

Reacción de hipersensibilidad a medicamentos antituberculosos en una paciente con VIH

Hypersensitivity reaction due to antitubercular agents in an HIV patient.

Diego Alejandro Rangel-Rivera,¹ Claudia Lucía Figueroa-Pineda,¹ Adán Coronado-Galán,² Paola Andrea Peñaranda-Hernández,² Natalia Sofía Ibáñez-Yemil²

Resumen

ANTECEDENTES: La reacción de hipersensibilidad a los fármacos antituberculosos de primera línea es inusual en los pacientes tratados, con manifestaciones que van desde urticaria, prurito o angioedema, hasta choque anafiláctico potencialmente mortal. Se producen por la estimulación de linfocitos B productores de anticuerpos IgE, que desencadenan el proceso de respuesta inmunitaria contra los medicamentos o sus metabolitos. No hay una clara descripción de la hipersensibilidad a los medicamentos antituberculosos, lo que representa barreras para la intervención clínica, debido a las pocas opciones de tratamiento contra este agente infeccioso y a la carencia de guías de manejo para estos casos.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 31 años de edad con antecedente de VIH, en tratamiento tetraconjugado categoría I contra tuberculosis pulmonar, quien tuvo una serie de reacciones de hipersensibilidad que escalaron desde manifestaciones cutáneas (prurito y exantema) hasta afectación de la presión arterial atribuidas al tratamiento farmacológico que requirió manejo con vasopresores.

CONCLUSIONES: Aunque el apego al tratamiento evita potenciales casos de farmacoresistencia, ésta puede verse influenciada por diversos efectos adversos, que incluyen la hipersensibilidad al fármaco. Por esta razón, se hace necesaria una aproximación médica compleja en tales situaciones, que incluyen la suspensión del tratamiento, desensibilización y readministración gradual del medicamento.

PALABRAS CLAVE: Hipersensibilidad a los fármacos; tuberculosis; agentes antituberculosos; efectos colaterales relacionados con medicamentos.

Abstract

BACKGROUND: The drug hypersensitivity reaction to first-line anti-tuberculosis drugs is uncommon in treated patients, with manifestations ranging from urticaria, pruritus or angioedema, to anaphylactic shock potentially deadly. It is caused by the stimulation of B lymphocytes which produces IgE antibodies, that unleashes the process of immune response against drugs or their metabolites. There is no clear description of hypersensitivity to anti-tuberculosis drugs, which represents barriers to clinical intervention, due to the few treatment options to fight this infectious agent and the lack of management guidelines for these cases.

CLINICAL CASE: A 31-year-old female patient with a history of HIV, in category I tetra-conjugate drug therapy against pulmonary tuberculosis. The patient presented a series of hypersensitivity reactions, from skin manifestations (pruritus and rash) to blood pressure compromise attributed to the pharmacological management that required treatment with vasopressors.

CONCLUSIONS: Although adherence to treatment avoids antimicrobial resistance cases, it can be influenced by various adverse effects, including hypersensitivity to the drug. For this reason, a complex medical approach is needed in such situations, including suspension of treatment, desensitization and gradual readministration of the medication.

¹ Departamento de Medicina Interna.

² Estudiante de medicina, Escuela de medicina, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Recibido: 17 de octubre 2019

Aceptado: 10 de enero 2020

Correspondencia

Diego Alejandro Rangel Rivera
diegorangelrivera@gmail.com
Adán Coronado Galán
coronado10000@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Rangel-Rivera DA, Figueroa-Pineda CL, Coronado-Galán A, Peñaranda-Hernández PA, Ibáñez-Yemil NS. Reacción de hipersensibilidad a medicamentos antituberculosos en una paciente con VIH. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 861-866.

KEYWORDS: Drug hypersensitivity; Tuberculosis; Antitubercular agents; Drug-related side effects.

ANTECEDENTES

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por agentes pertenecientes al complejo *Mycobacterium tuberculosis*, que invade los pulmones produciendo lesiones granulomatosas.¹ Representa un gran reto para la salud pública, por el aumento de enfermedades que predisponen a la infección y por la creciente resistencia que este germen ha mostrado.² El esquema antituberculoso de primera línea contra la tuberculosis en Colombia es la combinación de isoniacida (H), rifampicina (R), etambutol (E) y pirazinamida (Z), que ha probado ser más efectiva que las otras líneas disponibles.^{3,4} Sin embargo, para alcanzar el objetivo de eliminar microscópicamente al bacilo, proporcionar mejoría clínica y frenar la transmisión en la población, se requiere un régimen estricto, que debe extenderse alrededor de seis a diez meses.^{3,5} La mala gestión en el tratamiento contra este agente infeccioso por parte del personal sanitario y el poco cumplimiento de los infectados al esquema antituberculoso tal cual es indicado son responsables de la resistencia de las micobacterias.^{6,7}

De aquí nace la necesidad del buen apego al tratamiento por parte de los pacientes. Entre los factores más importantes para lograr el apego están las reacciones adversas a los medicamentos mencionados, con manifestaciones gastrointestinales, hepatotoxicidad y neuropatía periférica, entre otras.^{8,9,10} No se encuentran cifras claras de la prevalencia de estas reacciones en todo el mundo; sin embargo, diversos estudios reportan

una frecuencia que varía entre el 8 y el 85%.¹¹ También puede clasificarse en reacciones menores correspondientes al 5-20% de los casos, o mayores en 3-8% que obligan a suspender o cambiar medicamentos dentro del esquema.¹²

En este sentido, los casos de hipersensibilidad inmediata a antituberculosos son poco frecuentes, ocurren en el 3.1% de los pacientes con reacciones cutáneas, angioedema e incluso choque anafiláctico, este último en el 0.05% de los individuos con esquema antituberculoso.^{13,14}

Se comunica el caso de una paciente VIH positivo quien tuvo reacción de hipersensibilidad al esquema antituberculoso con choque anafiláctico a la que se le practicó un proceso de desensibilización para poder continuar el tratamiento.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 31 años de edad, residente de Bucaramanga, Colombia, vendedora ambulante, con antecedente de VIH estadio C3 (CD4 21 células/ μ L y carga viral de 1,520,000 copias/mL) sin terapia antirretroviral al momento por falla terapéutica e inicio de esquema antituberculoso, quien consultó a urgencias por padecer lesiones maculopapulares pruriginosas en las extremidades, el tórax y el abdomen asociadas con fiebre cuantificada, calor y edema facial 13 días después de iniciado el esquema antituberculoso, por lo que se suspendió el mismo. Se administró loratadina e hidrocortisona intrahospitalariamente y a la remisión de los síntomas se

inició tratamiento ambulatorio con hidroxicina y clobetasol tópico.

Al séptimo día después del egreso hospitalario, se retomó el esquema antituberculoso con reaparición de los síntomas, por tanto, acudió a consulta externa de infectología, de donde la remitieron al servicio de urgencias. Al ingreso se encontró en buena condición general, sin alteración de los signos vitales, talla de 1.58 m, peso de 58 kg, refirió pérdida no cuantificada de éste, con hallazgo de angioedema, inyección conjuntival y exantema generalizado con predominio en los miembros inferiores y habones sin soluciones de continuidad ni signos de sobreinfección o colección. Se inició tratamiento antihistamínico con alivio de los síntomas y tras valoración por infectología se inició esquema antituberculoso introduciendo los fármacos individualmente, uno nuevo cada tres días iniciando con etambutol, luego pirazinamida, isoniacida y rifampicina. Sin embargo, al tercer día manifestó a las 2 horas posadministración de pirazinamida, exantema, parestesias en los labios y la faringe, con posterior angioedema en esas regiones tres horas más tarde. Motivo por el cual se adicionó hidrocortisona, clemastina y crotamitón loción; con monitoreo cardiohemodinámico continuo que evidenció hipotensión (75/45 mmHg) a las 10 horas después de la dosis del fármaco, por lo que se requirió terapia de reanimación con líquidos endovenosos y soporte vasopresor con adrenalina en tres ocasiones.

Después de recuperar su estabilidad hemodinámica, se continuó tratamiento con isoniacida, con lo que volvió a manifestar las lesiones cutáneas que obligaron a la suspensión de este agente. El servicio de Infectología propuso un esquema de desensibilización que consideraba tratamiento intrahospitalario, con premedicación con antihistamínico y corticoide para administrar de manera escalonada e individual isoniacida y rifampicina a dosis de 10, 25, 50, 75 y 100%

(**Cuadro 1**), reemplazando la pirazinamida por levofloxacina. Se solicitó valoración por el servicio de Alergología clínica que avaló el esquema realizado, consiguiendo una evolución médica favorable que permitió el egreso de la paciente.

DISCUSIÓN

Se comunica el caso de una paciente adulta media con antecedente de importancia de infección por VIH, quien acudió a consulta de urgencias por segunda vez ante la persistencia de síntomas sugerentes de reacción de hipersensibilidad por esquema antituberculoso compuestos por exantema y fiebre. De forma característica, la paciente tenía circunstancias que dificultaron su enfoque terapéutico: en primer lugar, antecedente de alergia a múltiples medicamentos (amoxicilina, cefalexina, ampicilina, hioscina y tramadol) y suspensión de medicamentos antirretrovirales por mutación genética, condi-

Cuadro 1. Esquema de desensibilización

Día/medicamento	Isoniazida (mg)	Rifampicina (mg)
1*	25	75
2	25	75
3	25	150
4	50	150
5	50	300
6	100	300
7	100	450
8	200	
9	200	
10	250	

Esquema acompañante: loratadina (10 mg VO cada día); ranitidina (150 mg VO cada día); prednisolona (inicial de 50 mg titulándose hasta 20 mg cada día).

* El esquema de desensibilización al antituberculoso prescrito a la paciente inició con isoniacida. Al alcanzarse el 100% de la dosis se dio un lapso de dos días antes de iniciar con rifampicina para determinar alguna manifestación adversa debida a este medicamento.

ciones altamente relacionadas con la aparición de reacción de hipersensibilidad.^{13,15}

La bibliografía expresa que la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos al esquema antituberculoso en pacientes con VIH es alta comparada con grupos sin esta infección; en pacientes con VIH es hasta 100 veces más probable que ocurra una reacción de hipersensibilidad. Otros estudios reportan casos de reacción de hipersensibilidad al esquema antituberculoso en el 20% de los pacientes con VIH en comparación con el 1% de los sujetos sin VIH.^{16,17,18} Se sabe poco de la razón de esta predisposición, pero se propone la disminución de las células reguladoras del sistema inmunitario, aumento del estrés oxidativo y otros factores farmacológicos, virales y genéticos que aumentan la respuesta inmunitaria.¹⁹ Asimismo, se ha visto mayor incidencia de reacción de hipersensibilidad a medida que disminuye el conteo de linfocitos CD4 con aumento de la inmunoglobulina E.²⁰ Estos pacientes suelen tener altas tasas de abandono con posterior falla en la efectividad del esquema antituberculoso.

Debido a las causas expuestas, se hace necesario el desarrollo de un protocolo de desensibilización al tratamiento, por lo que se decidió hospitalizar a la paciente e iniciar tratamiento con antihistamínicos, aconsejado por la Guía Canadiense de Tuberculosis.²¹ Ante el alivio de los síntomas se retomó el tratamiento tetraconjugado escalonado, con lo que ocurrió reacción anafiláctica, junto con choque después de 10 horas de administrada la pirazinamida. En la bibliografía se han descrito casos de choque anafiláctico asociados con la administración de pirazinamida e isoniacida.^{22,23} La pirazinamida es uno de los antituberculosos con mayor incidencia de reacciones adversas a medicamentos.^{24,25}

Luego de la estabilidad hemodinámica gracias a la reanimación con líquidos y terapia vasopresora, se inició esquema de desensibi-

lización direccionado por la respuesta de la paciente, teniéndose en cuenta los protocolos sugeridos por Nagarajan y su grupo y Kobashi y colaboradores.^{5,26} Es importante evaluar la necesidad de un proceso de desensibilización a los esquemas antituberculosos, ya que son escasas las opciones de tratamiento contra el patógeno; la primera línea de medicamentos es la más efectiva, mientras que las demás muestran mayor número de reacciones adversas y menor efectividad, lo que complica el cambio de medicamento.^{13,21,27}

La guía canadiense recomienda iniciar el protocolo con el medicamento menos probable de reacción adversa según la revisión detallada de la historia clínica o, de lo contrario, iniciar con isoniacida.²¹ En nuestro caso, al considerar la imposibilidad de acceso a la unidad de cuidados intensivos y la consulta tardía de alergología que dirigiera la intervención de desensibilización, se inició con etambutol a dosis completas sin complicaciones y luego se administró isoniacida y rifampicina con dosis similares cada dos días para posteriormente hacerse el respectivo aumento. Una vez alcanzado el 100% de la dosis de isoniacida, se esperaron dos días para observar el comportamiento y continuar con rifampicina. Todo este proceso estuvo acompañado de premedicación antialérgica. Se resalta en el proceso la aparición de síntomas alérgicos leves al administrar el 75% de la dosis, con alivio y sin posterior recidiva, permitiendo alcanzar dosis plena. Se decidió cambiar la pirazinamida por levofloxacina a criterio del servicio de Infectología, ya que ésta fue la desencadenante del evento más grave durante el proceso, sin evidenciar ninguna manifestación de hipersensibilidad. Las fluoroquinolonas forman parte de la segunda línea contra la tuberculosis, por lo que se recomienda en casos de reacción de hipersensibilidad.^{21,28} Al observar el logro de la terapia desensibilizadora se indicó tratamiento ambulatorio y se dio de alta médica, sin mani-

festar reaparición de síntomas de reacción de hipersensibilidad.

CONCLUSIONES

La reacción de hipersensibilidad al esquema antituberculoso es poco común y lo es aún más el choque anafiláctico. La existencia de múltiples variables en cada paciente puede entorpecer el enfoque terapéutico de los mismos por lo que se requiere el apoyo de un equipo interdisciplinario, jugando un papel decisivo en la mejoría de estas personas y en el proceso de desensibilización del esquema antituberculoso, por lo que esta acción es de suma importancia ya que las siguientes opciones de reemplazo no son igual de efectivas a los fármacos de primera línea. De igual modo, se destaca que el nivel de atención apropiado podría influir fuertemente en el alivio de este tipo de casos.

Agradecimientos

Expresamos nuestro gran sentido de agradecimiento al Centro Estudiantil de Formación Científica en Neurociencias de la UIS, por el apoyo y la orientación proporcionados durante el desarrollo del artículo. Cada sugerencia y corrección fueron oportunas y de gran utilidad para nosotros.

REFERENCIAS

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins y Cotran - Patología estructural y funcional. 9ª ed. Barcelona: Elsevier 2015: 371-376.
2. Pinilla RA, Murgueitio CR, Calderón VC, Mesa UA, Villalobos MW, Espinosa TF, Vega MT. Compendio de terapéutica, evidencia actual. 6ª ed. Bogotá: Celsus; 2017: 716-728.
3. Ministerios de salud y protección social de la república de Colombia. Circular 007 de 2015.
4. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. Nagarajan S, Whitaker P. Management of adverse reactions to first-line tuberculosis antibiotics. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018; 18: 333-341. doi: 10.1097/ACI.0000000000000462.
6. Arrossi S, Herrero MB, Greco A, Ramos S. Factores predictivos de la no adherencia al tratamiento de la tuberculosis en municipios del Área Metropolitana de Buenos Aires, Argentina. *Salud Colect* 2012; 8: 65-76.
7. Gutiérrez JB, Ruiz P, Casal M. Resistencias a fármacos en *Mycobacterium*. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26: 332-336.
8. Singh A, Prasad R, Balasubramanian V, Gupta N, Gupta P. Prevalence of adverse drug reaction with first-line drugs among patients treated for pulmonary tuberculosis. *Clin Epidemiol Glob Health* 2015; 3: 80-90. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2015.10.005>.
9. Bradley NJ, Barnett NE. Terapia antimicrobiana en pediatría. 23ª ed. Barcelona: Elsevier; 2017;237-244.
10. Drew RH, Sterling TR. Antituberculous drugs: an overview. UpToDate 2019; (consultado en Enero 09, 2019). Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/antituberculous-drugs-an-overview#H4044566>
11. Elguera FF, Juárez MG. Síndrome DRESS durante tratamiento antituberculoso. *Rev Soc Peru Med Interna* 2011; 24: 207-211. <https://doi.org/10.36393/spmi.v24i4.469>.
12. Oliveira LR, Santos EN. Risk factors associated with adverse reactions to antituberculosis drugs. *J Bras Pneumol* 2015; 41: 77-89. doi: 10.1590/S1806-37132015000100010.
13. Buhari GK, Keren M, Dursun AB, Güler M, Dulkar G, Kalaç N, et al. Immediate-type hypersensitivity reactions due to antituberculosis drugs: a successful readministration protocol. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 115: 39-44. doi: 10.1016/j.anai.2015.04.015.
14. Sole D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosario NA, Ardusso LR, Bernd LA, Latin American Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis in Latin America: a report of the online Latin American survey on anaphylaxis (OLASA). *Clinics* 2011; 66: 943-947. doi: 10.1590/s1807-59322011000600004.
15. Boonyagars L, Hirunwiwatkul P, Hurst CP. CD4 count and risk of anti-tuberculosis drug-associated cutaneous reactions in HIV-infected Thai patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2017; 21: 338-344. doi: 10.5588/ijtld.16.0425.
16. Vanker A, Rhode D. Human immunodeficiency virus and allergic disease. *Clin Immunol* 2009; 22: 168-172.
17. Nunn P, Kibuga D, Gathua S, Brindle R, Imalingat A, Wasunna K, Lucas S, Gilks C, Omwega M, Were J. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet* 1991; 337: 627-30. doi: 10.1016/0140-6736(91)92447-a.
18. Marks DJ, Dheda K, Dawson R, Ainslie G, Miller RF. Adverse events to antituberculosis therapy: influence of HIV and antiretroviral drugs. *Int J STD AIDS* 2009; 20: 339-45. doi: 10.1258/ijsa.2008.008361.
19. Peter J, Choshi P, Lehloenya RJ. Drug hypersensitivity in HIV infection. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019; 19: 272-82. doi: 10.1097/ACI.0000000000000545.

20. Yunihastuti E, Widhani A, Karjadi TH. Drug hypersensitivity in human immunodeficiency virus-infected patient: challenging diagnosis and management. *Asia Pac Allergy* 2014; 4: 54-67. doi: 10.5415/apallergy.2014.4.1.54.
21. Canadian Lung Association, Canadian Thoracic Society, Public Health Agency of Canada, Centre for Communicable Diseases and Infection Control. Canadian tuberculosis standards. Chapter 5. Treatment of tuberculosis disease. 7ª ed. Canada: 2014.
22. Bavbek S, Yılmaz İ, Aydın Ö, Ozdemir SK. Pyrazinamide-induced anaphylaxis: diagnosed by skin test and successful desensitization. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157: 209-212. doi: 10.1159/000327537.
23. Crook MJ. Isoniazid-induced anaphylaxis. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 545-546.
24. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1472-1477. doi: 10.1164/rccm.200206-626OC.
25. Tan WC, Ong CK, Kang SC, Razak MA. Two years review of cutaneous adverse drug reaction from first line anti-tuberculous drugs. *Med J Malaysia* 2007; 62: 143-146.
26. Kobashi Y, Abe T, Shigeto E, Yano S, Kuraoka T, Oka M. Desensitization therapy for allergic reactions to antituberculous drugs. *Intern Med* 2010; 49: 2297-301. doi: 10.2169/internalmedicine.49.3590.
27. Thong BY, Chia FL, Tan SC, Tan TC, Leong KP, Tan JW, Tang CY, Hou JF, Chan GY, Chng HH. A retrospective study on sequential desensitization-rechallenge for antituberculosis drug allergy. *Asia Pac Allergy* 2014; 4: 156-63. doi: 10.5415/apallergy.2014.4.3.156.
28. Kura MM, Hira SK. Reintroducing antituberculosis therapy after Stevens-Johnson syndrome in human immunodeficiency virus infected patients with tuberculosis: role of desensitization. *Int J Dermatol* 2001; 40: 481-484. doi: 10.1046/j.1365-4362.2001.01173-7.x.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.