





Xabier Larrea Urtaran¹
Anna Dordà Benito¹
Laura Gratacós Santanach¹ 
Elisabet Nogué Pujadas¹ 
Raquel Aguilar Salmeron¹ 
Xavier Salgado Serrano² 

Paciente con alergia a medicamentos antituberculosos de primera línea

¹Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Doctor Josep Trueta de Girona, España.

²Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Doctor Josep Trueta de Girona, España.

Article history

Received: 27 November 2023; Revision Requested: 2 February 2024; Revision Received: 2 February 2024;
Accepted: 6 February 2024; Published: 23 February 2024

Estimado editor:

La tuberculosis es una de las enfermedades infecciosas con mayor mortalidad mundial, aproximadamente 1,6 millones de personas al año, con una incidencia en el 2022 de 10,6 millones [1]. En España, en 2021 se notificaron 7,61 casos nuevos por cada 100.000 habitantes [2].

El tratamiento de primera línea es una combinación de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol en una fase intensiva de dos meses de duración, seguido de una fase de continuación de entre 4 y 10 meses con isoniazida y rifampicina [3].

En el caso de bacterias resistentes, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica los fármacos en tres grupos estableciendo preferencias de utilización según la efectividad y seguridad (Tabla 1) [4].

Otro motivo de utilización de fármacos de segunda línea es la presencia de alergias a medicamentos (AM). Las AMs suponen el 15% de las reacciones adversas a medicamentos. Para diagnosticarlas, se suelen realizar pruebas cutáneas, como parches cutáneos, *prick test* (PT) y pruebas intradérmicas (PI), así como test de provocación (TDP) [5].

Presentamos el caso de una mujer de 60 años diagnosticada de reactivación de tuberculosis pulmonar que presentó alergia en forma de *rash* cutáneo al iniciar tratamiento con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. La paciente ingresa de forma programada para la reintroducción de los antituberculosos de manera progresiva (cada 72 horas).

La paciente presentaba alergia a ceftriaxona y levofloxacino. Como antecedentes patológicos presentaba enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema pulmonar y tuberculosis pulmonar tratada en 2014.

Presentaba tos con expectoración mucopurulenta y disnea a esfuerzos basales con fiebre ocasional en los últimos dos meses. En la exploración física se observó roncus y espiración alargada a la auscultación respiratoria, hepatalgia y probable hepatomegalia.

Se realizaron tres cultivos de esputo siendo positivos por *Mycobacterium tuberculosis* sensible a rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol. En la radiografía de tórax se observó una lesión cavitada en lóbulo superior derecho.

Debido a su historial de AM se planifica como pauta: etambutol 25 mg/kg/24h + pirazinamida 25 mg/kg/24h + linezolid 600 mg/12h por 15 días y posteriormente 600 mg/24 h + clofazimina 100 mg/24h + delamanid 100 mg/12h.

El día 0, se inició tratamiento con pirazinamida sin presentar ningún tipo de alergia. Posteriormente, el día +3 se ini-

Tabla 1 Grupos de fármacos recomendados para uso en tuberculosis multiresistentes y esquema de tratamiento.

Grupo	Fármacos
Grupo A (incluir los tres fármacos)	Levofloxacino o moxifloxacino Linezolid Bedaquilina
Grupo B (añadir uno o dos fármacos)	Clofazimina Cicloserina o terizidona
Grupo C (añadir para completar la pauta y cuando no se pueden utilizar fármacos de los grupos A y B).	Etambutol Delamanid Pirazinamida Imipenem-cilastatina o Meropenem Amikacina Etionamida o protionamida Ácido p-aminosalicílico

Correspondencia:
Xabier Larrea Urtaran
Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Doctor Josep Trueta de Girona, España.
Avinguda de França, S/N
17007, Girona
E-mail: xabilarre@gmail.com

Tabla 2 Pruebas de alergias realizadas.

Fármaco	PT	PI1	PI2	Resultado
Isoniazida	60 mg/mL	0,6 mg/mL	6 mg/mL	Positiva PI1
Rifampicina	60 mg/mL	0,06 mg/mL	6 mg/mL	Positiva PT
Pirazinamida	250 mg	-	-	Negativo
Etambutol	100 mg/mL	0,1 mg/ml	1 mg/ml	Negativo
Levofloxacino	5 mg/mL	-	-	Positivo PT
Ciprofloxacino	1 mg/mL	0,02 mg/mL	-	Negativo

PT: prick test; PI1: prueba intradérmica 1; PI2: prueba intradérmica 2

ció el etambutol. El día +4 presentó un cuadro clínico asociado a una posible reacción alérgica (dificultad respiratoria, que se auto limitó persistiendo un leve *rash* eritematoso urticariforme en tronco superior). Se suspendió la administración de etambutol y se valoró realizar pruebas de alergias correspondientes antes de reintroducir el tratamiento.

En el laboratorio de farmacotecnia se fabricaron las pruebas de alergia consensuadas con el servicio de alergología (Tabla 2) [6], siguiendo las guías de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria [7].

Se confirmó alergia a isoniazida, rifampicina y levofloxacino. Debido a la posible alergia presentada por la paciente a etambutol, éste se sustituyó por amikacina.

El día +7 se introdujo clofazimina, el día +10 delamanid, el día +13 linezolid y el día +15 amikacina, sin incidencias. El día +25 la paciente fue dada de alta con tratamiento antituberculoso domiciliario.

Recibió tratamiento durante 12 meses. Durante los dos primeros recibió cinco fármacos (amikacina, clofazimina, delamanid, pirazinamida y linezolid) y en los 10 meses posteriores siguió el mismo tratamiento con excepción de la amikacina.

Al finalizar el tratamiento, se realizaron tres cultivos de esputo siendo negativos y radiografía de tórax que mostró la resolución de las lesiones.

Respecto a la seguridad del tratamiento, presentó erupciones cutáneas (que se controlaron con antihistamínicos y corticoides), pigmentación de la piel y polineuropatía.

La confirmación de las AMs nos permite definir el tratamiento farmacológico con mayor seguridad.

En la literatura hay casos descritos de AM a antituberculosos, pero no se dispone de consenso en cuanto al abordaje a seguir. Por ello, en nuestro caso, se utilizó un esquema de tratamiento recomendado para *M. tuberculosis* multiresistente aunque fuese una bacteria sensible, siguiendo las recomendaciones de la OMS y guías clínicas [4,8,9].

Una de las limitaciones del caso fue que no se pudo confirmar la alergia a etambutol, ya que las pruebas cutáneas no presentan un 100% de sensibilidad o especificidad. El método

definitivo para establecer si un paciente puede tolerar un medicamento es el TDP [10]. A la paciente no se le realizó ya que estaba en tratamiento con otros cinco fármacos bien tolerados.

Durante el tratamiento ambulatorio, la paciente presentó reacciones dermatológicas que fueron controlados con anti-histamínicos y corticoides. El tratamiento se mantuvo valorando beneficio riesgo dada la buena tolerancia de estos fármacos durante el ingreso.

En conclusión, las AMs suponen un problema de seguridad y condicionan el tratamiento a seguir. La utilización de pruebas diagnósticas a AM ayuda a establecer el tratamiento antituberculoso efectivo siguiendo las recomendaciones de la OMS, y de forma segura en un caso complejo de una paciente con varias alergias a antituberculosos de primera línea.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Geneva: WHO; 2022 [citado 04 de septiembre de 2023]. Available at:<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
2. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2021. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología; 2023 [citado 04 de septiembre de 2023]. Available at:https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Tuberculosis/RENAVE_informe_Vigilancia%20TB_%202021.pdf
3. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. Lancet. 2019;393(10181):1642-1656. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30308-3
4. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: WHO; 2019. [citado 04 de septiembre de 2023]. Available at:<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
5. Ramos B, Feal B, García M. Pruebas de alergia y desensibilizaciones. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2021 [citado 04 de septiembre de 2023]. Available at:https://gruposdetrabaja.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_2021-02_VOL9.pdf
6. Lobera T, Padial MA, Guerrero MA, Audicana MT, García JL. Concentraciones de principios activos y excipientes empleados para la realización de pruebas cutáneas y epicutáneas. En: Dávila JJ. Coordinador. Tratado de Alergología Tomo II. Madrid: Ergon; 2016.

7. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014 [citado 04 de septiembre de 2023]. Available at: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Guia-BPP3.pdf>
8. Caminero JA, Cayla JA, García-García JM, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Diagnosis and Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(9):501-509. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.02.006.
9. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(10):e93-e142. DOI: 10.1164/rccm.201909-1874ST.
10. Audicana MT, Ortega N, Lobera T, Blanca-López N, De la Parte B, García I, et al; Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology (Drug Allergy Committee). Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology (SEAIC) Vision of Drug Provocation Tests. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(5):385-403. DOI: 10.18176/jiaci.0681.