

Interacción de isoniazida con alimentos

Sr. Director: El primer inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO) utilizado en el tratamiento de la depresión fue un derivado isopropílico de la isoniazida, la iproniazida, que se comenzó a ensayar como antidepresivo tras observarse que este tipo de fármacos "levantaban el ánimo" de los pacientes tuberculosos. En la actualidad, a pesar de su eficacia clínica contrastada, el empleo de los IMAO es muy limitado, por el temor a las interacciones de consecuencias graves que pueden presentar con fármacos y con alimentos que contienen monoaminas. Sin embargo, aunque la isoniazida esté estructuralmente relacionada con algunos IMAO y se hayan descrito casos de interacción con alimentos, las directrices de sociedades científicas sobre tratamiento de la enfermedad y de la infección tuberculosa no mencionan esta interacción y consecuentemente tampoco aluden a ninguna medida para evitarla.

Describimos el caso de una mujer de 33 años, sin antecedentes clínicos de interés, en quimioprofilaxis con isoniazida a dosis de 300 mg/día, por un diagnóstico de infección tuberculosa. Trabajaba en un servicio de enfermedades infecciosas en contacto habitual con enfermos de tuberculosis. Consultó con el servicio de alergología por haber comenzado a experimentar un prurito generalizado y eritema que se desencadenaba fundamentalmente con el rascado. Se realizó una anamnesis detallada y pruebas complementarias que incluyeron búsqueda de huevos y parásitos en heces, determinación de IgE total y estudio de hipersensibilidad a alimentos, todo lo cual resultó normal. La paciente inició un tratamiento con antihistamínicos (terfenadina), sin conseguir una resolución completa de la sintomatología. Por ello, se planteó la posible relación entre la toma de la isoniazida y el cuadro clínico. Se realizó una revisión sobre el perfil de efectos adversos de este fármaco, encontrándose que podía interaccionar con determinados alimentos, con síntomas compatibles con los referidos. Tras conocer que la paciente comía casi a diario y en cierta cantidad quesos variados, sobre todo Roquefort, Manchego y Emmental, se le recomendó realizar una dieta de exclusión de queso, así como de otros alimentos ricos en aminas biógenas, con lo que desaparecieron completamente la sintomatología y las necesidades de medicación antihistamínica. Un mes después la paciente reintrodujo los alimentos que había suprimido, reproduciéndose el cuadro clínico de prurito intenso. La sintomatología desapareció de nuevo cuando volvió a realizar una dieta restrictiva, completando los 6 meses de tratamiento sin presentar nuevos episodios. Una vez finalizado el tratamiento, volvió a realizar una dieta libre, tolerando perfectamente los alimentos antes excluidos.

Los IMAO tradicionales, utilizados como antidepresivos, inhiben de forma inespecífica e irreversible la MAO. La ingestión de estos fármacos junto con alimentos ricos en aminas biógenas, tiramina e histamina fundamental-

mente, puede dar lugar a una interacción con manifestaciones tóxicas, ya que, por una parte, se encuentran inhibidas la MAO intestinal y la hepática, aumentando la biodisponibilidad de las aminas exógenas ingeridas y, en segundo lugar, se bloquea la MAO sistémica, con lo que se prolonga la permanencia de las aminas en el organismo, intensificándose sus efectos¹. En la tabla I se resume una relación de los alimentos susceptibles de dar lugar a este tipo de interacción y que deben evitar los pacientes sometidos a tratamiento con estos fármacos². Destacan diversos tipos de quesos, extractos de levadura y carne, embutidos y algunos pescados, especialmente túnidos y escómbridos. Las aminas se forman en estos alimentos por descarboxilación de los aminoácidos precursores, durante los procesos de fermentación y maduración necesarios para que el alimento adquiera las características que le son propias, o bien como consecuencia del deterioro.

La tiramina es la amina habitualmente implicada en las interacciones de los antidepresivos IMAO, ocasionando las conocidas crisis hipertensivas que cursan con palpitaciones, cefalea, eritema y sudación. La isoniazida se comporta como un inhibidor débil de la MAO, pero también inhibe la diaminooxidasa (DAO), enzima implicada en la degradación de la histamina junto con la MAO³, por lo que la mayoría de los casos de interacción se han atribuido a la histamina, siendo los alimentos implicados pescados con altas concentraciones de histamina (atún y varias especies de peces tropicales)^{4,5}. En estos casos, los pacientes presentan un cuadro clínico caracterizado por eritema facial o generalizado y prurito, que puede acompañarse de dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos y cefaleas, todo lo cual se asemeja a una reacción alérgica mediada por IgE, pero se debe a la acción directa de la histamina, presente en elevada cantidad en estos alimentos. Se han notificado también casos aislados de interacción con algunos tipos de queso⁶, que se atribuyeron unas veces a la tiramina, otras, a la histamina o bien a la combinación de ambas aminas biógenas. Los quesos pueden conte-

ner cantidades altas tanto de tiramina como de histamina, resultando difícil discernir cuál es la amina implicada en función de unos síntomas referidos retrospectivamente por el paciente.

En este caso, una vez descartadas por el servicio de alergología otras posibles causas de hipersensibilidad, se pudo confirmar que la reacción fue debida a una interacción de la isoniazida con alimentos, por el hecho de que la sintomatología desapareciera al retirar de la dieta los quesos con elevado contenido en aminas biógenas, que la reintroducción de los mismos reprodujera la sintomatología y que tras finalizar el tratamiento la paciente tolerase de nuevo estos alimentos. Dado que el cuadro clínico estaba caracterizado por un intenso prurito, creemos que éste pudo haberse producido fundamentalmente por la acumulación de histamina.

Las sociedades profesionales deberían considerar, dentro de las directrices de tratamiento de la tuberculosis, la posibilidad de que ocurran interacciones como la aquí descrita. Asimismo, si un paciente en tratamiento con isoniazida presenta una sintomatología de este tipo, el prescriptor debería considerar una restricción dietética, ante la posibilidad de que se trate de una interacción con los alimentos.

M.J. Otero*, I. Dávila
y A. Domínguez-Gil***

*Servicio de Farmacia.

**Servicio de Alergología.

Hospital Universitario de Salamanca.

**TABLA I
Alimentos que deben evitar los
pacientes en tratamiento con fármacos
inhibidores de la monoaminooxidasa**

Quesos
Todos, excepto quesos tipo crema y requesón
Carnes y pescados
Embutidos (salchichón, salami, mortadela, etc.)
Carnes enlatadas y salchichas
Pescados ahumados y marinados (arenques)
Vegetales
Habas
Choucroute
Bebidas alcohólicas
Vinos tipo Chianti y Rioja deben ser tomados con moderación
Varios
Extractos de levadura y de carne
Suplementos proteicos dietéticos
Sopas enlatadas

1. Mariné Font A. Alimentos y medicamentos: Interacciones. 3.ª parte. Circular Farmacéutica 1978; 258: 43-61.
2. Shulman KI, Walker SE, MacKenzie S, Knowles S. Dietary restriction, tyramine, and the use of monoamine oxidase inhibitors. J Clin Psychopharmacol 1989; 9: 397-402.
3. Hui JY, Taylor SL. Inhibition of in vivo histamine metabolism in rats by foodborne and pharmacologic inhibitors of diamine oxidase, histamine N-methyltransferase, and monoamine oxidase. Toxicol Appl Pharmacol 1985; 81: 241-249.
4. Uragoda CG. Histamine poisoning in tuberculous patients after ingestion of tuna fish. Am Rev Respir Dis 1980; 121: 157-159.
5. Yufang D. Histamine like reaction in tuberculous patients taking fishes containing much of histamine under treatment with isoniazid in 277 cases. Chinese J Tuberculosis Respir Dis 1986; 9: 317-318.
6. Hauser MJ, Baier H. Interactions of isoniazid with foods. Drug Intell Clin Pharm 1982; 16: 617-618.

Agudización asmática severa causada por la aplicación tópica de ketoprofeno

Sr. Director: En algunos pacientes asmáticos, la aspirina o ácido acetilsalicílico (AAS) y otros antiinflamatorios no esteroides (AINE) ocasionan crisis de broncospasmo¹.

El mecanismo determinante de esta reacción adversa no se conoce con exactitud. La interferencia con el metabolismo del ácido araquidónico constituye la hipótesis más aceptada². La mayoría de los cuadros de broncoconstricción causados por este grupo de medicamentos se relaciona con su utilización por la vía sistémica. En contrapartida, existen escasos registros de esta complicación asociados a su aplicación tópica (MEDLINE 1983-1997)³⁻⁵. En este artículo, describimos a un paciente que presentó una agudización asmática severa, tras la aplicación local percutánea de un gel de ketoprofeno

Varón de 60 años de edad, ex fumador, con antecedentes de asma bronquial extrínseca y alergia a AINE. Había requerido 3 ingresos previos por agudización asmática, en relación con la administración oral de propifenazona, acetilsalicilato de lisina y ketorolaco, la última hacía 2 años. Desde entonces tomaba dextropropoxifeno como analgésico y antipirético, sin complicaciones asociadas a su uso. El día de su ingreso sufrió un traumatismo torácico. Por este motivo, en el servicio de urgencias de su centro de salud le pautaron tratamiento con dextropropoxifeno oral y con un gel de ketoprofeno. A las 3 h de la aplicación local de este último fármaco, comenzó con un cuadro de disnea progresivamente creciente, sudación profusa, dolor torácico y aumento de ruidos torácicos, empeorando rápidamente. Ante ello, fue trasladado a nuestro hospital. A su llegada estaba inconsciente, en situación de parada respiratoria. Tras la aplicación de medidas de reanimación básicas y el tratamiento con oxigenoterapia a alto flujo, adrenalina subcutánea, metilprednisolona y teofilina intravenosas, y salbutamol y bromuro de ipratropio nebulizados, mejoró clínicamente de forma rápida. Analíticamente, a su llegada a nuestro hospital, la gasometría arterial ($\text{FiO}_2 = 1$) mostraba: pH 7,31, pCO_2 110,5 mmHg, pO_2 84 mmHg y bicarbonato (BC) 21 mmol/l. A los 90 min de su admisión, estaba consciente, orientado y eúpeico. En la auscultación pulmonar se oía un murmullo vesicular disminuido, con sibilancias espiratorias aisladas. En la gasometría arterial ($\text{FiO}_2 = 0,28$) se objetivaba: pH 7,39, pCO_2 39,3 mmHg, pO_2 76 mmHg y BC 23 mmol/l. El paciente permaneció vigilado en nuestro centro varias horas, con monitorización estrecha. Posteriormente, ante su estabilidad clínica, fue trasladado a su centro de referencia. Allí continuó evolucionando favorablemente, y fue dado de alta a los pocos días.

La prevalencia de la intolerancia a AAS y a otros AINE en pacientes con asma bronquial varía notablemente en función de la población estudiada. En diferentes estudios se han obtenido cifras que oscilan entre 4 y el 20% de los asmáticos, dependiendo del método utilizado para realizar el diagnóstico⁶. Así, cuando se emplean criterios clínicos, las prevalencias obtenidas son menores que cuando se utilizan tests de provocación. La reacción de intolerancia a estos fármacos puede presentarse a cualquier edad, pero es más frecuente entre la tercera y la cuarta décadas. Suele manifestarse de forma aguda, entre minutos y 1 h después de su administración oral, causando un episodio de broncospasmo más o menos severo, a veces acompañado de rinorrea, enrojecimiento de cabeza y cuello y

pérdida de conciencia. En este paciente, el cuadro clínico comenzó a las 3 h de la administración tópica de ketoprofeno^{1,2}. El retraso de tiempo desde la aplicación del fármaco hasta el inicio del ataque asmático podría estar relacionado con su vía de absorción. De este modo, el intervalo de tiempo anterior al inicio de la agudización asmática sería mayor cuando el AINE es administrado por vía tópica, en comparación con las vías oral o parenteral. En cuanto al diagnóstico de esta entidad, el patrón de referencia es el test de provocación con AAS. Sin embargo, dicho test puede ser peligroso para estos enfermos, por lo que el diagnóstico se realiza en muchas ocasiones según una historia clínica indicativa, como sucedió en este caso. Si es preciso instaurar un tratamiento analgésico en estos pacientes, puede emplearse el paracetamol. La mayoría de estos sujetos toleran este fármaco, que también puede provocar potencialmente una reacción asmática, sobre todo cuando se administra a dosis muy altas (superiores a 1 g). También los analgésicos que contienen dextropropoxifeno, codeína, morfina y otros derivados mórficos pueden administrarse, sin problemas, en la mayoría de los pacientes asmáticos sensibles a los AINE. Por otro lado, cuando estos sujetos requieren la ingesta prolongada de AINE por otros procesos crónicos, puede plantearse un tratamiento de desensibilización^{2,6}.

En conclusión, los AINE pueden inducir reacciones de broncoconstricción en algunos pacientes asmáticos, no solamente cuando se administran por la vía sistémica, sino también cuando se aplican de forma tópica. Los pacientes asmáticos con intolerancia a este grupo de fármacos deberían recibir información detallada de los medicamentos que pueden tomar y de los que tienen prohibidos. De este modo, podrían utilizar la terapia analgésica y antiinflamatoria más apropiada en cada caso, con los mínimos efectos adversos.

**J. de Miguel Díez, A. Ramos Martos
y J.A. Serrano Iglesias**
Servicio de Neumología.

Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

- Castillo JA. Asma por medicamentos. En: Izquierdo J, Morera J, editores. Asma bronquial. Barcelona: MCR, 1993; 115-125.
- Casadevall J, Picado C. Asma bronquial inducida por antiinflamatorios no esteroideos. En: Perpiñá M, editor. Asma. Lo esencial. Barcelona: MRA, 1997; 115-125.
- Tonaka N, Kobayashi H, Mitsufuji H, Sato T, Ogura T, Takada N et al. A case of aspirin-induced asthma which developed due to rubbing a lotion containing a non-steroidal anti-inflammatory drug ketoprofen on the skin. *Nippon-Kyobu-Shikkan-Gakkai-Zasshi* 1994; 32: 378-381.
- Sitenga GL, Ing EB, Van Dellen RG, Younge BR, Leavit JA. Asthma caused by topical application of ketorolac. *Ophthalmology* 1996; 103: 890-892.
- Sharir M. Exacerbation of asthma by topical diclofenac. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 294-295.
- Chan TYK. Severe asthma attacks precipitated by NSAIDs. *Ann-pharmacother* 1995; 29: 199.

Metástasis de carcinoma anaplásico de células gigantes de pulmón en el intestino delgado

Sr. Director: Aproximadamente el 50% de todos los pacientes con cáncer de pulmón presentan metástasis en el momento del diagnóstico, siendo el cerebro, el hígado, los huesos y las cápsulas suprarrenales los sitios más frecuentemente afectados^{1,3}. Las metástasis sobre el intestino delgado, de los tumores primarios de pulmón, son poco frecuentes, apareciendo del 7,7 al 11% en las autopsias^{4,5}. De este porcentaje, solamente un 13% se presenta con diversas formas clínicas en la vida del paciente⁴. Presentamos a una paciente joven con un carcinoma de células gigantes de pulmón con metástasis en el duodeno y el yeyuno.

Mujer de 40 años que presenta como antecedentes de interés ser fumadora de 30-40 cigarrillos/día desde los 20 años, e intervenida de quiste ovárico en 1983. La paciente acude a nuestro servicio porque tras un catarro de vías altas descendente presentaba, tras un mes de tratamiento, tos y expectoración hemoptoica, así como dolor en hombro derecho y sensación vertiginosa. La exploración física se encontraba dentro de límites normales. En cuanto a las pruebas complementarias, la analítica básica de sangre y orina, el estudio de coagulación y la gasometría basal eran normales. Se llevaron a cabo tres citologías de esputo: dos de ellas indicativas de carcinoma. En la radiografía de tórax se observaba una masa en el lóbulo superior derecho (LSD). En la tomografía computarizada (TC) torácica se observaba una masa de 5×5 cm en LSD con engrosamiento pleural adyacente y sin adenopatías mediastínicas ni hiliares. TC craneal: lesión nodular de 1,5 cm en protuberancia. Fibrobroncoscopia: dentro de la normalidad. Eco-abdominal: sin hallazgos. Resonancia magnética cerebral: se confirma la metástasis única en protuberancia. Mediante una PAAF con control de TC se diagnosticó de carcinoma anaplásico de células gigantes de pulmón (CACGP). Por todo lo anterior es clasificado como T2 N0 M1 (estadio IV con metástasis única cerebral). Se decide utilizar gammacirugía craneal para actuar sobre la metástasis cerebral y mientras se espera su eficacia la paciente presenta un abdomen agudo por lo que es intervenida extrayéndose ambos ovarios que presentan metástasis de CACGP (TC abdominal poscirugía normal), iniciándose tratamiento quimioterápico. A los 4 meses del diagnóstico la paciente ingresa con melenas (destacaba en la analítica básica una Hb de 6,5 g/dl, bilirrubina [Bb] total de 9,12 mg/dl, Bb directa de 7,89 mg/dl y una fosfatasa alcalina de 1.729 U/l) por lo que, al realizar una gastroscopia, se observa en la segunda porción del duodeno en la región papilar, una formación vegetante sangrante, observándose en el TC abdominal no sólo engrosamiento, por infiltración, de la segunda porción del duodeno, sino también del yeyuno, así como metástasis en el hígado, el páncreas, adenopatías retroperitoneales y vesícula biliar distendida con gran dilatación de las vías biliares intra y extrahepáticas (fig. 1). La paciente se deterioró falleciendo a las 6 semanas del diagnóstico de las metástasis en el intestino delgado.