

Reacción adversa causada por fármacos antituberculosos en un paciente con tuberculosis pulmonar y meníngea

VERA O¹, CALDERÓN TE², GRANADO MR³, MORENO NE⁴, ROMAÑUK C⁵

1 Servicio de Farmacia, 2 Servicio de Alergia e Inmunología, 3 Servicio de Neumonología y 4 Servicio de Neurología. Hospital Tránsito Cáceres de Allende. Córdoba (Argentina)

5 Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba (Argentina)

Fecha de recepción: 12/04/2019 - Fecha de aceptación: 18/04/2019

RESUMEN

Las reacciones por hipersensibilidad a fármacos constituyen una condición que genera cuadros muy diversos. Se presenta un caso clínico de reacción adversa a fármacos antitubercu-

losos (RAFA) de tipo alérgica en una mujer adulta con diagnóstico de tuberculosis (TB). La identificación y supresión de los fármacos causantes de la RAFA permitió redirigir y finalizar el tratamiento con excelente evolución clínica.

Palabras clave: **Reacción adversa a fármacos antituberculosos (RAFA), tuberculosis, rifampicina, IgE específica.**

Adverse reaction caused by antituberculosis drugs in a patient with pulmonary and meningous tuberculosis

SUMMARY

The hypersensitivity reactions to drugs constitute a condition that generates very diverse clinical signs and symptoms.

A clinical case of an adverse reaction to antituberculosis drugs of an allergic type in an adult woman with a diagnosis of tuberculosis (TB) is presented. The iden-

tification and suppression of the drugs causing the adverse reaction allowed to redirect and end the treatment with excellent clinical evolution.

Key Words: **Adverse reaction to antituberculosis drugs, tuberculosis, rifampicin, specific IgE.**

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la TB consta de una fase inicial y una fase de continuación. En la fase inicial se administra una asociación de fármacos con el fin de eliminar rápidamente la mayor parte de la población bacilar y evitar la selección de mutantes resistentes. En la fase de continuación, el objetivo es asegurar la curación del paciente y evitar posibles recaídas después de finalizado el tratamiento¹⁻⁴.

Como guía, el tratamiento se efectúa de la siguiente manera¹⁻⁴:

- Fase inicial: consta de dos meses de tratamiento con cuatro fármacos en forma diaria: isoniazida (H) + rifampicina (R) + pirazinamida (Z) + etambutol (E), que puede ser reemplazado por estreptomina (S), en caso de ser necesario, como en la meningitis tuberculosa.

- Fase de continuación: comprende cuatro meses de tratamiento con H + R.

Una RAFA puede derivar en cambios en el esquema terapéutico y afectar de manera negativa tanto al paciente como a la comunidad. Las consecuencias negativas para el

paciente derivan de la RAFA propiamente dicha, a la vez que, los esquemas terapéuticos alternativos pueden resultar menos efectivos o requerir mayor tiempo de tratamiento²⁻⁴.

Ante la presencia de una RAFA, se debe evaluar la severidad de la misma. En las RAFA consideradas "leves", en general no es necesario suspender el tratamiento, mientras que las "moderadas" y "graves" requieren la suspensión del mismo hasta evaluar los fármacos involucrados (relación de causalidad) y establecer un esquema alternativo²⁻⁴.

Por otro lado, es importante clasificar la RAFA según su mecanismo de producción. Las de tipo A no responden a mecanismos inmunológicos, se relacionan con los efectos farmacológicos conocidos del fármaco y por ello son previsibles. Las de tipo B (no previsibles) se deben a respuestas anómalas originadas por intolerancia, idiosincrasia o hipersensibilidad inmunológica^{5,6}.

En este trabajo, se describe un caso de RAFA (por reacción de hipersensibilidad inmunológica) durante la última etapa de la "fase inicial" del tratamiento antibacilar, en un paciente con TB pulmonar y meníngea.

CASO CLÍNICO

Mujer de 35 años, 54 kg de peso, sin antecedentes de enfermedades de base ni alergias conocidas. No presenta hábitos de fumar ni enólico.

El día 28 diciembre de 2017, se le diagnostica TB pulmonar a través de baciloscopia de esputo. El mismo día inicia tratamiento antibacilar con H (300 mg/día) + R (600 mg/día) + Z (1.600 mg/día) + E (1.600 mg/día). El 4 de enero de 2018 se reemplaza E por S (1 g/día) debido a que resulta positiva la baciloscopia de líquido cefalorraquídeo.

Al inicio del tratamiento, los exámenes de laboratorio arrojaron los siguientes resultados: función hepática y renal dentro de parámetros normales (glutamato oxalacetato transaminasa (GOT): 12 U/L, glutamato piruvato transaminasa (GPT): 14 U/L, fosfatasa alcalina: 81 U/L, urea: 17 mg%, creatinina: 0,53 mg%). El hemograma indica la presencia de leucocitosis con neutrofilia (glóbulos blancos: 15.300/mm³ con la siguiente fórmula leucocitaria: neutrófilos 85%, eosinófilos 1%, basófilos 0%, linfocitos 9%, monocitos 5%).

Transcurridos casi dos meses desde el inicio de tratamiento, el 24 de febrero de 2018, la paciente acude al Servicio de Guardia del hospital con síntomas de parestesia en miembros superiores e inferiores. El médico de guardia sospecha una reacción adversa a medicamentos y ordena suspender el tratamiento antituberculoso hasta tanto lo evalúe su médica neumonóloga.

Dos días después, la neumonóloga reinstaura el tratamiento antibacilar debido a que, tras la anamnesis, considera que existe una RAFA "leve" pues no observa exantema, aunque la paciente todavía manifiesta leve prurito y sensación de quemazón en miembros. La paciente continúa con su tratamiento directamente observado y, aproximadamente 15 minutos después de ingerir el comprimido de la triple aso-

Figura 1. Reacción adversa a fármacos antituberculosos (RAFA) de tipo alérgica en una mujer adulta con diagnóstico de tuberculosis



ciación (H+R+Z) comienza con intenso prurito y sensación de quemazón en todo el cuerpo. Al ingresar a la guardia, el médico constata eritema generalizado, angioedema principalmente en rostro y fiebre (Figura 1).

Inmediatamente, por sospecha de una RAFA, se procede a su internación con suspensión total de la medicación antituberculosa, e inicio de tratamiento endovenoso con hidrocortisona (50 mg/8h) y difenhidramina (50 mg/8h).

En esta instancia, los exámenes de laboratorio arrojaron los siguientes resultados: función hepática y renal continúan dentro de parámetros normales (GOT: 18 U/L, GPT: 21 U/L, fosfatasa alcalina: 57 U/L, urea: 17 mg%, creatinina: 0,58 mg%). El hemograma indica la presencia de leucocitosis con eosinofilia (glóbulos blancos: 18.700/mm³ con la siguiente fórmula leucocitaria: neutrófilos 35%, eosinófilos 42%, basófilos 1%, linfocitos 17%, monocitos 5%).

Luego de 48 h, la alergista de la institución solicita la determinación de IgE específica para H, R, Z, E y S, resultando positiva para R y S, y negativa para el resto.

Una vez desaparecidos los síntomas, el 19 de marzo, se decide reinstaurar tratamiento con H a baja dosis (75 mg/día) y concomitantemente se indica complejo vitamínico B por vía oral con el fin de prevenir los síntomas de parestesia. Aproximadamente una hora después de administrados ambos fármacos, reaparecen los signos y síntomas clínicos, aunque con menor intensidad por lo que se suspende nuevamente el tratamiento tuberculostático. En este momento el farmacéutico sugiere que también se suspenda el complejo vitamínico B y que se determine la IgE específica tanto para el complejo vitamínico como para H. La segunda determinación para H tuvo por objeto ratificar lo concluido en el primer análisis y descartar la posibilidad de un falso negativo. La determinación de IgE arrojó un resultado positivo para el complejo B y negativo para H.

Una vez remitida la dermatosis (15 días más tarde) y bajo tratamiento con metilprednisona y antihistamínicos por vía oral, se reinicia la administración en dosis progresivas de E (en primera instancia) y luego H y Z, con buena tolerancia, hasta llegar a las dosis recomendadas. La paciente continúa el tratamiento con H + E + Z, concomitantemente con corticoide y antihistamínicos, hasta completar los 12 meses presentando excelente evolución clínica y sin eventos adversos atribuibles a medicamentos.

DISCUSIÓN

Los comprimidos de combinaciones en dosis fijas de los tres o cuatro fármacos básicos utilizados para la fase inicial (HRZ/HRZE) y de los dos en la fase de continuación (HR), presentan numerosas ventajas ya que facilitan la adherencia por parte del paciente y previenen el abandono selectivo y, en consecuencia, la farmacoresistencia y la TB crónica. Pero existe una desventaja, con relación a la identificación del fármaco específico que causa un efecto adverso⁴.

En particular, las RAFA resultante de una respuesta inmune (reacción alérgica) suelen aparecer en forma precoz, a menudo dentro de la fase inicial del tratamiento. Si el paciente presenta picazón o prurito sin exantema y no hay otra causa evidente, se trata sintomáticamente con antihistamínicos y se continúa el tratamiento antituberculoso con observación estricta del paciente. Ante la presencia de exantema cutáneo, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

Una vez que la RAFA se resuelve, se reintroducen los fármacos de a uno por vez, comenzando por el que sea menos probable de causar la reacción a la menor dosis. La aparición

de una RAFA luego de la administración del fármaco añadido, permite identificarlo como causante de la misma, debiendo rotar el esquema terapéutico por otro alternativo que no incluya el fármaco en cuestión^{2,3,4,7}. Aunque esta reexposición podría traer aparejado un riesgo debido a la exacerbación de la RAFA.

En el caso presentado, en un primer momento se sospechó de síndrome de DRESS (por sus siglas en inglés: *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), debido a la concordancia en la secuencia temporal desde el inicio del tratamiento y a la presencia de eritema generalizado y angioedema en rostro, aunque no fue concluyente debido a que no hubo compromiso a nivel de órganos sistémicos⁸.

La determinación de IgE específica a los diferentes fármacos reveló que la paciente presentó una reacción de hipersensibilidad inmunológica tipo I^{9,10}. En nuestro caso nos estaría indicando que ante la sospecha de una RAFA de origen inmunológico se debería determinar la IgE específica para cada fármaco antes de enfrentar al paciente a una reexposición.

Complementariamente a la determinación de IgE específica, mediante el algoritmo de Naranjo⁵ se estableció la relación de causalidad para los fármacos sospechosos de las manifestaciones clínicas, confirmándose que R fue el responsable de esta RAFA debido a que hubo reexposición con reaparición de signos y síntomas clínicos. En el caso de S y complejo vitamínico B, si bien no se pudo concluir la relación de causalidad por no haber reexposición, el resultado positivo de IgE específica también se utilizó para establecer el nuevo esquema antimicrobiano y medicación concomitante con la mayor efectividad y seguridad posible. En cuanto a la clasificación según su gravedad, la RAFA se tipificó como "grave", debido a que se requirió suspensión del tratamiento, internación y tratamiento específico.

En este punto, es importante destacar, el papel del farmacéutico en el equipo de salud aportando oportunamente sus conocimientos y habilidades específicas, e involucrándose en el seguimiento de la evolución del caso para la optimización del tratamiento farmacoterapéutico de la paciente y garantizar su seguridad.

CONCLUSIÓN

La determinación analítica de IgE específica a los diferentes fármacos antituberculosos y complejo vitamínico B logró

que el tratamiento presente mayor seguridad, debido a que se redireccionó sin la necesidad de reexposición al paciente a los fármacos involucrados.

El involucramiento del farmacéutico en el equipo de salud y seguimiento de la evolución del caso contribuyó a optimizar el tratamiento de la paciente.

Este caso ha sido reportado al Sistema Unificado de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba-Argentina.

Consentimiento informado: Los datos e imagen de la paciente se han obtenido tras la firma de un consentimiento informado.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caminero Luna JA. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Rev Clin Esp. 2015;216(2):76-84.
2. Ministerio de Salud de la Nación, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Emilio Coni. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis: Normas Técnicas 2013. Santa Fe, Argentina. 4ta ed; 2013.
3. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Dirección General de Atención Primaria de la Salud: Manejo de la tuberculosis pulmonar en Atención Primaria de la Salud: Protocolo 6. Asunción, Paraguay; 2013.
4. Ministerio de Salud de la Nación. Terapéutica racional en atención primaria de la salud: infecciones prevalentes en el primer nivel de atención, unidad 2. Buenos Aires, Argentina: 1ra ed; 2016.
5. Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Red PARF Documento Técnico N° 5. Washington, D. C.: OPS; 2011.
6. Bisero ED, Luque GF, Framarin RG. Reacciones adversas a fármacos antituberculosos en pediatría. A propósito de 4 hermanos. Rev Am Med Respir. Septiembre 2016;3:273-278.
7. Abbate EH, Palmero DJ, Castagnino J, Cufre M, Doval A, Estevan R. Tratamiento de la tuberculosis: Guía práctica elaborada por la Sección Tuberculosis, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. Medicina (B. Aires) 2007;67(3):295-305.
8. Muciño-Bermejo J, Díaz de León-Ponce M, Briones-Vega CG, Guerrero-Hernández A, Sandoval-Ayala OI, Sáenz-Coronado AG, Briones-Garduño JC. Síndrome de DRESS Reporte de un caso clínico. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(3):330-335.
9. Giner Muñoz MT. Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y actitud a seguir por el pediatra. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2013;1:1-24.
10. De Frutos C, Valls A. Diagnóstico de las reacciones alérgicas a los fármacos. Pruebas diagnósticas. Julio 2011;55-58.