

Estudio de Reacciones Severas de Hipersensibilidad Debidas a Estreptomina, Acido Para-Aminosalicílico e Isoniazida

DR. ABELARDO A. BRENES I.*

El autor llevó a cabo un estudio para determinar los resultados inmediatos y tardíos que se podrían obtener en el tratamiento de la tuberculosis administrando tres tuberculostáticos simultáneamente, estreptomina, isoniazida y ácido para-aminosalicílico, así como para establecer la tolerancia e incidencia de efectos colaterales y reacciones por sensibilización en el curso de tratamientos prolongados en un gran número de enfermos hospitalizados. En un trabajo anterior aparecen los resultados del estudio de efectos colaterales⁽¹⁾. El presente trabajo da a conocer siete casos de reacción severa de hipersensibilidad observados en 854 enfermos internados en un hospital en el transcurso de seis años⁽²⁾.

MATERIAL Y METODO DE ESTUDIO:

Las reacciones por sensibilización con estreptomina (SM), isoniazida (INH) y ácido para-aminosalicílico (PAS) pueden presentarse pocos días después de iniciada su administración, pero la mayoría aparece entre dos y seis semanas, siendo más comunes en las semanas cuarta y quinta del tratamiento.

Este trabajo está basado en observaciones efectuadas en 854 tuberculosos pulmonares, adultos de ambos sexos, tratados con SM, INH y PAS simultáneamente y sin interrupción, excepto en algunos casos en que fue necesario suspender la administración de uno de los tres medicamentos, temporal o permanentemente, debido a intolerancia. La duración del periodo de estudio varió entre uno y veinticuatro meses en 823 enfermos; en los restantes 31 pacientes el estudio abarcó periodos de tratamiento variables menores de un mes; el promedio de

* Asistente Médico de la Gerencia. Caja Costarricense de Seguro Social.

- (1) Estudio de efectos colaterales causados por Estreptomina, Acido Para-aminosalicílico e Isoniazida, publicado en ACTA MEDICA COSTARRICENSE, 13(1):53-68; 1970.
- (2) Ambos estudios fueron realizados por el autor en el Valley View Hospital, Paterson, New Jersey, U.S.A., en el periodo de seis años comprendido entre abril de 1952 y marzo de 1958. A pesar del tiempo transcurrido las observaciones siguen siendo válidas debido a que la isoniazida, la estreptomina y el ácido para-aminosalicílico mantienen su posición de tuberculostáticos de elección o de primera línea. En el primer artículo aparecen sesenta y seis trabajos en la bibliografía que cubre un periodo de veintidós años desde 1946, año en que fueron introducidos a la terapéutica los dos primeros tuberculostáticos, estreptomina y ácido para-aminosalicílico, seguidos en 1951 por la isoniazida.

duración del periodo de observación en el grupo de 854 enfermos fue de nueve meses. A 806 pacientes se les administró 1 gm de estreptomycin i.m. dos veces a la semana a intervalos de 3 a 4 días; 761 enfermos fueron tratados con ácido para-aminosalicílico, 8 a 12 gm. al día en tres dosis, de acuerdo con su tolerancia; 826 pacientes recibieron 150 mg. de isoniazida dos veces al día.

En el grupo de 854 enfermos se presentaron siete casos de reacción severa de hipersensibilidad, cinco de ellas causadas por el ácido para-aminosalicílico y dos por la isoniazida. No se presentó ningún caso de reacción severa debida a sensibilización a la estreptomycin, pero en cuatro de los siete casos de reacción a PAS o a INH los enfermos mostraron sensibilidad simultánea a SM. Es bien sabido que la estreptomycin causa menos reacciones por sensibilización que la penicilina en proporción al número de enfermos que la reciben; la exposición previa a la penicilina tiende a sensibilizar al individuo, pero los pacientes expuestos a la estreptomycin pueden desarrollar cierta capacidad para tolerarla, lo que explica muchos casos de hipertermia y dermatitis producidos por la SM que llegan a desaparecer sin haber interrumpido su administración o que no reaparecen al continuar el tratamiento después de su interrupción transitoria, como lo corroboran algunos de los casos clínicos que aparecen en el presente trabajo.

A continuación se describen los siete casos de hipersensibilidad, los cuales se resumen en un cuadro al final del trabajo en el que aparece el intervalo entre el comienzo del tratamiento y aparición de los síntomas y signos de la reacción, curso clínico de la misma, exámenes de laboratorio, medicamentos responsables y diagnóstico.

CINCO CASOS CLINICOS DE REACCION SEVERA DE HIPERSENSIBILIDAD AL ACIDO PARA-AMINOSALICILICO EN UN GRUPO DE 761 ENFERMOS (0.65%)

CASO 1.—*Hepatitis con dermatitis atribuidas al ácido para-aminosalicílico.*

Agentes sensibilizantes adicionales: estreptomycin e isoniazida.

J. T., enferma de cuarenta años de edad con tuberculosis pulmonar moderadamente avanzada, activa.

Comienzo y curso de la reacción. Veinte días después de iniciado el tratamiento con SM, PAS e INH la enferma sintió malestar general, dolor vago en todo el cuerpo y su temperatura oral se elevó a 37.6°C. Tres días después apareció una dermatitis macular y papulosa generalizada, sin prurito. Al siguiente día se presentaron cefalea, náusea y vómito. Un día después se observó que el hígado se encontraba doloroso a la palpación y el borde anterior 8 cm. debajo del reborde costal, por lo que se procedió a suspender la administración de los tres tuberculostáticos. Dos días después la paciente apareció ictericia, las materias fecales eran acólicas y había bilirrubinuria. La ictericia y la hepatomegalia aumentaron siendo posible palpar el hígado a 14 cm. debajo del reborde costal, la dermatitis se acompañó de prurito y se presentó edema facial y de las extremidades. Desde la aparición de la hipertermia la temperatura varió entre 37 y 38.5°C. durante veinticinco días. La temperatura se normalizó, desaparecieron la ictericia y la dermatitis, la enferma se encontraba asintomática pero el borde anterior del hígado se palpaba aún a 6 cm. debajo del reborde costal. Dos semanas después se le administraron 1 gm. de SM y 3 gm. de PAS; al día siguiente se presentó nuevamente la dermatitis macular y papulosa en la cara, tórax y brazos, acompañada de elevación de la temperatura oral hasta 40°C; la

dermatitis y la pirexia duraron solamente un día. Se procedió entonces a administrarle dosis de prueba individuales de PAS, SM e INH a intervalos de una a dos semanas entre cada tuberculostático y después de cada dosis se presentó un exantema de tipo eritematoso generalizado pero sin hipertermia. Fue posible desensibilizar a la enferma a la isoniazida comenzando con una dosis de 10 mg. y aumentando 10 mg. cada día hasta llegar a 300 mg. diarios, dosis que se mantuvo durante ocho meses sin que provocara ningún efecto colateral, pero no fue posible desensibilizarla a los otros dos tuberculostáticos ya que 100 mg. de ácido para-aminosalicílico o 100 mg. de estreptomycin administrados en días diferentes provocaban la reaparición de la dermatitis reiteradamente, por lo que se abandonaron los intentos.

Exámenes de laboratorio. De los diversos exámenes de laboratorio efectuados en diferentes etapas de la reacción se citan solamente los correspondientes al 18º día. Índice icterico: 186 unidades. Reacciones de van den Bergh: 17.8 mg. % directa inmediata, 17.9 mg. % directa retrasada, 19.5 mg. % reacción indirecta. Floculación cefalina-colesterol: 4 + después de 48 horas. Enturbiamiento del timol: 26 unidades.

Comentario. A los veinte días de encontrarse bajo tratamiento con SM, PAS e INH la enferma sufrió una reacción de hipersensibilidad al ácido para-aminosalicílico que se manifestó por hepatitis con dermatitis. La hipertermia y la dermatitis reaparecieron con dosis de prueba de SM y PAS administradas el mismo día, la dermatitis se presentó posteriormente con dosis de prueba de SM, PAS e INH administradas individualmente a intervalos de una a dos semanas, por lo que se consideró que la estreptomycin y la isoniazida habían contribuido al cuadro clínico como agentes sensibilizantes secundarios.

CASO 2.—*Síndrome de Guillain-Barré (mielorradiculoneuritis) atribuido al ácido para-aminosalicílico.*

A. S., enfermo de sesenta y dos años de edad con tuberculosis pulmonar muy avanzada, activa, quien había recibido ya varios tratamientos con SM y PAS, así como con INH y PAS con buena tolerancia.

Comienzo y curso de la reacción. Cuatro meses después de haber comenzado el cuarto tratamiento con isoniazida y ácido para-aminosalicílico el enfermo se quejó de adormecimiento de los pies que en pocas horas se extendió a la totalidad de las extremidades inferiores y se acompañó de dificultad para la micción y defecación. Al ser examinado no se encontraron anomalías en los pares craneanos ni en las extremidades superiores, pero había adormecimiento, debilidad, flaccidez (laxitud) y dolor a la palpación de los músculos de los miembros inferiores así como ausencia de los reflejos óseos y tendinosos y de la sensibilidad vibratoria (palestesia); los reflejos abdominales también se encontraban ausentes y el Babinski era negativo. Posteriormente se presentó también adormecimiento, debilidad, flaccidez y dolor a la palpación de los músculos de los miembros superiores con incoordinación e hipoalgesia y al mismo tiempo se constató la existencia de miosis y nistagmus bilaterales. Dos semanas después del comienzo de este cuadro neurológico el paciente presentaba parálisis parcial de las cuatro extremidades y se suspendió la administración de INH y PAS. El enfermo comenzó a mejorar de los síntomas descritos pero no fue sino cuatro meses después de su aparición que se restableció la normalidad neuromuscular y pudo volver a caminar; durante este periodo de cuatro meses perdió 19 kg. (42

libras) de peso corporal. El tratamiento con INH y PAS nunca fue reanudado pero un año después se inició un tratamiento con INH y SM que se mantuvo durante seis meses con excelente tolerancia.

Exámenes de laboratorio. El estudio del líquido cefalorraquídeo obtenido el octavo día de la reacción es el único examen de laboratorio que se menciona de los diversos que se practicaron en el curso de la misma: apariencia incolora y transparente, una célula por mm.³, 700 mg. % de cloruros, 68 mg. % de glucosa y 220 mg. % de proteínas. Oro coloidal OOOOOOOOOO.

Comentario. El síndrome de Guillain-Barré que se presentó en este enfermo se puede considerar como un caso de reacción severa de hipersensibilidad al ácido para-aminosalicílico. Aún cuando la isoniazida posee toxicidad neural y podría haber contribuido e incluso haber sido la única causa del síndrome de Guillain-Barré en este paciente, hay que tomar en cuenta que éste mostró una tolerancia excelente a este tuberculostático antes y después de esta reacción. Agréguese a ello el hecho de que el autor solamente encontró un caso de síndrome de Guillain-Barré en la literatura consultada referente a reacciones producidas por SM, PAS e INH y fue precisamente el causado por una dosis de 4 gm. de PAS que publicara Bulley en 1954, antes mencionado en artículo anterior (1).

CASO 3.—*Hepatitis atribuida al ácido para-aminosalicílico. - Agentes sensibilizantes adicionales: estreptomycinina e isoniazida.*

E. D., enfermo de sesenta años de edad con tuberculosis pulmonar muy avanzada, activa.

Comienzo y curso de la reacción. Treinta y un días después de haberse dado comienzo al tratamiento con SM, PAS e INH se presentó elevación progresiva de la temperatura oral del enfermo hasta alcanzar 39.4°C el cuarto día de pirexia; ese día el paciente apareció icterico, débil y en estado de obnubilación, con el borde anterior del hígado palpable 8 cm. debajo del reborde costal. Ese mismo día se suspendió la administración de la isoniazida, pero la hipertermia persistió. Once días después del inicio del episodio agudo febril se interrumpió la administración del ácido para-aminosalicílico y ese mismo día la temperatura descendió a lo normal en crisis. Se continuó el tratamiento con estreptomycinina solamente, la que se inyectaba a intervalos de 3 a 4 días, pero se observó que se presentaban ligeras elevaciones térmicas unas pocas horas después de cada dosis, lo cual nunca había ocurrido antes del comienzo de la reacción; a pesar de ello se continuó inyectando SM y después de dos semanas de febrícula después de cada dosis la temperatura se mantuvo normal todo el tiempo. Se procedió entonces a reanudar el tratamiento con INH con una dosis diaria única de 50 mg., la que fue seguida de hipertermia durante cuatro días, pero se continuó la administración de dicho tuberculostático aumentando gradualmente la dosis hasta que el enfermo toleró 300 mg. diarios sin que se volviera a presentar pirexia. El tratamiento con isoniazida y estreptomycinina, antibiótico cuya administración nunca fue interrumpida, se mantuvo hasta completar un total de catorce meses con tolerancia excelente.

Exámenes de laboratorio. Solamente se mencionan dos exámenes de laboratorio, ambos efectuados el sexto día de la reacción. Prueba de van den Bergh: 4 mg. % reacción directa inmediata, 4.20 mg. % directa retrasada, 6.20 mg. % reacción indirecta. Prueba de enturbiamiento del timol: 8 unidades.

Comentario. La hepatitis aguda que se presentó en este enfermo un mes después de comenzar a recibir SM, PAS e INH fue atribuida al PAS, ya que no fue sino cuando dicho tuberculostático dejó de administrarse que se normalizó su temperatura y comenzó a mostrar mejoría clínica. Las pequeñas elevaciones térmicas que se presentaron después de cada inyección de SM durante las dos semanas en que dicho antibiótico se administró solo, así como la hipertermia que apareció al volver a administrar INH y que persistió durante cuatro días, indican que tanto la estreptomycin como la isoniazida participaron en la reacción como agentes sensibilizantes adicionales.

CASO 4.—*Disnea con taquicardia, fiebre y dermatitis producidas por el ácido para-aminosalicílico.*

I. B., enfermo de sesenta y cinco años de edad con tuberculosis pulmonar muy avanzada, activa.

Comienzo y curso de la reacción. Se inició el tratamiento con SM, PAS e INH de acuerdo con la rutina antes indicada, con excelente tolerancia hasta el día séptimo en que el paciente súbitamente presentó disnea con una frecuencia respiratoria de 38, taquicardia con ruidos cardíacos normales en ritmo y cuya frecuencia era de 140, síntomas que aparecieron unos quince minutos después de haber tomado simultáneamente isoniazida con ácido para-aminosalicílico. Su temperatura había sido hasta entonces normal pero ese mismo día se elevó hasta 38.5°C (oral). Dos días después se presentó un exantema generalizado sin prurito. Durante los dos primeros días de este episodio agudo la disnea reaparecía con una frecuencia de 38 a 44 respiraciones por minuto, acompañada de taquicardia de 140 a 150 por minuto y dolor abdominal después de cada dosis de INH con PAS. Desde el primer día de pirexia la temperatura se mantuvo por encima de límites normales, llegando a 39.1°C el tercer día, en el que se suspendió la administración del ácido para-aminosalicílico porque el cuadro clínico parecía corresponder a una reacción severa de hipersensibilidad a dicho tuberculostático. Ese mismo día descendieron la frecuencia respiratoria a 24 y la cardíaca a 120, a pesar de que se continuó sin interrupción la administración de la estreptomycin y la isoniazida. Al día siguiente su temperatura descendió en crisis hasta límites normales, el exantema comenzó a desaparecer y tres días más tarde se encontraba completamente asintomático después de un episodio agudo que tuvo una duración de siete días, durante el cual no fue necesario efectuar exámenes de laboratorio especiales. Se continuó la administración de SM con INH hasta completar un total de quince meses con excelente tolerancia, pero nunca más se le administró PAS.

Comentario. La disnea y la taquicardia disminuyeron el mismo día en que se suspendió la administración de PAS; la temperatura se normalizó al día siguiente y el exantema comenzó a desaparecer. Cuatro días después de no recibir PAS el enfermo se encontraba completamente libre de los síntomas mencionados a pesar de que había continuado recibiendo SM con INH, lo que demostró que el único agente responsable de la reacción severa de hipersensibilidad había sido el ácido para-aminosalicílico.

CASO 5.—*Síndrome de mononucleosis infecciosa con dermatitis atribuido al ácido para-aminosalicílico. - Agentes sensibilizantes adicionales: estreptomycinina e isoniazida.*

W. W., enfermo de veintisiete años de edad con tuberculosis pulmonar moderadamente avanzada, quien ingresó procedente de un hospital general en el cual había sido internado por creerse que presentaba neumonía aguda cuyos síntomas más importantes eran fiebre con tos y expectoración purulenta.

Comienzo y curso de la reacción. Aún cuando el diagnóstico de tuberculosis pulmonar activa ya estaba establecido al ingresar el enfermo, se continuó el tratamiento con penicilina G procaína, 300.000 U. i.m. b.i.d. iniciado en el hospital general cuatro días antes, el cual fue mantenido hasta completar un total de nueve días; durante este periodo su temperatura oral varió entre 39.5 y 40.5°C. Cuando se suspendió la administración de penicilina la temperatura descendió marcadamente pero no se normalizó. Al día siguiente aún presentaba hipertermia y se inició el tratamiento con tres tuberculostáticos simultáneamente, SM, INH y PAS, con excelente tolerancia durante los primeros dieciséis días, pero el decimoséptimo presentó el enfermo un exantema eritematoso prurítico generalizado acompañado de un enantema con placas blancas en la mucosa oral y en la lengua. Durante los trece días siguientes la temperatura oral osciló entre 37.8 y 38.3°C, con descensos ocasionales a 37°C, a pesar de que el paciente se encontraba sometido al tratamiento con los tres tuberculostáticos citados, por lo que el médico que se encontraba a cargo del caso creyó que podría existir una infección secundaria agregada y decidió administrar nuevamente penicilina G procaína 300.000 U. i.m., b.i.d. Al día siguiente la temperatura se elevó a 40.1°C y se mantuvo entre 38.3 y 40°C durante los siguientes tres días. Se suspendió la administración de penicilina y la temperatura oral descendió y se mantuvo entre 37.8 y 39.8°C. Dos días después se interrumpió la administración de estreptomycinina, pero la temperatura siguió anormal durante las dos semanas siguientes, con oscilaciones entre 37 y 39.4°C, por lo que se procedió a suspender el tratamiento con isoniazida y ácido para-aminosalicílico también; al día siguiente la temperatura descendió en crisis de 39.4 a 36.7°C y continuó normal. Dos semanas después se reanudó la administración de INH y tres semanas más tarde se agregó SM al tratamiento. Después de tres semanas de tratamiento con INH y SM se llevó a cabo una prueba cutánea de sensibilidad al PAS aplicado por medio de un parche, cuyo resultado fue negativo, por lo que se comenzó a administrar nuevamente dicho tuberculostático comenzando con una dosis de 1 gm. una vez al día y aumentando 1 gm. por día hasta alcanzar 10 gm. diarios. Exceptuando una elevación de su temperatura oral a 37.3°C el mismo día en que se volvió a administrar INH, así como elevaciones térmicas de 37.2 o de 37.3°C en cuatro ocasiones después de inyectar SM, la temperatura del enfermo se mantuvo normal durante siete meses, periodo durante el cual se continuó el tratamiento con los tres tuberculostáticos con excelente tolerancia, pero que fue interrumpido porque el paciente abandonó el hospital contra el consejo médico. Seis meses más tarde el enfermo fue internado nuevamente en el hospital con fiebre, tos, esputo purulento, adinamia y pérdida de peso debido a marcada reactivación de las lesiones pulmonares, las cuales habían regresado notablemente durante su estancia anterior. Se reanudó el tratamiento con SM, INH y PAS a las mismas dosis, el cual se mantuvo con magnífica tolerancia hasta que el paciente abandonó nuevamente el hospital contra el consejo médico cuatro meses después, asintomático y con extraordinaria regresión radiológica de las lesiones pulmonares.

Exámenes de laboratorio. Los hemogramas practicados durante las primeras seis semanas de tratamiento con SM, INH y PAS fueron normales, pero en el

curso de la séptima semana se presentó el siguiente que mostraba aumento considerable en los linfocitos, algunos de los cuales eran atípicos: hemoglobina 11.6 gm. (78.9%), eritrocitos 4.060.000, leucocitos 5.100, neutrófilos polimorfonucleares 3%, stabs 2%, linfocitos 90%, monocitos 3%, eosinófilos 1%, basófilos 1%; se encontraron algunos linfocitos atípicos en morfología y en color, así como unas pocas células Türck. Los hemogramas practicados durante las dos semanas siguientes no mostraron cambios en el contenido de hemoglobina ni en el número de eritrocitos, pero en estos se apreció ligera poiquilocitosis, anisocitosis y acromia; el número de leucocitos variaba entre 8.700 y 10.500; neutrófilos polimorfonucleares 35 a 42%, stabs 3 a 4%, linfocitos 42 a 46%, monocitos 2 a 5%, eosinófilos 5 a 14%, basófilos 1%. Floculación cefalina-colesterol: 3 + .

Comentario. El enfermo presentaba fiebre al comienzo de su enfermedad debido a tal actividad de sus lesiones tuberculosas pulmonares que había sido tratado con penicilina en un hospital general por creerse que sufría neumonía aguda. Al suspenderse la administración de penicilina después de nueve días se observó un descenso marcado de la temperatura, pero sin llegar a cifras normales; volvió a elevarse la temperatura al administrar penicilina por segunda vez, para volver a descender al dejar de inyectar dicho antibiótico pero manteniéndose siempre por encima de los límites normales; esta curva térmica parecía indicar que la penicilina estaba actuando como factor coadyuvante en la producción de la pirexia. Aún cuando la temperatura descendió todavía más dos días después al suspenderse también la administración de estreptomina, el enfermo siguió presentando hipertermia. No fue sino cuando se interrumpió el tratamiento con isoniazida y ácido para-aminosalicílico dos semanas después que la temperatura descendió en crisis y se normalizó.

Las anormalidades observadas en diversos hemogramas practicados en este paciente son similares a las encontradas en varios casos de síndrome de mononucleosis infecciosa descritos en la literatura como ejemplos de reacción de hipersensibilidad producida por el ácido para-aminosalicílico. Las ligeras elevaciones de temperatura que se presentaron al reanudar el tratamiento con isoniazida así como en cuatro ocasiones después de la inyección de estreptomina, señalan la participación de estos dos tuberculostáticos como agentes sensibilizantes adicionales en este caso de reacción de hipersensibilidad provocado por el ácido para-aminosalicílico.

DOS CASOS CLINICOS DE REACCION SEVERA DE HIPERSENSIBILIDAD A LA ISONIAZIDA EN UN GRUPO DE 826 ENFERMOS (0.24%)

CASO 6.—*Hepatitis atribuida a la isoniazida.*

E. W., enferma de veinticuatro años de edad con tuberculosis pulmonar muy avanzada, activa, quien había recibido ya tres tratamientos con SM y PAS, cuya duración había sido de dos, dos y tres meses respectivamente, con tolerancia excelente a ambos tuberculostáticos.

Comienzo y curso de la reacción. El único tratamiento que la enferma estaba recibiendo era pneumoperitoneo artificial, iniciado quince meses antes, y se decidió evaluar en ella y en otros enfermos la acción de la isoniazida administrada sola, por ser un tuberculostático que la industria farmacéutica acababa de poner al servicio de la medicina. La paciente toleró muy bien los primeros veintiséis días de tratamiento con isoniazida, 100 mg. t.i.d., pero el día vigésimo

séptimo se quejó de fatiga y se observó una elevación de su temperatura oral, normal hasta entonces, a 37.3°C. Dos días después se quejó de náusea y de dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, pero el examen físico se dificultó debido a que se encontraba bajo tratamiento con pneumoperitoneo artificial y no fue posible determinar el tamaño del hígado y del bazo. Cinco días después la enferma presentó ictericia, materias fecales acólicas y bilirrubinuria. Ese mismo día se interrumpió la administración de la isoniazida. Desde el primer día de piroxia la temperatura había estado oscilando entre 37.2 y 38.3°C, pero comenzó a descender en lisis al interrumpir el tratamiento con INH y una semana después era normal. A los veintitrés días de iniciado el episodio agudo la ictericia había desaparecido y la enferma se encontraba completamente libre de síntomas. Once días después se reanudó la administración de INH y después de cuatro meses de recibir dicho tuberculostático con excelente tolerancia se incorporaron la estreptomina y el ácido para-aminosalicílico al tratamiento, el cual se dio por concluido seis y medio meses después.

Exámenes de laboratorio. Se mencionan únicamente los exámenes practicados el noveno día del episodio agudo. Hemograma: hemoglobina 75%, eritrocitos 3.480.000, leucocitos 18.000, neutrófilos polimorfonucleares 72%, linfocitos 22%, monocitos 3%, eosinófilos 3% y basófilos 0%. Floculación cefalina-colesterol: 1 + a las 24 horas y 2 + a las 48 horas.

Comentario. La enferma presentó un cuadro clínico compatible con hepatitis aguda después de veintiséis días de recibir un medicamento solamente isoniazida. La paciente había estado hospitalizada desde hacía dieciocho meses y fue posible excluir la posibilidad de que sufriera hepatitis infecciosa (epidémica o hepatitis A) o hepatitis por suero homólogo (hepatitis por inoculación o hepatitis B). La presencia de pneumoperitoneo no permitió determinar el tamaño del hígado, pero las características del cuadro clínico autorizan a considerarlo como un caso de hepatitis tóxica causada por la isoniazida, similar a otros debidos a dicho tuberculostático publicados por diversos autores.

CASO 7.—*Asma bronquial con taquicardia y fiebre producidos por la isoniazida. Hepatitis atribuida a la isoniazida. - Agentes sensibilizantes adicionales: estreptomina y ácido para-aminosalicílico.*

M. D., enfermo de sesenta y un años de edad con tuberculosis pulmonar activa. Varios días antes de su admisión al hospital el paciente había presentado un episodio agudo caracterizado por disnea severa con palpaciones cardíacas, náusea, vómito, debilidad y fiebre, pocas horas después de haber ingerido dosis que no pudieron ser precisadas de isoniazida y ácido para-aminosalicílico prescritos por su médico particular.

Comienzo y curso de la reacción en el hospital. Su tratamiento fue iniciado con estreptomina, 1 gm. i.m., bien tolerado. Al día siguiente no recibió ningún medicamento pero al tercer día recibió una dosis de ácido para-aminosalicílico de 1 gm. y dos dosis de 150 mg. de isoniazida a intervalos de ocho horas. A la mañana siguiente el enfermo se encontraba disneico con una frecuencia respiratoria de 36, taquicardia de 116 con ritmo normal y se quejó de náusea, vómito y debilidad. Se suspendió de inmediato la administración de los tres tuberculostáticos citados, de los cuales se habían administrado solamente las dosis mencionadas. Su temperatura había sido normal desde su admisión pero al día siguiente de haber presentado los síntomas mencionados se elevó a 38.3°C por la vía oral. El enfermo comenzó a mejorar pero la hipertermia se mantuvo durante tres días.

El décimo día el paciente recibió 1 gm. de PAS con 150 mg. de INH; unas pocas horas después se presentaron disnea severa, taquicardia, náusea, dolor en ambas regiones lumbares e hipertermia, por lo que no se administraron dichos tuberculostáticos ni ese día ni los dos siguientes debido a que la pirexia duró dos días.

Los días decimotercero y decimocuarto el enfermo recibió 2 gm. de PAS b.i.d. con excelente tolerancia; al día siguiente se le administraron tres dosis de 2 gm. cada una de PAS y 1 gm. de SM i.m.; su temperatura oral mostró esa tarde una elevación a 37.5°C. Al siguiente día se le administró solamente PAS, cuatro dosis de 2 gm. cada una, observándose nuevamente una elevación a 37.5°C de su temperatura oral.

El decimoséptimo día el enfermo recibió una dosis de 150 mg. de INH y no se le administró ningún otro medicamento. Una hora después presentó intensa disnea con una frecuencia respiratoria de 32, taquicardia de 114, vértigo, náusea y vómito; el examen demostró numerosos estertores húmedos inspiratorios en la totalidad de ambos pulmones con estertores silbantes y roncantes, ruidos cardíacos con ritmo normal a la frecuencia indicada, borde anterior del hígado 10 cm. debajo del reborde costal pero no doloroso a la palpación; su temperatura oral se elevó a 38.9°C. Nuevamente se suspendió la administración de medicamentos. Al día siguiente aún se encontraba disneico con una frecuencia de 32 respiraciones por minuto, la taquicardia había aumentado a 130 por minuto con ritmo normal, la temperatura oral oscilaba entre 38.3 y 38.9°C. Un día después todos los síntomas habían desaparecido, la exploración del corazón y pulmones no mostró anormalidades, su temperatura era normal y se sentía completamente bien.

El vigésimo segundo día se le administró al paciente una dosis de 2 gm. de PAS sin que se presentara ningún efecto colateral. Al día siguiente se le inyectó 1 gm. de SM, el cual provocó cefalea, náusea y elevación de la temperatura oral a 37.9°C. Durante los siete días siguientes no se le administró ningún medicamento. El día trigésimo primero toleró muy bien 2 gm. de PAS y al día siguiente se le administraron dos dosis de 2 gm. de PAS, igualmente bien toleradas. Un día después se le inyectó 1 gm. de SM sin que se presentara ningún efecto colateral y ese mismo día toleró igualmente bien 3 dosis de 2 gm. de PAS. A partir de entonces se continuó la administración de ambos tuberculostáticos aumentando la dosis de PAS a 10 gm. diarios e inyectando 1 gm. de SM dos veces por semana hasta completar un total de quince meses de tratamiento con magnífica tolerancia.

Exámenes de laboratorio. Solamente se mencionan dos exámenes de laboratorio que se efectuaron el decimoctavo día del episodio agudo descrito. Índice icterico 6.1 unidades. Floculación cefalina-colesterol 4 +

Comentario. Antes de ingresar al hospital el enfermo había presentado en una ocasión un episodio severo de disnea con palpitations cardíacas, náusea, vómito, debilidad e hipertermia unas pocas horas después de haber recibido isoniazida con ácido para-aminosalicílico. Dos episodios similares presentó en el hospital después de recibir ambos tuberculostáticos, los cuales fueron considerados como el resultado de hipersensibilidad a uno de los dos medicamentos. Con el objeto de determinar cuál de los dos tuberculostáticos había sido el responsable de la reacción se le administró al paciente PAS dos días consecutivos y como fue muy bien tolerado se atribuyó el episodio agudo a la isoniazida. La prueba definitiva se obtuvo administrando isoniazida sola: una hora después de

recibir una dosis de 150 mg. de dicho tuberculostático el enfermo sufrió un ataque de asma bronquial con taquicardia, náusea, vómito, vértigo e hipertermia, episodio aún más severo que los dos que había presentado anteriormente consecutivos a la ingestión de INH con PAS. No quedaba duda de que el enfermo había presentado manifestaciones de severa intolerancia a la isoniazida debido a hipersensibilidad en cuatro ocasiones, una anterior a su ingreso y las otras tres durante su estancia en el hospital. El paciente no sufrió efectos colaterales después de la primera dosis de estreptomina y toleró igualmente bien el ácido para-aminosalicílico, ambos administrados solos, pero presentó hipertermia cuando recibió SM con PAS; posteriormente la pirexia apareció cuando se le administraron SM y PAS separadamente y en días diferentes, lo que indica que se había presentado cierto grado de intolerancia a ellos por estar actuando como agentes sensibilizantes adicionales; a pesar de ello se continuó su administración y el enfermo llegó a tolerarlos, lo que permitió completar el tratamiento.

La hepatomegalia y las anomalías en los exámenes de laboratorio mencionados fueron interpretados como manifestaciones de hepatitis aguda tóxica que pudo haber sido causada por la isoniazida o por el ácido para-aminosalicílico, pero que probablemente fue también producida por la isoniazida dada la marcada hipersensibilidad mostrada por el paciente hacia ella. La hepatitis se diagnosticó el decimoquinto día de iniciado el tratamiento con INH y PAS a pesar de haber recibido solamente cuatro dosis de isoniazida de 150 mg.; durante esos quince días recibió trece dosis de ácido para-aminosalicílico y solamente dos dosis de estreptomina, siendo posible observar la presentación de hipertermia cuando se administraron dichos tuberculostáticos asociados e individualmente en días diferentes, lo que permite considerarlos como agentes sensibilizantes adicionales.

C U A D R O

SIETE CASOS DE HIPERSENSIBILIDAD SEVERA CAUSADOS POR DOS TUBERCULOSTATICOS: ACIDO PARA-AMINOSALICILICO (CINCO CASOS) E ISONIAZIDA (DOS CASOS)

Nº del caso	Edad y sexo	Intervalo entre comienzo del tratamiento y aparición de la reacción	MANIFESTACIONES CLINICAS, EXAMENES DE LABORATORIO Y DIAGNOSTICO
1	Mujer de 40 años	20 días después de iniciado el tratamiento con SM, INH y PAS	Malestar general, dolor vago en todo el cuerpo, hipertermia durante 25 días, dermatitis generalizada macular y papulosa con prurito, cefalea, náusea, vómito, ictericia, materias fecales acólicas, bilirrubinuria y hepatomegalia. <i>Exámenes de laboratorio.</i> Índice icterico 186 unidades. Reacciones de van den Bergh: 17.8 mg. % directa inmediata, 17.9 mg. % directa retrasada, 19.5 mg. % reacción indirecta. Flocculación cefalina-colesterol: 4 + después de 48 horas. Enturbiamiento del timol: 26 unidades. <i>Diagnóstico.</i> Hepatitis con dermatitis debida al ácido para-aminosalicílico. Agentes sensibilizantes adicionales: estreptomycin y isoniazida, tuberculostáticos que también le producían dermatitis.
2	Hombre de 62 años	4 meses después de comenzado el tratamiento con INH y PAS	Comienzo súbito: adormecimiento, debilidad, flaccidez y dolor a la palpación en los miembros superiores e inferiores con ausencia de los reflejos óseos, tendinosos y abdominales, Babinski negativo, dificultad para la micción y defecación. Dos semanas después había parálisis parcial de las cuatro extremidades. Después de perder 19 kg. de peso comenzó a mejorar lentamente hasta llegar a la desaparición completa de todos los signos y síntomas cuatro meses después de haberse presentado. <i>Exámenes de laboratorio.</i> Líquido cefalorraquídeo: apariencia incolora y transparente con una célula por mm. ³ , 700 mg. % de cloruros, 68 mg. % de glucosa y 220 mg. % de proteínas. Oro coloidal OOOOOOOOOO. <i>Diagnóstico.</i> Síndrome de Guillain-Barré (mielorradiculoneuritis) producido por el ácido para-aminosalicílico.
3	Hombre de 60 años	31 días después de iniciado el tratamiento con SM, INH y PAS	Hipertermia, debilidad, obnubilación, ictericia y hepatomegalia. La pirexia persistió a pesar de haberse suspendido la administración de INH, pero la temperatura descendió en crisis a lo normal al interrumpirse la administración de PAS once días después de iniciarse la hipertermia. Tanto SM, cuya administración se continuó a través de la reacción, como INH que se reanudó cuando los síntomas habían desaparecido, ocasionaron hipertermia también, la que dejó de presentarse al continuar y completar el tratamiento con ambos tuberculostáticos hasta un total de 14 meses. <i>Exámenes de laboratorio.</i> Prueba de van den Bergh: 4 mg. % directa inmediata, 4.20 mg. % directa retrasada, 6.20 mg. % reacción indirecta. Prueba de enturbiamiento del timol: 8 unidades. <i>Diagnóstico.</i> Hepatitis debida al ácido para-aminosalicílico. Agentes sensibilizantes adicionales: estreptomycin y isoniazida, las que también le causaban pirexia, pero se continuó su administración y la hipertermia no se volvió a presentar.
4	Hombre de 65 años	7 días después de comenzado el tratamiento con SM, INH y PAS	Comienzo súbito: disnea con una frecuencia respiratoria de 38 y taquicardia de 140 se presentaron 15 minutos después de tomar el enfermo INH con PAS; hipertermia de 38.5°C ese mismo día y exantema generalizado sin prurito dos días después. La disnea y la taquicardia se exacerbaban o reaparecían después de cada dosis de INH con PAS. Los síntomas desaparecieron y coincidieron con descenso de la

temperatura en crisis al suspenderse la administración de PAS, a pesar de haberse continuado el tratamiento con SM e INH que se mantuvieron con excelente tolerancia durante 15 meses. *Diagnóstico.* Disnea con taquicardia, fiebre y dermatitis causadas por el ácido para-aminosalicílico.

- 5 **Hombre** 17 días después de 27 años de iniciado el tratamiento con SM, INH y PAS. Exantema eritematoso prurítico generalizado con enantema en la mucosa oral y lengua, e hipertermia. *Exámenes de laboratorio.* Los hemogramas fueron normales hasta la séptima semana, cuando comenzaron a mostrar anomalías en los leucocitos, cuyo número varió entre 5.100 y 10.500; neutrófilos polimorfonucleares 3 a 42%, stabs 2 a 4%, linfocitos 42 a 90%, monocitos 2 a 5%, eosinófilos 1 a 14%, basófilos 1%; algunos linfocitos eran atípicos en morfología y color. Floculación cefalina-colesterol 3 +. *Diagnóstico.* Síndrome de mononucleosis infecciosa con dermatitis causado por el ácido para-aminosalicílico. Agentes sensibilizantes adicionales: estreptomina e isoniazida que también producían pirexia.
- 6 **Mujer** 27 días después de 2 años de iniciado el tratamiento con INH. Fatiga, hipertermia, náusea, dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, ictericia, heces acólicas y bilirrubinuria; no fue posible determinar el tamaño del hígado y del bazo debido a la presencia de pneumoperitoneo artificial. Se suspendió la administración de INH y la temperatura descendió en lisis de 38.3°C a lo normal y todos los síntomas y signos desaparecieron. Duración del episodio agudo: 23 días. Once días después se reanudó el tratamiento con INH, administrada con tolerancia excelente durante cuatro meses; se asociaron entonces SM y PAS y los tres tuberculostáticos se mantuvieron hasta dar por concluido el tratamiento seis y medio meses después. *Exámenes de laboratorio.* Hemograma: hemoglobina 75%, eritrocitos 3.480.000, leucocitos 18.000, neutrófilos polimorfonucleares 72%, linfocitos 22%, monocitos 3%, eosinófilos 3% y basófilos 0%. Floculación cefalina-colesterol: 1 + a las 24 horas y 2 + a las 48 horas. *Diagnóstico.* Hepatitis causada por la isoniazida.
- 7 **Hombre** Cuatro episodios agudos de 61 años después de recibir INH (4 primeras dosis) en el curso del tratamiento con SM, INH y PAS. El enfermo presentó cuatro episodios agudos severos con la misma sintomatología, el primero varios días antes de su ingreso al hospital y los tres siguientes cuando se encontraba en el mismo sometido a tratamiento con SM, INH y PAS. En los tres primeros episodios existía el antecedente de haber tomado pocas horas antes INH con PAS; el cuarto episodio fue causado deliberadamente administrando una dosis de 150 mg. de isoniazida sola, para determinar cuál de los dos tuberculostáticos, INH o PAS, era el causante de la reacción severa de hipersensibilidad, cuyos síntomas y signos fueron disnea con frecuencia respiratoria de 32 a 36, palpitaciones cardíacas con taquicardia de 114 a 130, náusea, vómito, debilidad, sensación de mareo, hipertermia hasta 38.9°C, numerosos estertores húmedos, sibilantes y roncantes en la totalidad de ambos pulmones. El primer episodio que se presentó en el hospital apareció al día siguiente de haber recibido la primera dosis de INH; el cuarto episodio ocurrió una hora después de recibir 150 mg. de INH sin ningún otro medicamento, siendo la cuarta dosis de INH en quince días; ese mismo día se constató la presencia de hepatomegalia. *Exámenes de laboratorio.* Índice icterico 6.1. unidades. Floculación cefalina-colesterol 4 +. *Diagnóstico.* Asma bronquial con taquicardia y fiebre producidos por la isoniazida. Hepatitis atribuida a la isoniazida. Agentes sensibilizantes adicionales: estreptomina y ácido para-aminosalicílico, los cuales también le producían pirexia pero moderada y solamente las primeras dosis, siendo posible continuar el tratamiento hasta completar un total de 15 meses con tolerancia excelente. Nunca más se le volvió a administrar isoniazida.

RESUMEN

El autor llevó a cabo un estudio de reacciones severas de hipersensibilidad a medicamentos en 854 enfermos tuberculosos pulmonares hospitalizados, adultos de ambos sexos, quienes fueron tratados con estreptomycin, isoniazida y ácido para-aminosalicílico administrados simultáneamente, excepto en algunos casos en que fue necesario interrumpir el tratamiento con uno de ellos debido a intolerancia. El promedio de duración del estudio fue de nueve meses en el grupo de 854 enfermos, varió entre uno y veinticuatro meses en 823 pacientes, siendo menor de un mes en los restantes 31. A 806 enfermos se les administró estreptomycin, 1 gm. i.m. dos veces a la semana a intervalos de tres a cuatro días; 761 pacientes fueron tratados con ácido para-aminosalicílico, 8 a 12 gm. al día en tres dosis, de acuerdo con su tolerancia; 826 enfermos recibieron isoniazida, 150 mg. dos veces al día.

Se presentaron siete casos de reacción severa de hipersensibilidad en el grupo de 854 enfermos, cinco de los cuales fueron causados por el ácido para-aminosalicílico y dos por la isoniazida. No se presentó ningún caso de hipersensibilidad severa causada por la estreptomycin en ninguno de los 806 enfermos que recibieron este antibiótico, pero en cuatro de los siete casos de reacción a PAS o a INH los enfermos presentaron también sensibilidad a SM.

Los siguientes cinco casos de reacción severa de hipersensibilidad fueron causados por el ácido para-aminosalicílico, lo que corresponde a 0.65% de los 761 enfermos que recibieron este medicamento: CASO 1.—Hepatitis con dermatitis. Agentes sensibilizantes adicionales: estreptomycin e isoniazida. CASO 2.—Síndrome de Guillain-Barré (mielorradiculoneuritis). CASO 3.—Hepatitis. Agentes sensibilizantes adicionales: estreptomycin e isoniazida. CASO 4.—Disnea con taquicardia, fiebre y dermatitis. CASO 5.—Síndrome de mononucleosis infecciosa con dermatitis. Agentes sensibilizantes adicionales: estreptomycin e isoniazida.

La isoniazida causó los siguientes dos casos de reacción severa de hipersensibilidad, lo que equivale a 0.24% de los 826 pacientes que recibieron este tuberculostático: CASO 6.—Hepatitis. CASO 7.—Asma bronquial con taquicardia y fiebre. Hepatitis también atribuida a la isoniazida. Agentes sensibilizantes adicionales: estreptomycin y ácido para-aminosalicílico.

SUMMARY

The author carried out a study of severe hypersensitivity reactions to drugs in 854 hospitalized tuberculous patients, adults of both sexes, who were treated with streptomycin, isoniazid, and para-aminosalicylic acid given simultaneously, excepting some cases which required the discontinuation of one of the drugs due to intolerance. The average duration of the study was nine months in the group of 854 patients, it ranged between one and twenty-four months in 823 patients, being less than one month in the remaining 31. Streptomycin was given to 806 patients, 1 gm. i.m. twice a week at intervals of three to four days; aminosalicylic acid was given to 761 patients, 8 to 12 gm. daily in three doses according to tolerance; isoniazid was given to 826 patients, 150 mg. twice a day.

Seven cases of severe hypersensitivity reaction appeared in the group of 854 patients, five due to aminosalicylic acid and two to isoniazid. No severe cases of hypersensitivity reaction due to streptomycin developed among the 806 patients

who received this antibiotic, but in four of the seven cases of hypersensitivity to PAS or INH the patients also became simultaneously sensitized to SM.

The following five cases of severe hypersensitivity reaction were due to aminosalicylic acid, which represent an incidence of 0.65% among 761 patients who received this drug: CASE 1.—Hepatitis with dermatitis. Additional sensitizing agents: streptomycin and isoniazid. CASE 2.—Guillain-Barre syndrome (myeloradiculoneuritis). CASE 3.—Hepatitis. Additional sensitizing agents: streptomycin and isoniazid. CASE 4.—Dyspnea with tachycardia, fever, and dermatitis. CASE 5.—Infectious mononucleosis syndrome with dermatitis. Additional sensitizing agents: streptomycin and isoniazid.

The following two cases of severe hypersensitivity reaction were caused by isoniazid, which represent an incidence of 0.24% among 826 patients who received this drug. CASE 6.—Hepatitis. CASE 7.—Bronchial asthma with tachycardia and fever. Hepatitis also attributed to isoniazid. Additional sensitizing agents: streptomycin and para-aminosalicylic acid.

BIBLIOGRAFIA

1.—BRENES I., ABELARDO A.

Estudio de efectos colaterales causados por estreptomina, ácido para-aminosalicílico e isoniazida. Acta Médica Costarricense 13(1):53-68; 1970.