciente que presente pancreatitis aguda y esté tomando este medicamento debe ser cuidadosamente valorado, buscando un posible efecto adverso del antituberculoso^{1,10}. En este sentido, el caso que presentamos es importante ya que expone una clínica

de pancreatitis aguda recurrente en probable relación con la isoniazida.

Laisa Socorro Briongos-Figueroa^a,

Pablo Bachiller-Luque^b,

Fernando Pons-Renedo^c

y José María Eiros-Bouza^d

^aMedicina Familiar y Comunitaria. CS Parquesol. ^bServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario del Río Hontega. ^cServicio de Digestivo. Hospital Universitario del Río Hontega.

^dServicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario. Valladolid. España.

Bibliografía

- Mendoza JL, Larrubia JR, Lana R, Espinos D, Díaz-Rubio M. Acute pancreatitis induced by isoniazid, a casual association. *An Med Interna*. 1998;15:588-90.
- Rabassa AA, Trey G, Shukla U, Samo T, Anand BS. Isoniazid-induced acute pancreatitis. *Ann Intern Med*. 1994;121:433-4.
- Izzedine H, Launay-Vacher V, Storme T, Debray G. Acute pancreatitis induced by isoniazid. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:3208-9.
- Stephenson I, Wiselka MJ, Qualie MJ. Acute pancreatitis induced by isoniazid in the treatment of tuberculosis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2271-2.
- Coll P. Fármacos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2003;21:299-308.
- Chow KM, Szeto CC, Leung CB, Li PK. Recurrent acute pancreatitis after isoniazid. *Neth J Med*. 2004;62:172-4.
- Jin CF, Sable R. Isoniazid-induced acute hepatitis and acute pancreatitis in a patient during chemoprophylaxis. *J Clin Gastroenterol*. 2002;35:100-1.
- Liu BA, Knowles SR, Cohen LB, Werb MR, Shear NH. Pancreatic insufficiency due to antituberculous therapy. *Ann Pharmacother*. 1997;31:724-6.
- Chan TY. Isoniazid and rifampicin rarely cause acute pancreatitis in patients with tuberculosis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999;37:109.
- Lankisch PG, Droege M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut*. 1995;37:565-7.
- Wilmink T, Frick TW. Drug-induced pancreatitis. *Drug Saf*. 1996;14:406-23.
- Onyebujoh P, Zumla A, Ribeiro I, Rustomjee R, Mwaba P, Gomes M, et al. Treatment of tuberculosis: present status and future prospects. *Bull World Health Organ*. 2005;83:857-65.