

## Accidentes alérgicos en la medicación antituberculosa\*

Doctores J. Guallar Segarra, R. García Ramón y J. L. Medina García

Los accidentes alérgicos que aparecen como consecuencia de la administración de los medicamentos antituberculosos, en sus variados esquemas terapéuticos utilizados, presentan una serie de características cuya enumeración nos evitará insistir de nuevo cuando se detalle la medicación estudiada. Son las siguientes:

1.<sup>a</sup> Ser bastante frecuentes, alrededor de un 5 por 100.

2.<sup>a</sup> No ser graves, excepto en unos pocos casos recogidos en la literatura.

3.<sup>a</sup> No obligar casi nunca a variar los esquemas terapéuticos.

4.<sup>a</sup> Ser muy difícil la separación con otros fenómenos reactivos en relación con la acción tóxica o sensibilidad personal o de intolerancia.

Por estas causas hemos realizado nuestra encuesta en una serie de enfermos procedentes, en su mayor parte, de la población del Sanatorio de Enfermedades del Tórax y, en número menor, de la consulta privada, para poder dar una impresión práctica de la realidad del problema sometido aquí a discusión.

Hay que insistir en que los fenómenos reactivos encontrados han sido en algunos casos de difícil adscripción a un tipo de

medicamento, ya que la mayor parte son enfermos sometidos a una prolongada y variada polifarmacia específica, sintomática, tónica, etcétera, además de que, por tratarse en muchos casos de enfermos con antecedentes de historia hepática previa de etilismo, de mala alimentación, de cuidados deficientes, es más frecuente se den en ellos los fenómenos de intolerancia que hagan más difícil separar la fenomenología alérgica de lo originado por su especial idiosincrasia no alérgica, en relación sobre todo con su etilismo o alteración hepática.

En la práctica, y dada la poca intensidad de fenómenos alérgicos, ante su aparición en enfermos sometidos a tan enorme polifarmacia, la posición casi siempre seguida ha sido insistir en el mismo esquema, con la adición de antihistamínicos, antialérgicos, etcétera, medicamentos estos que ocupan un gran número de los armarios de las farmacias de nuestros sanatorios de enfermedades del tórax. Sólo en casos en los que nos acercábamos al final del tratamiento propuesto y en que las molestias a la reacción medicamentosa fueran de una cierta intensidad y sin ceder a la acción de los fármacos antes citados hemos cambiado la pauta terapéutica, pero siempre continuando con combinaciones terciarias o cuaternarias.

Nuestras observaciones clínicas las hemos agrupado alrededor de dos series de medi-

\* Comunicación presentada en el Simposio sobre "Alergia medicamentosa" celebrado en Benidorm en marzo de 1971.

Aamont	5,9 %	
Miller	7 %	
Nosotros	7,7 %	
Reacciones precoces - eritema y sofocación		1 caso
Reacciones tardías - Picazón generalizada		11 casos
Acorchamiento extremidades		4 casos
Mareos		5 casos
Urticaria		2 casos
Eosinofilia		5 %

Figura 1.

caciones, según que la vía empleada fuera fundamentalmente la inyectable (estreptomina, viocina, capreomicina y kanamicina) u oral (isoniazida, PAS, ethionamida, etambutol, cicloserina, derivados de la tic-carbanilida, pirazinamida y rifampicina), pero siempre con la duda antes dicha de inculpar la reacción observada a una droga en especial.

## II

A) Desde que Waksman descubrió la estreptomina, en 1944, ha ocupado este medicamento un lugar preferente en el arsenal antituberculoso, a pesar de su conocida nocividad tóxica sobre el VIII par, expresión de la difusión a oído interno y bloqueo de la síntesis proteica a nivel de las células sensoriales, de modo similar al señalado para la viomicina y kanamicina.

Desde aquella fecha se ha ido conociendo mejor que, al lado de fenómenos tóxicos, desencadenaba fenómenos claros de hipersensibilidad alérgica, a la vez que otros en los que la diferencia entre la causa alérgica y la de intolerancia personal queda muy oculta, aun tras detenidas y especiales exploraciones.

La frecuencia de las reacciones por hipersensibilidad alérgica oscila entre un 5,9 por 100 para Aamont, un 7 por 100 para Miller y un 10 por 100 para Stephen, llegando algunos autores americanos a citar la cifra de 15 por 100 de frecuencia de fenómenos alérgicos entre las personas

que han contactado con la estreptomina (figura 1).

Por nuestra parte hemos revisado 400 enfermos, actualmente en tratamiento con estreptomina a dosis altas, por lesiones tuberculosas activas, y hemos encontrado casos de reacciones de índole clínica alérgica en 31, lo que nos da una cifra de 7,7 por 100, aunque debemos repetir que en algunos la ligazón a dicha patogenia no estaba clara.

Clásicamente se han descrito dos tipos de reacciones: precoces, o anafilácticas, y tardías.

Las precoces, en forma de exantemas, eritemas, urticarias, suelen aparecer entre el tercero y el décimo día de administración medicamentosa, para ceder a la semana y no reaparecer más. No suelen ser muy extensas, aunque Miller describió en 1953 un caso de dermatitis precoz extensa similar al señalado ocasionalmente por acción del salvarsán. Nosotros no hemos tenido más que un caso de este tipo, en el que la inyección de estreptomina se seguía rápidamente de eritema, sofocación, etcétera, que obligó a cambiar el plan terapéutico, además de dos casos de urticaria recidivante que cedieron a la medicación apropiada.

Las formas tardías observadas por nosotros han sido:

Picazón general en manos y pies, dos casos; acorchamiento de extremidades, cuatro casos; mareos con indemnidad del VIII par, cinco casos.

Estos tipos de molestias se daban ocasionalmente unidos en un mismo enfermo, generalmente en forma de picazón y mareos.

Como puede apreciarse, es muy difícil adscribir este tipo de molestias a fenómenos propiamente alérgicos, pudiendo estar en relación con alergia no anafiláctica, es decir, perteneciente a otros grupos de la conocida clasificación de Coombs, o estar en relación con fenómenos de idiosincrasia dependiente de deficiencias enzimáticas.

Recordemos que ya Baroni y Gramacio, en 1947, adscribían este tipo de molestias a fenomenología alérgica, pero desde entonces persiste la duda, por lo que nosotros los hemos citado siguiendo los criterios expuestos en el Simposio de Vauboyen de 1967, pero con todas las salvedades, pues creemos que al profundizar en los conocimientos enzimáticos se irán desglosando una serie de fenómenos, como ha ocurrido con la polineuritis ligada a la isoniazida, cuyo origen ha quedado claramente ligado al déficit de la acetil-transferasa.

Se ha invocado la aparición de leucopenias y eosinofilia como prueba de origen alérgico. En nuestra serie hemos apreciado aparición de marcada eosinofilia en un 5 por 100 de casos, pero dicha cifra aparecía con escasa variación en una serie de enfermos tuberculosos, en los que realizaban el tratamiento sin incidencia alguna, como expresión de un cambio en la reactividad alérgica tuberculínica por influjo de los tratamientos realizados.

En nuestra serie no hemos encontrado relación de la aparición de molestias con la edad o sexo del enfermo, así como tampoco con el tiempo de tratamiento, pues los primeros datos seguían la distribución de edades o de sexo similar al de la serie de donde procedían la mayor parte de casos, es decir, los 350 enfermos en curso de tratamiento en el Sanatorio de Enfermedades del Tórax de La Magdalena.

No hemos encontrado fenómenos reactivos ante tratamientos endovenosos por venoclisis en soluciones unidas a otros medicamentos achacables a la estreptomina, así como tampoco a las vías endobronquial o endorraquídea en una amplia y prolongada experiencia.

Por el contrario, hemos de señalar la

confirmación de haber encontrado reacciones alérgicas en el personal ayudante encargado de la administración de las inyecciones de estreptomina, es decir, entre las enfermeras. Esta dermatitis fue conocida hace ya muchos años, y en nuestra patria creemos que fue Partearroyo quien, en un trabajo aparecido en 1947, presentó los primeros casos.

Su frecuencia se admite entre 1,5 por 100, según el informe del Consejo de Farmacia de los Estados Unidos de América en 1946, y un 3 por 100, en estadísticas más modernas. Generalmente se presenta en forma de erupciones eccematosas en manos, conjuntiva y párpados, acompañados de edemas y gran picazón, que suelen aparecer progresivamente entre el tercero y el décimo día de manipulación del medicamento. Se admite también generalmente que, al lado de un origen local de la afectación en manos, hay que aceptar el papel desencadenante de los vapores del líquido de esterilización de las jeringuillas en la producción de las molestias oculares.

Revisando un total de sesenta enfermeras con las que hemos convivido durante estos últimos diez años en diversos centros antituberculosos, hemos observado los dos casos siguientes, lo que representa una frecuencia de 3,3 por 100:

Hermana P., de veinticuatro años de edad. En 1945, al medio año de comenzar a manipular estreptomina, comenzó con eccema en ambas manos, sobre todo dedos (pulpejos y parte lateral), que no cedieron al tratamiento ni al uso de guantes de goma. Dejó el trabajo de enfermera de sala del Sanatorio, logrando una rápida regresión de sus molestias. Desde entonces realiza otras actividades, pero la manipulación de medicamentos con estreptomina, así como las inyecciones de los mismos da origen a reacción pruriginosa, con edema, urticaria y eccema. Hay que hacer constar que, con anterioridad a su alergia estreptomínica y tras ella, presenta reacciones eccematosas ocasionales en codos, antebrazo y manos, que obligan a largos tratamientos.

Enfermera B. P. H., de diecinueve años de edad. Comienza a trabajar en el Sanatorio de la Magdalena en 1967, y en abril de 1968 (a los siete meses de trabajar

como enfermera de sala) comenzó a notar sensación de calor y edema de cara cuando entraba en el cuarto de curas. Al mes comenzó a presentar eccema en dedos, que se extendió a dorso, manos y antebrazo, no cediendo al tratamiento antihistamínico, antes bien, extendiéndose a cara y ojos. Tras dos meses de baja reanudó su trabajo de enfermera, evitando contactar con medicamento con estreptomycinina, pero aun así reaparecieron los eccemas, por lo que dejó el Sanatorio en noviembre de 1969. Nunca ha presentado reacción a los derivados y compuestos de penicilina, pero todavía no puede tocar estreptomycinina, cuyo contacto y administración hacen reaparecer sus molestias.

En todos nuestros casos, tanto en los claros como en los de etiología dudosa, no hemos visto diferencias entre los diversos compuestos o derivados de la estreptomycinina.

Con el fin de aclarar en lo posible el origen alérgico de las alteraciones observadas, hemos realizado en los 31 enfermos en los que hemos encontrado las molestias antes citadas algunas pruebas en busca de poder comprobar la existencia de reagentes cutáneos para la estreptomycinina.

Hemos practicado las siguientes pruebas:

1. Prueba del parche, con solución al 1 por 100, con resultado negativo total hasta para un enfermo asmático sensibilizado a diversos clinoalérgenos y la enfermera antes citada como sensibilizada por las manipulaciones con el medicamento.

2. Test de enriquecimiento en eosinófilos de la sangre periférica obtenida en las cercanías de una cutirreacción con estreptomycinina al 10 por 100, con resultado negativo.

3. Test de la ventana cutánea de Seinfeld y McCombs, con resultado muy poco claro.

4. Inyecciones intradérmicas con soluciones diversas, con resultados negativos.

En síntesis, debemos insistir en la falta de paralelismo entre los datos clínicos y los obtenidos mediante una exploración pobre en medios en enfermos con molestias de causa dudosa. Además, hemos de señalar que no nos hemos referido aún a dos tipos de molestias observadas, como son la exis-

tencia de parestesias faciales y de fiebre por la dificultad en muchos casos de separarlas del cuadro clínico.

En relación con la fiebre hemos recogido tres casos en nuestra experiencia de muchos años, en los que en el tratamiento de formas tuberculosas mínimas quedaron febrículas mantenidas tras la mejoría clínica, radiológica y de laboratorio, que sólo cedieron al dejar el tratamiento estreptomycinico. Hay que hacer constar que entre estos tres casos, se encontraban dos que podían caer dentro del síndrome endocrinológico del A. B. D. (adiposis, basedow, disternia), ya que, varios años después de la curación de sus cuadros específicos, los enfermos respondían con febrícula mantenida y prolongada ante cualquier incidencia gripal o de cualquier otro origen.

Los demás medicamentos administrados exclusiva o fundamentalmente por vía inyectable y cuya importancia alérgica es mucho menor son:

*B)* La viomicina, obtenida en 1951 del *Streptomyces puniceus*. Su uso es mucho más limitado que el de la estreptomycinina por su gran toxicidad sobre el VIII par y sobre riñón. Esta acción queda frenada por la utilización a días alternos o hasta dos días por semana y evitando pasar de los 90 gramos.

Con ella se han descrito casos de reacciones urticáricas mínimas o generalizadas y de rápida resolución con antihistamínicos, no obligando nunca a dejar el tratamiento, así como en otras erupciones. Nosotros hemos revisado 100 casos sometidos a un tratamiento con viomicina de más de 30 gramos instaurado en casos de mala tolerancia a la estreptomycinina, resistencia a la misma o por motivos diversos, sin haber visto más que un solo caso de reacción, con molestias oculares que han cedido con antihistamínicos, y que apareció a partir de 30 gramos y algún "rash" a los dos o tres meses de iniciado el tratamiento.

Sin embargo, hemos comprobado un caso de agresión renal, cuya acción tóxica no estaba clara, ya que el funcionalismo del riñón empeoraba o mejoraba sin dejar el tratamiento con viomicina, al que se aferraba el enfermo de modo desesperado para tratar su tuberculosis ulcerosa con empiema secundario.

C) La capreomicina, aislada por Herr y colaboradores en el Laboratorio Lilly, ha adquirido carta de naturaleza en la farmacopea antituberculosa desde 1962, por los trabajos originales de Milles y colaboradores en el Veterans Hospital. Aunque forma parte de los medicamentos de reemplazo, actualmente su uso se ha incrementado al unirse al etambutol y rifampicina, en un intento de modificación del rígido esquema ternario.

Su toxicidad recae también sobre el VIII par, aunque con menor intensidad, utilizándose a dosis de un gramo diario hasta los dos meses y después en días alternos.

Donomae, en una encuesta sobre su acción hiperérgica en relación con el Comité Japonés de Quimioterapia de la Tuberculosis, señalaba, en 1956, una incidencia de "rashes" cutáneos y fiebre en un 9 por 100. Por nuestra parte hemos revisado 33 enfermos, objeto de un trabajo con "menores" aparecido en 1966, aparte de otros 18 casos posteriores, no comprobando alteración alguna, lo que quizá se explique por su pequeña importancia y difícil adjudicación a ella en casos de aparecer en enfermos sometidos a copiosa polifarmacia. Sin embargo, sí hemos visto en ciertos casos la aparición de una gran eosinofilia, alcanzando la cifra de 18 por 100, y que ha cedido lentamente hasta su normalización, aun sin dejar el tratamiento con capreomicina.

D) La kanamicina apenas la usamos en la vida sanatorial, por su gran toxicidad sobre el VIII par y sobre el parénquima renal. Descubierta en 1955 por el japonés Umewaza, se viene utilizando, pero a dosis de un gramo cada dos o tres días, sobre todo en tratamientos cortos o intrapleurales. Donomae describió, en 1963, algunos casos de exantemas mínimos que cursan con eosinofilia y ceden al dejar su aplicación.

### III

Nos referiremos ahora a los fenómenos alérgicos relacionados con la medicación antituberculosa administrada fundamentalmente por vía oral, en la que ocupan todavía un lugar preferente el PAS y la hidrazida del ácido isonicotínico, en orden de

importancia fenomenológica, aunque, con frecuencia, menor a la indicada para la estreptomina.

A) Las sales del ácido para-amino-salicílico fueron incorporadas a la medicación antituberculosa tras su descubrimiento por Lehmann (1946), poco tiempo después de aparecer la estreptomina, por su acción antimetabólica unida a su semejanza química con el ácido para-amino-benzoico. Poco tiempo después de la incorporación al arsenal terapéutico de la isoniazida, se comprobó el gran valor del PAS para frenar la aparición de la isoniacin-resistencia, constituyéndose en 1955 el plan de tratamiento ternario de la tuberculosis, de todos conocido y que desde hace un par de años está sometido a crítica y corrección.

Sus altas dosis, entre 12 y 14 gramos, y en ocasiones hasta 24 gramos diarios, dan lugar a muy frecuentes fenómenos de intolerancia digestiva (alrededor del 15 por 100 de casos), lo que, sin embargo, no se acompaña de signos tóxicos y de escasos fenómenos de reacción alérgica, de poca gravedad.

Las cifras citadas por la bibliografía mundial de aparición de reacciones alérgicas le hacen ocupar el segundo lugar tras la estreptomina, ya que oscilan entre un 2 a 3 por 100 para Matsaniotis, un 4,5 por 100 para Aamont y un 8,8 por 100 para Stephen. Se cree que la composición química hace posible fenómenos de sensibilidad cruzada para otros derivados "para" (figura 2).

Las reacciones anafilácticas suelen aparecer entre los diez a veinte días de tratamiento, aunque Harvey describió un caso de accidente gravísimo tras la administración, al parecer inicial, de gramo y medio de PAS.

Los casos de reacción lenta suelen aparecer alrededor de los ciento cincuenta días de tratamiento, en forma muy variada, predominando la tos coqueluchoidea (por edemas subglóticos), agranulocitosis, trombopenias, formas similares a la mononucleosis infecciosa, etcétera, cuyo origen alérgico no está totalmente demostrado, a pesar de los trabajos de Harvey, Canmeyer, Matsaniotis, Mathow, etcétera.

Las reacciones cutáneas más señaladas han sido en forma de dermatitis secas, pruriginosas o brotes maculopapulares mí-

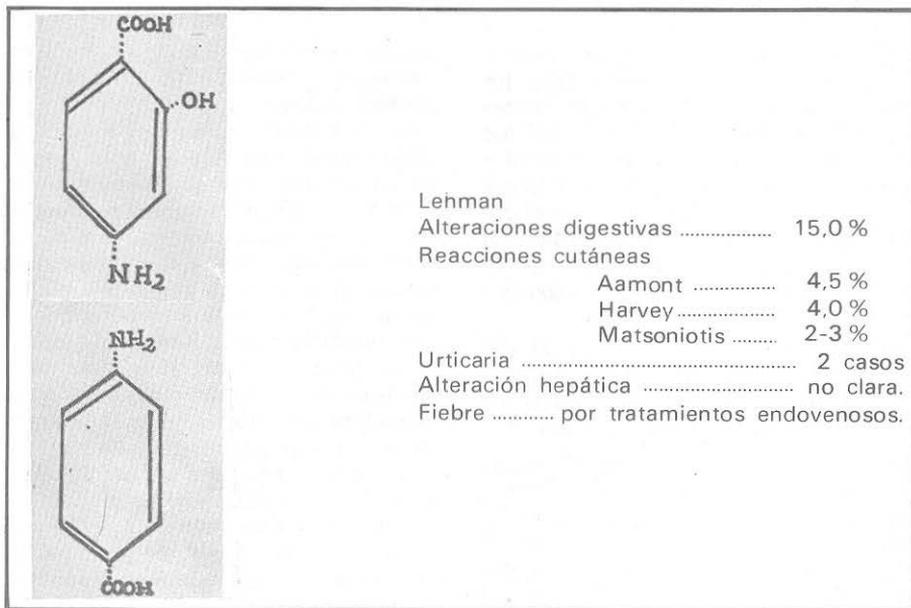


Figura 2.

nimos, con buena respuesta clínica a los antihistamínicos, y que a veces determinan aparición de lagrimeo o picazón ocular. En nuestra serie completa de todos los enfermos revisados, y descritos en otros trabajos previos citados en la nota bibliográfica, no hemos encontrado más que dos casos de urticaria mínima, que cedía al dejar el PAS, para reaparecer al reanudar el tratamiento. También hemos apreciado accidentes cutáneos mínimos, sin valoración estadística.

El accidente más frecuente observado en nuestra serie en relación con el PAS ha sido la afectación hepática, exteriorizada mediante las pruebas de laboratorio y por la aparición de síndrome icterico. Esto lo hemos observado en alrededor de un 10 por 100 de enfermos sometidos a tratamiento triple, con una mayor frecuencia en el medio sanatorial, pero sin clara relación a fenómenos de viriasis transmitidas por las jeringuillas, así como tampoco en clara relación con el PAS, excepto en algunos pocos casos, en los que, tras la mejoría clínica, la reanudación de tratamiento con PAS sin isoniazida iba seguida de reaparición de la elevación de transaminasas.

Aun en estos casos, la separación entre intolerancia y reacción alérgica se hace difícil, según la bibliografía consultada. Re-

cientemente, Legger cita el hecho de que, en estudios de grandes series de enfermos tuberculosos con tratamiento triple, presentan elevación de la cifra de transaminasas en un 8 por 100, mientras que en los sensibilizados al PAS encuentra cifras de 40 por 100, y en ellos dichas cifras se reducen lentamente, aun a pesar de proseguir el tratamiento con PAS; lo que habla más en favor de un origen alérgico de la alteración hepática que de un efecto tóxico o de intolerancia propia.

La vía intravenosa mediante venoclisis ha alcanzado carta de naturaleza en nuestros servicios asistenciales, bien en forma de infusión de PAS aislado, bien en forma del llamado pasiesco por la escuela catalana, es decir, mediante la adición al preparado comercial de PAS endovenoso de 600 miligramos de isoniazida, un gramo de estreptomocina, un gramo de vitamina C, 100 miligramos de vitamina B<sub>1</sub>, 50 miligramos de vitamina B<sub>6</sub>, 250 gammas de vitamina B<sub>12</sub> y cifras variables de prednósina. Por este tratamiento hemos apreciado una cifra grande de fenómenos reactivos en forma de elevación febril, lo que indica su relación con pirógenos en su mayor parte. Pero es interesante reseñar que en muchos casos han cedido mediante la adición de antihis-

tamínicos, además de ser lo normal que aparezcan o bien al inicio del tratamiento, o al fin de la segunda semana, y con mayor frecuencia, en aquellos enfermos que peor tolerancia presentaban a la administración oral. Veran describió un caso de grave reacción anafiláctica tras la infusión, pudiendo demostrar la existencia de anticuerpos circulantes, no indicando mediante qué procedimiento.

También hemos comprobado la buena tolerancia y desaparición de los signos de ictericia en 10 casos en los que dicho signo ha ido desapareciendo, a pesar de proseguir el tratamiento con PAS endovenoso.

Por el contrario, describimos en 1951 la existencia de una clara acción frenadora de la tuberculin-reacción en el PAS y la estreptomocina, tanto inyectando dichos medicamentos en las cercanías del lugar de la inyección de la solución de P.P.D., y comparándola con inyección de suero salino, como practicando la reacción tuberculínica tras unos días de medicación previa, según pauta allí indicada. Según nuestros resultados, la estreptomocina frenaba la reacción tuberculínica en un 66 por 100 de casos, y el PAS, alrededor del 50 por 100.

Finalmente señalaremos que Farrerons (figura 3) y otros preconizaban en 1962 el

empleo del PAS para realizar una prueba que sirviera para diagnosticar la existencia de sensibilidad alérgica al grupo "para". Consistía en la práctica de una reacción diazoica en el suero de los enfermos en ayunas, y diez, veinte y treinta minutos tras la administración de gramo y medio de PAS por vía oral, lo que permitía la obtención de curvas de retención de PAS. Según los datos allí consignados, los enfermos sensibilizados al grupo "para" presentaban una retención de PAS por encima de 10 a 15 miligramos por 100, mientras que dichas cifras eran mucho más bajas para los no sensibilizados.

En resumen, podemos concluir que las reacciones alérgicas ante el PAS son menores que para la estreptomocina, teniendo a la vez mucha menor importancia.

B) Los derivados de la hidrazida del ácido isonicotínico siguen ocupando, desde su incorporación al arsenal terapéutico antituberculoso en 1952, un lugar de excepción no sólo por sustituir la parte menos variable del esquema ternario más utilizado, sino por formar parte de unas pautas ternarias o cuaternarias con las drogas más modernas y recomendarse su administración en casos con persistencia de cultivo con cepas hidrazín-resistentes, por el hecho de la menor virulencia de dichas cepas.

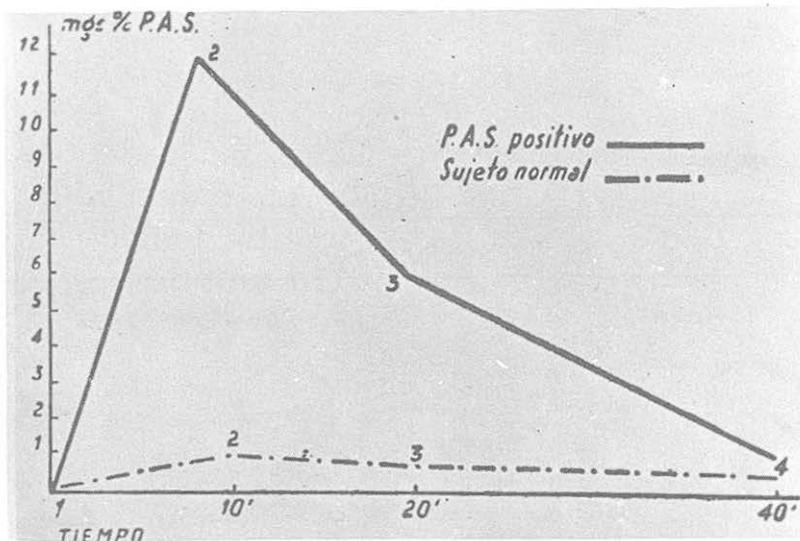


Figura 3.

Las complicaciones por reacciones alérgicas son mínimas (figura 4). Para Aamont sólo aparecen en un 0,9 por 100 de casos en forma de urticaria, rinitis, bien a la iniciación del tratamiento o, más frecuentemente, alrededor de las cuatro semanas de iniciado éste, habiéndose señalado alergia cruzada a la hiponiazida. Estas alteraciones cutáneas son de tan escasa importancia clínica que nos han pasado inadvertidas en los casos sometidos a encuesta.

Muy recientemente se ha señalado una acción frenadora de la producción de histaminasa ligada a la isoniazida, lo que explicaría el mecanismo de producción de las molestias señaladas por Aamont.

Sin embargo, debemos insistir en dos tipos de alteraciones cuyas fronteras entre tóxico y alérgico son de difícil deslinde, como son las hepatitis y las acroparestesias.

Hemos observado en varios casos, entre 40 hepatitis, que la adición de isoniazida al esquema terapéutico tras su curación ha motivado recidivas clínicas y de laboratorio. En general se trataba de enfermos que cursaban con gran elevación de transaminasas, pero sin ningún dato especial aun para la punción-biopsia.

Entre los enfermos que han tomado iso-

niazida a dosis corrientes durante más de un año hemos observado, en alrededor de un 25 por 100, la existencia de acroparestesias, sobre todo en manos y en pantorrillas, con normalidad oscilométrica y rebeldía a la medicación utilizada. Su aparición es más frecuente entre la edad de cincuenta a sesenta años. En muchos casos existen antecedentes de etilismo. Tras el abandono del tratamiento suele aparecer una mejoría a partir del mes o mes y medio, no dejando otras secuelas que parestesias mínimas al frío y, en dos casos, síndrome neurítico, peroneo y radial.

La trivialidad de los accidentes alérgicos no nos ha obligado nunca a variar las pautas de tratamiento ni acudir a técnicas de desensibilización específica.

Estas reacciones, cuyo origen alérgico o tóxico no estaba claro, parecen ligadas a fenómenos de intolerancia personal, según estudios más modernos. Evans y Clarke (figura 5) estudiaron la inactivación de la isoniazida por el mecanismo de acetilación por unión de la isoniazida al acetil-coenzima A, y el estudio de los niveles hemáticos alcanzados en sangre a las seis horas de digestión de 10 miligramos por kilogramo de peso de isoniazidas. Con esta técnica observaron que la dispersión de los resul-

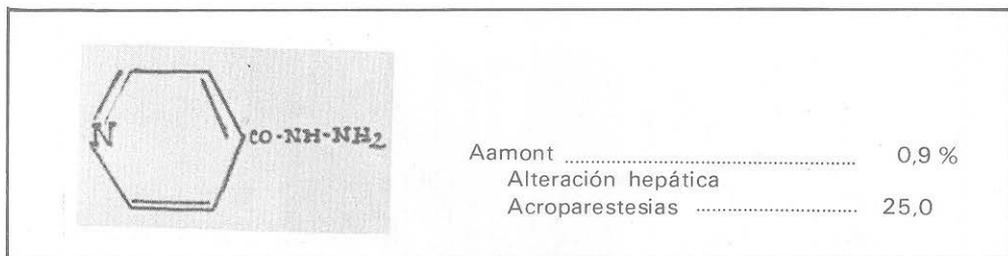


Figura 4.

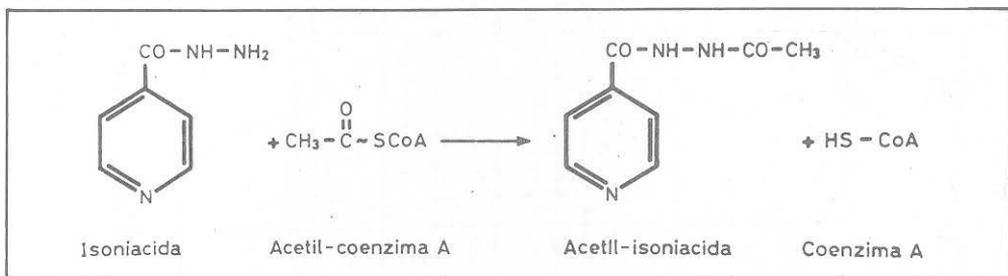


Figura 5.

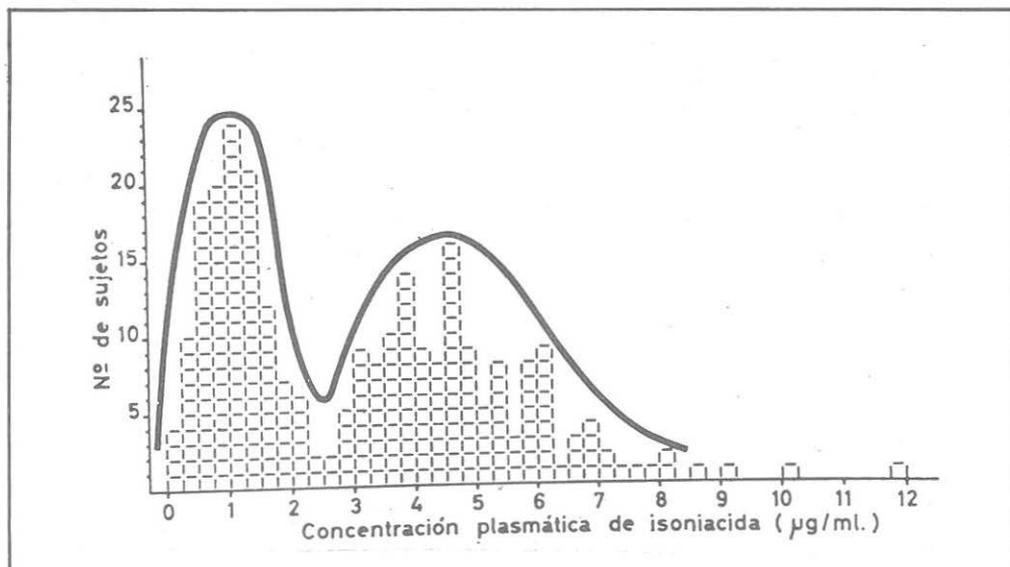


Figura 6.

tados obtenidos formaba una curva bimodal (figura 6), lo que indica la existencia de dos tipos de inactivación de la isoniazida, ligados a factores personales, que, según Evans y Clarke, transmitían en forma de gen dominante el factor de inactivación rápida. Davatta encontró que las molestias de tipo polineurítico aparecían en un 25 por 100 de los inactivadores lentos, mientras que sólo se presentaban en un 3 por 100 de inactivadores rápidos de la misma.

Modernamente se ha visto que esta afectación polineurítica, así como la hepática, se presentan más concretamente en enfermos con déficit del nivel enzimático de la acetil-transferasa.

C) La etioniamida, de amplio uso como "droga de reemplazo o menor" durante la década de los años sesenta, a dosis de 500 miligramos por vía oral y dosis igual por supositorio cada día, daba lugar, como es universalmente conocido, a un tipo especial de molestia digestiva en la mitad de los casos, en forma de pesadez gástrica, náuseas, inapetencia, vómitos, etcétera, que solían aparecer al segundo día del tratamiento y, después de unos días o semanas, tendían a disminuir hasta lograr una buena tolerancia en alrededor de 90 por 100 de casos. La causa de esta molestia no es bien conocida todavía.

Las reacciones alérgicas propiamente di-

chas fueron descritas por Carey en 1965, así como por Brouet y Vogd, en forma de urticaria generalizada, fotodesmitis y, sobre todo, acné, con una frecuencia para el último autor de un 50 por 100 y en relación con carencias de vitaminas P.P., por la acción sustitutiva de la etioniamida, cuyo parentesco químico es innegable (figura 7).

En nuestros casos hemos apreciado una pelagra en enferma de veinticinco años, en quien no desapareció el síndrome hasta el abandono del tratamiento, a pesar de la administración de vitaminas, y siete casos de acné en frente, tórax, espalda, siempre en personas jóvenes, de los que solamente uno era varón.

Al lado de síndromes ictericos por intolerancia, que, según Chambotte, Clarke y Philips, aparecen en un 3 a 4 por 100, insiste Carey en la posibilidad de la existencia de casos de ictericia en relación con acción alérgica citolítica, con presentación clínica en forma de ictericia unida a "rash" cutáneo, dolores articulares y eosinofilia.

Con el reemplazo de la etioniamida por la protoniamida, tanto la intolerancia digestiva como la afectación hepática se hacen mínimas, y en 40 casos estudiados por nosotros no hemos encontrado dato positivo alguno.

D) El etambutol, cuya acción tóxica en forma de neuritis retrobulbar es conocida

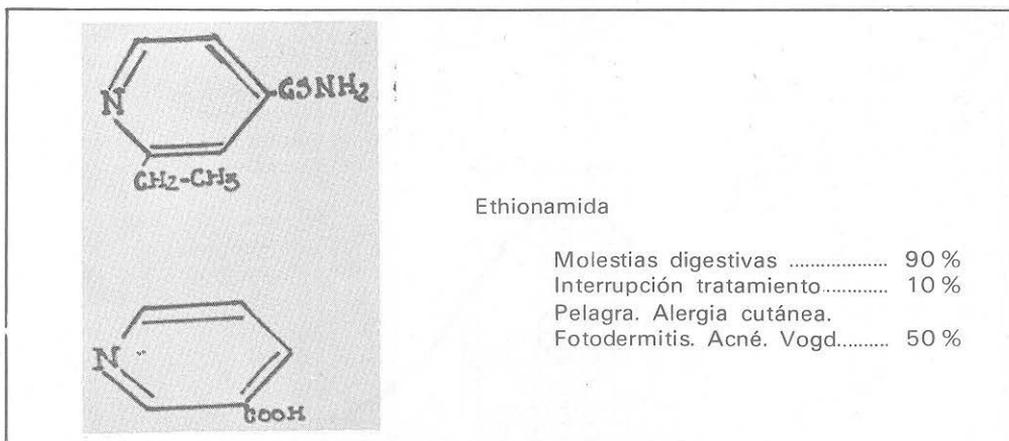


Figura 7.

desde 1961, se ha unido a la terapéutica antituberculosa desde hace unos cuatro años al emplearse la forma levógira y no pasar de dosis diarias de 25 miligramos por kilo de peso, con lo que se ha eliminado prácticamente su toxicidad, siendo también nula su acción alergizante, aunque se han descrito algunos casos de hepatitis de origen dudoso.

La aplicación local de su forma medicamentosa inyectable nos ha dado un caso de dermatitis secretante en las cercanías del orificio de una cavernostomía anterior, a los dieciséis días de haber iniciado la terapéutica, sin síntomas cutáneos previos.

La cicloserina (figura 8), antibiótico ex-

traído del *Streptomyces garyphalus*, da lugar a fenómenos tóxicos aun a dosis de 500 a 750 miligramos diarios, en relación con carencia de piridoxina en forma de excitación cortical, pues no se han descrito casos de sensibilidad alérgica alguna.

Los derivados de la di-isometil-oxi-tio-carbanilida (isoxil, datanil), derivados de la tiosemicarbazona o TB-1, a dosis de seis gramos, solamente originan algunas molestias digestivas vagas. Desde el punto de vista alérgico, hemos confirmado la existencia de pequeños "rashes" epidérmicos de muy escasa trascendencia.

Ante el uso de la pirazinamida (figura 8) se han descrito reacciones cutáneas varia-

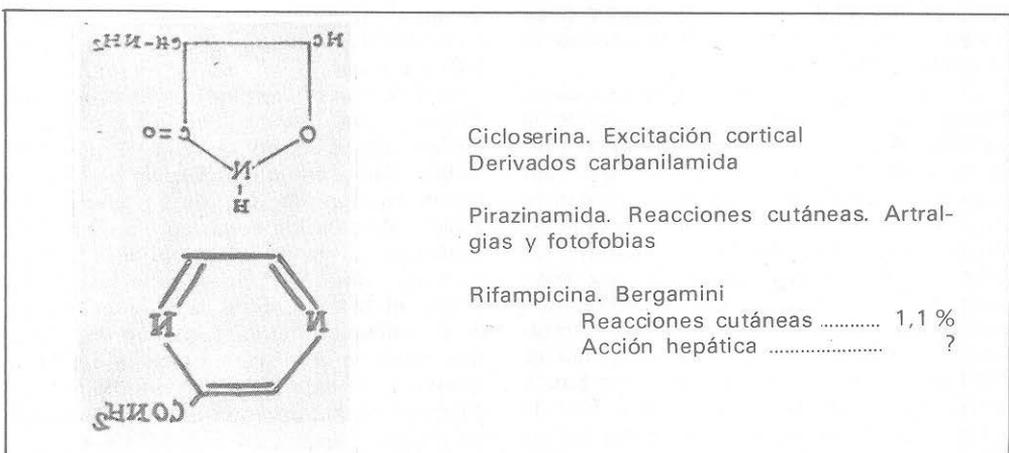


Figura 8.

bles, artralgias reactivas y fotofobia, pero con tan escasa frecuencia que en nuestros 118 casos solamente hemos visto un caso con dicho tipo de molestia. Spencer describió en 1953 un caso de atrofia mortal de hígado.

El último medicamento unido a la terapéutica antituberculosa ha sido la rifampicina, derivado de la rifamicina V. S. de uso local o inyectable. Con esta última en utilización endobronquial, inyectable e intrapleural, no hemos observado en nuestros casos reacción alguna.

La rifampicina en dosis oral de 600 mg. diarios ha dado lugar a algunas reacciones cutáneas mínimas, que para Bergamini (figura 8) se presentan con una frecuencia de 1,1 por 100 de casos.

La afectación hepática aparece con cierta frecuencia, con elevación de las tasas de bilirrubina, y su origen alérgico es indiscutible para Fowst, basándose en el hecho de que la rifampicina es desacetilada en el parénquima hepático, al revés de lo que ocurre a la mayor parte de los medicamentos.

En nuestros 27 casos estudiados actualmente no hemos apreciado incidencia alguna, sino, por el contrario, en un par de casos hemos visto disminuir las tasas de bilirrubina a lo largo del tratamiento, que ya las tenían elevadas con anterioridad.

No hemos visto caso alguno de trombocitopenia, de origen desconocido, sobre la que se ha insistido en estadísticas italianas.

Toda la anterior exposición y análisis de cada medicamento utilizado en el tratamiento de las diversas formas de la tuberculosis nos lleva al convencimiento de lo dicho inicialmente, es decir, de los cuatro puntos con que hemos comenzado la intervención, en relación con la escasa frecuencia e importancia de los accidentes alérgicos y con la dificultad de diferenciarlos con otros fenómenos de hipersensibilidad individual o de toxicidad o de idiosincrasia

## RESUMEN

Se estudian las reacciones de hipersensibilidad alérgica, así como las de causa dudosa observada en una revisión de 400

casos, con diversas pautas de tratamientos de sus lesiones tuberculosas pleuro-pulmonares, añadiendo a esta estadística los datos obtenidos en otros trabajos previos sobre diversos medios terapéuticos en este Sanatorio de Enfermedades del Tórax de La Magdalena.

Se encontraron fenómenos alérgicos en un 5 por 100 de casos, con dificultad para adscribirlos a un tratamiento y a una medicación aislada en muchas ocasiones. Los más importantes se observaron en relación con la estreptomycina y PAS y, con menor frecuencia, en relación con la isoniazida, etionamida y capreomicina, haciéndose comentarios con lo descrito en la bibliografía consultada.

## SUMMARY

Allergical hypersensitivity reactions, an the questionable ones, are studied in a review on 400 cases, with differentes types of pleural and of high tuberculosis lesions and treatment, adding to this statistic the data published in other former works, about various therapeutical aggents, in the "Sanatorio de Enfermedades del Tórax de La Magdalena".

Allergical phenomenon were found in 5% of the cases, with difficulties to give them a treatment and often to a single medication. The most important were produced by Streptomycin and PAS and, less often to Isoniazid, Ethionamide and Capreomycin, commenting the reported and the consulted bibliography.

## BIBLIOGRAFIA

- Alvarez, E., y Guallar, J.:** "Alteraciones digestivas en enfermos tuberculosos sanatoriales". *Med. Esp.*, t. LV, número II (1966).
- Bergamini, N.; Ferrario, A., y Fowst, C.:** "Consideraciones sobre el empleo de la rifampicina en la tuberculosis y sobre la tolerancia en el conjunto de casos". *Rv. de Tub. et de Pneum.*, 33 bis, 295 (1967).
- Domínguez Lázaro, A. R.:** "Alergia a medicamentos". *Arch. de Bron.*, VII, 2 (1971).
- Donomae, I.:** "Tratamiento de la tuberculosis con la kanamicina". *Gac. Med. Esp.*, 36, 174 (1963).

- Donomae, I.:** "Capreomicina en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar". Informe del Comité Japonés de Investigación sobre la Quimioterapia de la Tuberculosis. 1966.
- Farrerons-Co, F. J., y Casablanca, A.:** "Nuevo método diagnóstico en alergia a drogas y medicamentos". *Med. Cin.*, XX, XXXVIII, 4, 302 (1962).
- Fandos Alnela, E., y Guallar Segarra, J.:** *Resultados obtenidos con el etambutol en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en medio sanatorial*. Ediciones Didan, 1968.
- Guallar Segarra, J., y Hueso Julián, E.:** "Tratamiento alternante (pasiesco-menores) en la tuberculosis pulmonar". *Enf. del Tórax*, XVII, 66 (1968).
- Guallar Segarra, J., y Roldán Salinas, H.:** "Acción frenadora del PAS y estreptomycinina sobre la reacción tuberculínica". *Med. Esp.*, 148, VII (1951).
- Harvey, W.:** "Hipersensibilidad al PAS". *Am. Rev. Resp. Dis.*, vol. 77, 496.
- Laporte, J.; Salva, J. A.; Cuenca, E., y Bartolomé, M.:** *Patología farmacológica*. Ed. Esteve, 1964.
- Legger, H., y Valery-Radot, C.:** "La alergia a los antibióticos antituberculosos". *Bull. d'Act. Ther.*, XXII, 35, 817 (1967).
- Mathov, E.:** *Alergia a drogas*. Ed. Paidós, Buenos Aires.
- Navarro Gutiérrez; Ayerve Valdés; Gimeno de la Peña; Fernández Vázquez; Abradelo Benito; Montoro Cañada; Sánchez Revilla; Viñuelas Núñez, y Pérez Sánchez:** "Las llamadas "drogas menores", en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar". *Enf. del Tórax*, XVI, 62 (1967).
- Nayain, R.; Bagg, A.; Naganna, K., y Maturhat, S.:** "Influencia de la isoniazida sobre la alergia tuberculínica adquirida y sobre la desencadenada por vacunación con B.C.G.". *Bull. O.M.S.*, 44, 1, 53 (1970).
- Partearroyo, F. de R.; Rodríguez Bethencourt, y Bernardo de Quirós, E. P.:** "La estreptomycinina en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar". *Rev. Esp. de Tub.*, XVIII, 168 (1949).
- Sánchez Cuenca, J. M.; Basomba, J., y Bágüena, J.:** *Antibióticos y alergia. Estudio estadístico*. Ediciones Beecham vol. III, 365 (1970).
- Segundo Symposium de Vauboyen:** "Hypohistamina y alergia a los antibióticos antituberculosos. Discusión". *Bull. d'Act. Ther.*, 35, 886 (1967).
- Vogd, A., y Mounay, M.:** "Tratamiento con la etionamida". *Rev. de la Tub.*, 25, IV, 411 (1964).
- Zapatero, J.; García Moreno, J.; Calderón Montero, J.; Monturiol, J., y García Valenciano, J.:** "La viomicina en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar". *Rev. Esp. de la Tub.*, XXIV, 238 (1955).