

Reacciones adversas cutáneas a fármacos antituberculosos

Cutaneous adverse reactions to antituberculosis drugs

María A. Yengle¹

RESUMEN

La tuberculosis se considera un problema de salud pública para la que existen opciones de regímenes terapéuticos que buscan controlar su diseminación y reducir la emergencia de resistencia al tratamiento. Desafortunadamente el hecho de seguir un régimen terapéutico con múltiples fármacos y por largos periodos se asocia a un incremento en la incidencia de reacciones adversas a dichos fármacos. Las reacciones adversas cutáneas a fármacos antituberculosos (RACFA) ocupan en promedio el cuarto lugar en frecuencia después de las reacciones hepáticas y gastroenterológicas y su incidencia se estima en más de 5 % de pacientes tratados con fármacos antituberculosos. Según la bibliografía revisada, la gran mayoría de las RACFA no son graves, responden bien a medicación sintomática y no presentan complicaciones, pero en algunos casos pueden llegar a tener impacto en la calidad de vida del paciente, pudiendo ocasionar falla, recaída o abandono del tratamiento.

PALABRAS CLAVE: tuberculosis, antituberculosos, reacciones adversas cutáneas.

Dermatol Peru 2015; 25 (2): 72-78

ABSTRACT

Tuberculosis is considered a public health problem for with options of treatment regimens that seek to control its spread and reduce the emergence of resistance to treatment. Unfortunately the fact to follow a treatment regimen with multiple drugs and for long periods is associated with an increase in the incidence of adverse reactions to these drugs. Cutaneous adverse reactions to anti-TB drugs (RACFA) occupy on average fourth in frequency after hepatic reactions and gastroenterological and its incidence is estimated at more than 5% of patients treated with antituberculous drugs. According to the revised literature, the vast majority of the RACFA are not severe, they respond well to symptomatic medication and do not present complications, but in some cases they may have impact on the quality of life of the patient, causing failure, relapse, or discontinuation of treatment.

KEY WORDS: tuberculosis, antituberculosis drugs, cutaneous adverse reactions

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) continúa siendo un problema importante de salud pública,¹ ya que, a pesar de los grandes avances en su diagnóstico y tratamiento, aún es una de las principales enfermedades infecciosas con mayor morbimortalidad a nivel mundial.^{2,3}

Con el objetivo de erradicar esta enfermedad se debe tener un control en su diseminación y reducir la emergencia de resistencia al tratamiento, es por ello que se deben contar con opciones terapéuticas óptimas.² Los fármacos de primera y segunda línea recomendados por la Organización Mundial de la Salud para países con altas tasas de prevalencia de resistencia al tratamiento como el Perú se resumen en la Tabla 1.

Desafortunadamente el hecho de seguir un régimen terapéutico con múltiples fármacos y por largos periodos se asocia a un incremento en la incidencia de reacciones adversas a estos fármacos.² Este problema se agrava si se toma en cuenta que una reacción adversa a uno de los fármacos de primera línea

1. Médico dermatólogo práctica privada.

Tabla 1. Fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis⁴

- ▲ Fármacos de primera línea
 - Isoniazida (H)
 - Rifampicina (R)
 - Pirazinamida (Z)
 - Etambutol (E)
 - Estreptomina (S)
 - Rifabutin (Rfb)
- ▲ Fármacos de segunda línea
 - Amikacina (Am)
 - Capreomicina (Cm)
 - Cicloserina (Cs)
 - Etionamida (Eto)
 - Kanamicina (Km)
 - Levofloxacino (Lfx)
 - Moxifloxacino (Mfx)
 - Ácido paraaminosalicílico (PAS)

anti-TB implica una discontinuación o cambio del régimen terapéutico a alternativas muchas veces menos efectivas y posiblemente más tóxicas. Como resultado, el riesgo de falla terapéutica, recaída y abandono del tratamiento es mayor,^{1,3} lo que incrementa los costos de tratamiento, así como el número de visitas ambulatorias y hospitalizaciones.^{5,6}

Según la bibliografía revisada, las reacciones adversas cutáneas a fármacos anti-TB (RACFA) ocupan en promedio el cuarto lugar en frecuencia después de las reacciones hepáticas y gastroenterológicas.² Si bien la gran mayoría de las RACFA no son graves, responden bien a medicación sintomática y no presentan complicaciones, pueden llegar a tener impacto en la calidad de vida del paciente y, por consiguiente, afectar su adherencia al tratamiento con las implicancias antes mencionadas.^{2,7}

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de las RACFA no está establecida, ya que de manera global se cuentan con datos inconsistentes, notificación inadecuada y diferentes sistemas de clasificación y graduación de gravedad.⁷ En general, se estima que más de 5 % de pacientes tratados con fármacos anti-TB presentan reacciones adversas cutáneas.⁸ Por ejemplo, un estudio retrospectivo, en 820 pacientes con TB activa en tratamiento de primera línea de una unidad Respiratoria en Malasia, mostró 5,7 % casos de RACFA.³ Cabe mencionar que la gran mayoría de estudios no clasifican ni detallan en nada a las RACFA, solo se refieren a ella como exantema.^{7,9}

Se observa una leve predominancia de pacientes mujeres.^{3,10} Todos los casos de reacciones acneiformes fueron en mujeres, tal vez porque estas tienen mayor conciencia de esta relativa

asintomática erupción. Los hombres parecen predominar en los casos de erupciones a drogas eccematosas, exfoliativas, psoriasisiformes, maculopapulares y reacciones fija a drogas.¹

La mayoría de investigaciones reportan una mayor incidencia de reacciones adversas cutáneas en personas entre la tercera y cuarta décadas de vida;^{2,3} en general, se considera que las reacciones adversas aumentan con la edad,² lo que se puede deber al incremento progresivo en el uso de medicamentos para múltiples problemas médicos, lo que incrementa el potencial de las interacciones droga a droga y altera el manejo de la droga por el cuerpo.¹⁰

Pero no solo la edad y la polifarmacia (uso de más de cinco tipos de medicamentos excluidos los anti-TB) son factores de riesgo para desarrollar RACFA, otros factores son el estatus nutricional o la presencia de enfermedades preexistentes o disfunciones como el alcoholismo, función hepática o renal deficiente, y coinfección VIH.^{3,5} En este último caso, la coadministración de cotrimoxazol y nevirapina (como tratamientos profiláctico de neumonía por *P. jirovecii* y antirretroviral respectivamente) hace más difícil la identificación del fármaco causante de la reacción.² Es muy importante entonces identificar a este tipo de pacientes para el monitoreo respectivo de RACFA.³

FISIOPATOLOGÍA

La patogénesis de las reacciones de hipersensibilidad a todos los fármacos, incluidos los anti-TB, no está del todo entendida. Sin embargo, se sabe que estas reacciones implican muchos mecanismos inmunes y son numerosas hipótesis las que han sido propuestas. La teoría del hapteno sugiere que moléculas pequeñas como los fármacos, que no son habitualmente antigénicos inmunogénicos, pueden llegar a serlo por uniones covalentes a una proteína o péptido que a su vez pueden unirse directamente a receptores de células T o MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) con suficiente afinidad como para activarlas.¹¹ La disminución del umbral de activación de la célula T puede darse cuando existe concomitantemente una alteración de la regulación inmune como la presente en la infección por VIH o en la coinfección por herpes virus. Se cree que la activación de las células T citotóxicas es el principal mecanismo de daño tisular. Polimorfismos de la enzima citocromo P450 (CYP2C19 y CYP2C9) han tenido recientemente asociación significativa con el riesgo de desarrollar erupción morbiliforme por fármacos anti-TB en comparación con pacientes quienes toleran dicho tratamiento. Se necesitan más estudios para descubrir las características específicas de la histología, inmunohistoquímica y biología celular y molecular de las RACFA.⁷

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio de las RACFA se da dentro de los dos primeros meses del tratamiento,^{2,3} con un pico de frecuencia de aparición de 14 días en promedio.^{7,8}

Como ya se mencionó el proceso fisiopatológico de las RACFA es complejo y no totalmente comprendido, pero lo que se sabe es que en algunos casos pueden escalar en gravedad lo que hace que estos cuadros tengan un curso clínico impredecible.² Aunque no hay conceptos claros y universalmente aceptados, la mayoría de autores definen la gravedad del cuadro basados en la necesidad de hospitalización, interrupción de la terapia o cambio de terapia.⁷

La mayoría de pacientes tienen menos de 10 % de la superficie corporal comprometida, y cerca de 40 % presentan lesiones en mucosas.¹⁰ Los síntomas sistémicos son variables y se presentan entre 17 % y 30 %.³ Con respecto al conteo absoluto de eosinófilos, este se encuentra alterado en la mayoría de erupciones, con valores mayores de 500 cel/mm³, excepto en casos de erupciones acneiformes, liquenoides y erupción fija a drogas. Varios textos establecen que un conteo elevado de eosinófilos periféricos es un hallazgo poco común en erupciones cutáneas a drogas y por ello, contrariamente a la creencia popular, su presencia o ausencia es de poca importancia en excluir o confirmar el diagnóstico. A pesar que lo describen con un test de poco valor diagnóstico, el conteo absoluto de eosinófilos puede ser útil en evaluar el pronóstico temprano en el curso de la enfermedad. Las pruebas de función hepática anormales también han sido

descritas como indicadores independientes de la gravedad de una erupción cutánea adversa a drogas.¹⁰

En las reacciones cutáneas graves se observa mayor extensión de compromiso cutáneo y compromiso de mucosas, más síntomas sistémicos y mayor conteo de eosinófilos en sangre en comparación a las reacciones no graves (las guías de la Academia Americana de Dermatología establecen que un conteo de eosinófilos mayor de 1000 cel/mm³ indica un RAM grave). Las complicaciones son vistas en las reacciones cutáneas graves e incluyen septicemia, infecciones del tracto urinario, compromiso ocular, candidiasis oral, compromiso renal y balanopostitis.¹⁰

Es así que, las RACFA pueden estar confinadas solo a la piel o ser parte de un trastorno multisistémico con una amplia variedad de presentaciones clínicas.⁷ Tabla 2.

Los patrones más frecuentes de RACFA son los clínicos leves.² A continuación, una referencia de los más frecuentes.

Flushing

Puede ser de dos tipos:

- ▲ Tipo 1. *Flushing* y/o prurito con o sin erupción morbiliforme. Aparece de dos a tres horas después de la ingestión del fármaco, usualmente en la cara y el cuero cabelludo, puede causar enrojecimiento ocular. Relacionada con rifampicina y pirazinamida. Por lo general, se autolimita y, si es molesto para el paciente, se puede administrar algún antihistamínico para tratar de prevenir la reacción.^{12,13}

Tabla 2. Principales características clínicas de los diferentes tipos de RACFA.

Tipo de RAFTB	Características clínicas
▲ <i>Flushing</i>	Tipo 1: En cara y cuero cabelludo, puede causar enrojecimiento ocular y se presenta de 2 a 3 horas después de la ingestión del fármaco. Tipo 2: Lo anteriormente mencionado más palpitaciones, cefalea y/o hipertensión. Ocurre inmediatamente después de la ingestión de comidas que contienen tiamina. Ambos se autolimitan.
▲ Exantema maculopapular	Empieza 7-14 días después del inicio de la exposición al fármaco como máculo-pápulas eritematosas. Rara vez mortal pero puede ser señal de una reacción más grave.
▲ Fotodermatitis	Posterior a exposición solar, se presentan máculas hiperpigmentadas perifoliculares y reticuladas en áreas fotoexpuestas, pueden ser gris-marrón a marrón oscuras.
▲ Eritema pigmentado fijo	Inicialmente aparece una o más máculas, bien circunscritas, eritematosas y pruriginosas que resuelven, pero dejan hiperpigmentación persistente. Recurren exactamente en el mismo lugar cuando el paciente se vuelve a exponer al fármaco causante.
▲ Erupción liquenoide	Se presentan como máculas rosadas pruriginosas y pápulas violáceas aplanadas, poligonales y descamativas. En membranas mucosas, presentan un característico patrón estriado.
▲ Vasculitis leucocitoclástica	Usualmente en miembros inferiores. Se presenta como purpura palpable, ampollas hemorrágicas y úlceras. Puede estar asociada con enfermedad sistémica, involucra principalmente el riñón.
▲ Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	El inicio puede ser confundido con una infección del tracto respiratorio superior, progresa con máculas y pápulas, lesiones en diana, desprendimiento epidérmico y mucositis. Usualmente se acompaña de eritema doloroso y ampollas en palmas y plantas.

- ▲ Tipo 2. Lo anteriormente mencionado más palpitaciones, cefalea y/o hipertensión. Ocurre inmediatamente después de la ingestión de ciertas comidas que contienen tiamina (quesos, vino tinto y algunos pescados utilizados en la cocina japonesa) y usualmente resuelve dentro de dos horas. Se relaciona con la toma de isoniazida. Se le debe recomendar al paciente no ingerir los alimentos involucrados.^{12,13}

Exantema maculopapular

Es la más común RACFA, con 95 % de los casos.^{2,7} Es caracterizada por la presencia de máculas y pápulas eritematosas diseminadas simétricamente, a veces acompañadas por un intenso prurito y sensación de quemazón. Algunos autores la denominan “exantema morbiliforme”. Si las lesiones se extienden y confluyen abarcando una gran extensión de superficie corporal se considera un cuadro grave, ya que puede progresar a eritrodermia. A pesar de su elevada frecuencia, la etiología del exantema maculopapular permanece desconocida.² Por lo general, puede resolver después de varias semanas del tratamiento sin necesidad de discontinuar la medicación. Sin embargo, el exantema maculopapular puede ser la presentación inicial de algunas reacciones serias como el síndrome de Stevens-Johnson. El empeoramiento del exantema acompañado por síntomas sistémicos son usualmente indicadores tempranos de enfermedad grave y justifican interrumpir el tratamiento.⁷ Si es leve se continúa el tratamiento y se trata el exantema y prurito con antihistamínicos (clorfeniramina, hidroxicina, loratadina, etc.) e hidrocortisona tópica y cuando sea extensa se puede administrar bajas dosis de prednisona (10-20 g/d) por varias semanas.^{2,3,7,12,13}

Vasculitis leucocitoclástica

Condición definida histológicamente por inflamación necrosante alrededor de pequeños vasos, compuesta principalmente por neutrófilos.¹⁰ A pesar de que el mecanismo fisiopatológico no está totalmente comprendido, esta entidad se considera una reacción mediada por inmunocomplejos. Se caracteriza por la presencia de pápulas purpúricas o violáceas, diseminadas de manera polimorfa típicamente en miembros inferiores. En sus formas más graves puede inducir isquemia, que progresa a úlceras. Dependiendo de la gravedad de la reacción se debe excluir compromiso de órganos internos, principalmente renal.⁷ Ya que este cuadro puede asociarse, aunque de manera infrecuente, tanto a TB como a los fármacos anti-TB, es de suma importancia distinguir estas dos situaciones, pues el manejo es significativamente diferente. Las lesiones cutáneas inducidas por fármacos anti-TB típicamente mejoran después del cese

de dicha medicación. Es recomendable también realizar un descarte por medio de exámenes de laboratorio de posibles enfermedades autoinmunes o enfermedades vasculares subyacentes a este cuadro.² Se asocia principalmente a rifampicina y pirazinamida.^{7,14,15}

Fotodermatitis

La fotodermatitis es otro patrón clínico de RACFA, se presenta con baja frecuencia después de la exposición solar y se asocia a pirazinamida y fluoroquinolonas.^{13,16} La presentación clínica incluye aparición de máculas hiperpigmentadas perifoliculares y reticuladas características en áreas fotoexpuestas, pueden ser gris-marrón a marrón oscuras. La patogenia es desconocida, pero se postula que la radiación UVA puede derivar a la formación de radicales libres de la droga o sus metabolitos.² Puede presentarse por periodos prolongados, inclusive después de terminar el tratamiento anti-TB, la recomendación es limitar la exposición solar y el uso estricto de fotoprotector.³

Eritema pigmentado fijo

Su patogenia no está claramente establecida pero clínicamente se presenta como una o varias máculas eritematosas o violáceas bien delimitadas con un borde eritematoso que se localizan en tronco, palmas, plantas, región genital y membranas mucosas que pueden evolucionar a placas edematosas y que típicamente resuelven, pero dejan una hiperpigmentación permanente. La clave diagnóstica de este cuadro es la tendencia a recurrir en el mismo lugar anatómico si el paciente se vuelve a exponer al fármaco causante, algunas veces con nuevas lesiones en otras localizaciones. Relacionada principalmente con rifampicina y fluoroquinolonas.^{2,7,17,18}

Erupción liquenoide

Se caracteriza por máculas que luego evolucionan a pápulas eritemato-violáceas, poligonales y pruriginosas localizadas predominantemente en superficies flexoras de las extremidades. Usualmente afecta mucosa oral o genital presentándose como lesiones blanquecinas, finas y reticuladas (estrías de Wickham). Se asocia mayormente a la toma de isoniazida, pirazinamida, etambutol,^{2,7,17,19} estreptomycin y cicloserina.¹³

El retiro del fármaco causante hace que las lesiones resuelvan espontáneamente, a veces con persistente hiperpigmentación postinflamatoria. Algunos autores recomiendan continuar el tratamiento anti-TB, con la utilización de sintomáticos como antihistamínicos y corticoides tópicos.¹³

Por otro lado, se describe un paciente con tratamiento anti-TB y coinfección VIH en el que la reacción liquenoide se

manejó con corticoides tópicos y fototerapia, pero hubo empeoramiento de la erupción, caracterizado por aumento de la hiperpigmentación, con áreas focales de despigmentación, engrosamiento y fisuración dolorosa de la piel.²¹

Síndrome DRESS

DRESS es el acrónimo de *drug eruption with eosinophilia and systemic symptoms* (erupción por fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos). Es un síndrome de hipersensibilidad grave e idiosincrático inducido por fármacos, caracterizado por fiebre, edema, exantema extenso y compromiso multiorgánico que se presenta como linfadenopatía periférica, anormalidades hematológicas, hepatitis, nefritis, neumonitis, pancreatitis y miocarditis. Se registra una mortalidad mayor de 10 %, por lo general, como resultado de falla hepática aguda.²² DRESS usualmente aparece alrededor de las tres semanas posteriores a la iniciación del fármaco, se manifiesta como diferentes patrones clínicos incluyendo exantema maculopapular, urticaria, eritema multiforme, pústulas, lesiones purpúricas, vesículas o eritrodermia. Solo hay muy pocos casos reportados asociados a toma de isoniazida, rifampicina, estreptomycinina y pirazinamida.²

Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Ambas patologías está consideradas como un espectro de la misma enfermedad. El compromiso de la superficie corporal es menos de 10 % en el SJS y de más de 30 % en el NET. SSJ/ NET *overlap* se ubica entre estos dos extremos.²² Los síntomas tempranos son fiebre, malestar, tos, ojos enrojecidos y odinofagia que puede confundir con una infección del tracto respiratorio alto. Esta condición rápidamente progresa a exantema con máculas y lesiones en diana, desprendimiento epidérmico (signo de Nikolski positivo) y mucositis. El eritema temprano doloroso y ampollas en palmas y plantas es un marcador de SSJ y NET. Pueden estar asociados con mortalidad significativa en asociación con rifampicina, pirazinamida, isoniazida, etambutol, estreptomycinina, cicloserina y fluoroquinolonas.^{2,7}

MEDICAMENTOS INVOLUCRADOS

Teniendo en cuenta que un fármaco anti-TB de manera individual puede causar múltiples tipos de reacciones adversas cutáneas y un tipo específico de reacción cutánea puede ser ocasionada por cualquiera de estos fármacos,⁷ a continuación se describirán brevemente a los principales fármacos involucrados con RACFA. En el estudio anteriormente mencionado hecho en Malasia, se registraron cifras de incidencia de RACFA en pacientes por cada fármaco, sus resultados se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Incidencia de eventos adversos por fármacos antituberculosos.

Fármaco	Incidencia (%)
▲ Isoniazida	1
▲ Rifampicina	0,5-3
▲ Pirazinamida	2-5
▲ Etambutol	Raro
▲ Estreptomycinina	2
▲ Rifampicina + pirazinamida	4
▲ Isoniazida + rifampicina	3
▲ Isoniazida + rifampicina + pirazinamida	12
▲ Isoniazida + rifampicina + estreptomycinina	11

Isoniazida (H)

La isoniazida es una de las más importantes drogas en el tratamiento de TB.⁵ Fue sintetizada en 1921 pero fue en 1952 que se comenzó a utilizar para este fin.⁵ Tiene actividad antimicobacteriana con efecto bactericida, mediante la inhibición de la formación de ácidos micólicos de la pared celular y el daño en el ADN en bacilos de crecimiento rápido; sin embargo, tiene efecto limitado en bacilos de crecimiento lento (por lo general, intracelular) y crecimiento intermitente.^{5,7} Es metabolizada en el hígado por dos vías; la vía indirecta, favorecida por acetiladores rápidos (aquellos con mayor actividad de la enzima N-acetiltransferasa hepática), y la vía directa, mediada por la enzima hidrolasa. Esta última vía cobra mayor importancia en la metabolización temprana de la INH en acetiladores lentos. Aproximadamente 90 % de orientales son acetiladores rápidos, 45 % de negros y blancos son acetiladores rápidos.¹ Existe controversia en si los últimos son más propensos a desarrollar manifestación de hepatotoxicidad que los primeros.⁵ La isoniazida es excretada por el riñón en 70 % a 96 % y en una pequeña fracción por las heces. La vida media de la isoniazida en los acetiladores rápidos es aproximadamente de 1 hora y en los acetiladores lentos, de 2 a 5 horas.

Diferentes reacciones dermatológicas adversas han sido reportadas con INH. La incidencia promedio ha sido estimada en 5,4%. Muchos de estos son reacciones de hipersensibilidad como la urticaria, edema angioneurótico y erupciones morbiliformes. Más de 1,2% de los pacientes desarrollan eritema secundaria a INH. Otras reacciones incluyen acné en cara y tronco que desaparece cuando INH es descontinuada;⁵ xerostomía, púrpura no trombocitopénica, prurito, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, y síndrome de Stevens-Johnson enfermedades ampollares, dermatosis pustular generalizada, erupción liquenoide asociado y alopecia.¹ El síndrome lupus-like se presenta

por el desarrollo de anticuerpos antinucleares durante el uso de la droga, menos de 1% desarrollan lupus eritematoso sistémico con una incidencia igual en ambos sexos; la administración de isoniazida también puede empeorar un lupus preexistente.⁵

Síntomas sistémicos como escalofríos o fiebre alta, que puede ser sostenida o recurrente, solo o como parte de reacción de hipersensibilidad con exantema, y que se presenta 10 a 20 días después de empezar el tratamiento, han sido directamente relacionados con INH. Estos síntomas rápidamente resuelven una vez que la medicación es retirada, pero reaparece al reinstaurarse. La desensibilización puede ser satisfactoria.¹

Rifampicina (R)

La rifampicina es el fármaco más importante en el tratamiento de la TB. Ha venido siendo utilizada desde 1967, cuando se descubrió su actividad contra *Mycobacterium tuberculosis*. Es un antibiótico semisintético que inhibe la ARN polimerasa ADN-dependiente, por lo que causa un bloqueo de la formación del ARN mensajero y de proteínas, que lleva a la muerte celular. Tiene un amplio rango de actividad antimicrobiana, ya que mata no solo a los bacilos metabólicamente activos, sino también a aquellos en fase estacionaria, durante el cual su metabolismo es reducido.⁵

Aproximadamente 85 % del fármaco es metabolizado en el hígado a través del sistema CYP450, por eso es bien conocida su interacción con otras drogas, las cuales reducen su concentración sérica.¹ Es excretada a través de las vías biliares (60 % a 65 %) y una mínima parte por la orina. Parte es excretada en forma no metabolizada y se reabsorbe en el intestino (6 % a 15 %).⁵

En diversas poblaciones la rifampicina presenta 22 % a 26 % de reacciones adversas y discontinuación de terapia en 1 % a 14 %.¹

Las reacciones cutáneas son el efecto adverso más común de la rifampicina.¹ La presentación más común es el *flushing* de la cara y el cuello, algunas veces con prurito.^{5,7} Esta reacción puede presentarse en 0,3 % a 10 % de pacientes y es mayormente leve y transitoria. Los síntomas usualmente aparecen dentro de pocas horas después de la ingestión de una dosis, tempranamente en el curso del tratamiento, son dosis-dependientes y son más frecuentes en regímenes intermitentes.¹ En raros casos podría ser necesario el uso de medicación tópica o sistémica (hidratantes, antihistamínicos o hasta corticoides).⁵

Otras manifestaciones frecuentes incluyen urticaria, exantema maculopapular;⁵ otras menos vistas incluyen pénfigo y

pénfigo foliáceo, porfiria cutánea tarda, lesiones acneiformes de la cara, cuello y hombros (más común en poblaciones africanas) y alopecia *areata*. Pueden aparecer otras reacciones serias como el síndrome de Stevens-Johnson.¹

Hay muy pocos reportes de reacciones de hipersensibilidad con exantema, fiebre, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y transaminasemia alta atribuidos a rifampicina. También hay casos reportados de anafilaxia, lupus eritematoso y síndrome del hombre rojo por rifampicina.¹

Pirazinamida (Z)

Pirazinamida es un derivado del ácido nicotínico que fue sintetizado por primera vez en 1936 y ha sido utilizado como fármaco anti-TB desde 1952.⁵ Tiene acción bactericida y tiene un efecto esterilizante potente, sobre todo en medios ácidos como el intracelular de los macrófagos y sitios de inflamación. Por esta razón se considera el fármaco más efectivo en eliminar la población de bacilos en fase de multiplicación esporádica que persisten a los medios ácidos mencionados.

M. tuberculosis es el único microorganismo que es susceptible a pirazinamida.¹ Tiene metabolización hepática y 70 % del fármaco es excretado por la orina (3 % en forma no metabolizada).⁵

La pirazinamida puede ocasionar dermatitis por fotosensibilidad con sensación de quemazón, decoloración rojoparlada en áreas expuestas al sol u oscurecimiento de la piel. La presencia de pelagra, *flushing* con náuseas, disnea y molestia abdominal también han sido reportados. El exantema y prurito son efectos relativamente comunes (incidencia entre 0,1 % y 5 %),^{1,5} si se presentan, en la mayoría de casos estas mejoran con la administración de antihistamínicos, pero, si son graves, el fármaco debe ser discontinuado.⁵

Etambutol (E)

El etambutol fue sintetizado por primera vez en 1961 y utilizado para el tratamiento anti-TB desde 1966.¹ Es activo solo contra micobacterias, actúa sobre bacilos intra y extracelulares, principalmente sobre aquellos con rápido crecimiento.

El mecanismo de acción del etambutol es su interferencia con la biosíntesis del principal polisacárido de la pared celular de estos microorganismos. Es metabolizado en el hígado se excreta mayormente por la orina (50 %-80 %) y en menor parte por las heces (20 %).⁵

Las reacciones dermatológicas son relativamente poco comunes con el uso de etambutol. El exantema maculopapular se presenta en 0,15 % de casos. Otras reacciones incluyen

perdida de pelo, urticaria, eritema multiforme, angioedema, hiperhidrosis, estrías, erupción ampollar, dermatitis exfoliativa, prurito, erupción liquenoide y eritema multiforme con eosinofilia y enzimas hepáticas elevadas. La desensibilización de etambutol puede ser satisfactoria.¹

Aminoglicósidos (estreptomina, amikacina, kanamicina)

Estreptomina fue aislada del *Streptomyces griseus*, en 1944, por Waksman. Tiene actividad contra grampositivos, gramnegativos y micobacterias.

Múltiples reacciones dermatológicas a estreptomina han sido reportadas. Estas incluyen lesiones morbiliformes, maculopapulares, eritematosos y urticariales, prurito, descamación eosinofilia liquenoide, úlceras orales, púrpura, dermatitis exfoliativa, síndromes de Stevens-Johnson y DRESS.¹ Estas reacciones son muy raras con amikacina o kanamicina.¹²

TRATAMIENTO

RACFA leves

Corticoides tópicos y antihistamínicos sistémicos, según sea el caso. El tratamiento anti-TB puede continuar bajo monitorización ambulatoria.

RACFA moderadas

Descontinuar todos los fármacos y hospitalización para estricto monitoreo con tratamiento sintomático. Cuando el cuadro ha mejorado substancialmente, se puede reiniciar la medicación una a una, con un intervalo de 3 a 4 días (reto terapéutico). Se empieza con el fármaco menos sospechoso y, luego, se sigue con la norma técnica nacional.⁴ Si la reacción se presenta durante el reinicio y la droga causante no puede descontinuarse, será necesario la desensibilización de la droga pudiendo utilizar corticoides sistémicos durante esta.

RACFA graves

Descontinuar todos los fármacos y hospitalizar para estricta monitorización y tratamiento de soporte. Si la reacción involucra mucosas como la dermatitis exfoliativa o el síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica no se debe intentar la desensibilización, ya que podría empeorar la situación del paciente.³

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Forget EJ, Menzies D. Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5:231-49.
2. Rezakovic S, Pastar Z, Kostovic K. Cutaneous adverse drug reactions caused by antituberculosis drugs. *Inflammation & Allergy-Drug Targets.* 2014;13:241-8.
3. 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;62:143-6.
4. Minsa. Norma técnica de salud para la atención integral a las personas afectadas por tuberculosis. Lima: Minsa; 2013.
5. Arbex M, Varella MC, Siqueira HR, Mello FA. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part I: First-line drugs. *J Bras Pneumol.* 2010; 36(5): 626-40.
6. 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: 1472-77.
7. Lehloeny R, Dheda K. Cutaneous adverse drug reactions to anti-tuberculosis drugs: state of the art and into the future. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(4):475-86.
8. Chanprapag K, Roongpisuthipong W, Thadanipon K. Annular leukocytoclastic vasculitis associated with anti-tuberculosis medications: a case report. *J Med Case Rep.* 2013;7:34-8.
9. Gülbay BE, Gürkan OU, Yıldız OA, Onen ZP, Erkeköl FO, Bağcıoğlu A, Acican T. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respir Med.* 2006;100:1834-42.
10. Pudukadan D, Thappa DM. Adverse cutaneous drug reactions: clinical pattern and causative agents in a tertiary care center in South India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2004;70(1):20-4.
11. Lee A, Thomson J. Adverse drug reactions. In: Lee A (editor). *Drug-induced skin reactions.* Second edition. Londres: Pharmaceutical Press; 2006.
12. Lawrence Flick Memorial Tuberculosis Clinic. Guidelines for the Management of adverse drug effects of antimycobacterial agents. Philadelphia Tuberculosis Control Program; 1998.
13. Adverse reactions and toxicity accompany essentially all treatment courses for drug-resistant TB. In: *Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians.* San Francisco: Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health; 2011. p.167.
14. Kim J-H, Moon J-L, Kim JE, Choi G-S, Park H-S, Ye Y-M. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis due to anti-tuberculosis medications, rifampin and pyrazinamide. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010;2(1):55-8.
15. Iredale J, Sankaran R, Wathen CG. Cutaneous vasculitis associated with rifampin therapy. *Chest.* 1989;96:215-6.
16. Maurya V, Panjabi C, Shah A. Pyrazinamide induced photoallergy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(11):1075-6.
17. Hager JL, Mir MR, Hsu S. Fluoroquinolone-induced generalized fixed drug eruption. *Dermatol Online J.* 2009;15(12): 8.
18. Goel A, Balachandran C. Bullous necrotizing fixed drug eruption with hepatitis due to rifampicin. *Indian J Lepr.* 2001;73(2):159-62.
19. Grossman ME, Warren K, Mady A, Satra KH. Lichenoid eruption associated with ethambutol. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33(4):675-6.
20. Lee A. Two patients with isoniazid-induced photosensitive lichenoid eruptions confirmed by photopatch test. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1998;14(2):77-8.
21. Lehloeny R, Todd G, Mogotlane L, Gantsho N, Hlela C, Dheda K. Lichenoid drug reaction to antituberculosis drugs treated through with topical steroids and phototherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(10):2535-7.
22. Hasan R, Akhtar N, Begum M, Ali ME, Paul AK, Zakaria ASM, Rashid MM. Cutaneous morphological patterns of adverse drug reactions: study of 50 cases. *J Pak Assoc Dermatologist.* 2010;20:206-11.

Correspondencia: Dra. María A. Yengle
marian_yr@hotmail.com

Recibido: 12-03-15
Aceptado: 26-04-15