

Reacción paradójica al tratamiento antituberculoso en un caso de tuberculosis pulmonar

P. Meseguer Yebra¹, F. Álvarez², J. Pena Nieto³, E. Cid Fernández⁴, A. Álvarez Moreno⁵

¹Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud de Tordoia (A Coruña). ²Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela (A Coruña). ³Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud de Lousame (A Coruña). ⁴Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud de O Rosal (Pontevedra). ⁵Servicio de Radiología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela (A Coruña)

Resumen

Los pacientes con tuberculosis pueden presentar un empeoramiento transitorio de la enfermedad después de iniciar un tratamiento antituberculoso adecuado. Es lo que se denomina «reacción paradójica al tratamiento antituberculoso». Es más frecuente en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, pero también ocurre en los no infectados. Son pacientes que, tras una mejoría inicial, presentan nuevas lesiones o las ya existentes empeoran. Se ha sugerido que estas reacciones se deben a la recuperación del sistema inmunitario que ocurre en el curso de un tratamiento. El diagnóstico sólo es posible después de un estudio exhaustivo que descarte otras causas de empeoramiento de la enfermedad, especialmente el fracaso o el incumplimiento terapéutico. El tratamiento es sintomático en las reacciones leves, y no es preciso modificar el régimen inicial de fármacos. En las formas más graves los expertos aconsejan el uso de corticoides, tema que aún es motivo de discusión. El conocimiento de estas reacciones permite informar adecuadamente a los pacientes y sus familias, y evitar procedimientos invasivos y modificaciones innecesarias en el tratamiento. Presentamos el caso de una niña de 2 años de edad con tuberculosis pulmonar y adenitis cervical tuberculosa, que presentó una reacción paradójica un mes y medio después de iniciado el tratamiento antituberculoso. Se revisa la bibliografía relacionada.

Palabras clave

Tuberculosis, reacción paradójica, síndrome de reconstitución inmunitaria

Abstract

Title: Paradoxical reaction to the treatment of a patient with pulmonary tuberculosis

Patients with tuberculosis (TB) may show a transitional worsening of their disease after starting an adequate tuberculosis drugs therapy. That is a so-called paradoxical reaction. It is more frequent in patients infected by the human immunodeficiency virus (HIV), but it can also take place in non-infected ones. These are patients who, after an initial improvement, develop new lesions or suffer worsening of pre-existing ones. It has been suggested that these reactions are caused by a recovery of the altered immune response as a result of appropriate treatment. The diagnosis is only possible after an exhaustive study that excludes other potential causes of worsening, especially treatment failure or non-adherence to the treatment. The treatment is merely symptomatic in case of mild reactions and it is not necessary to modify the therapeutic plan. In the most severe reactions, experts suggest the use of corticosteroids, although the latter is still subject of discussion. The knowledge of these reactions allows providing accurate information to the patients and their families, therefore avoiding invasive procedures and unnecessary modifications of the treatment. We report the case of a two-year-old girl with pulmonary tuberculosis and tuberculous cervical adenitis presenting paradoxical reaction one month and a half after initiating the treatment for tuberculosis. The related literature is reviewed.

Keywords

Tuberculosis, paradoxical reaction, immune reconstitution syndrome

Introducción

Los datos epidemiológicos publicados demuestran que la tuberculosis (TB) sigue siendo una enfermedad importante en todo el mundo. Los datos del Centro Nacional de Epidemiología confirman que nuestro país no es ajeno a esta realidad.

En el control de la tuberculosis es importante la identificación y el diagnóstico precoz, así como la instauración de un

tratamiento en los niños expuestos, en los que presentan una infección latente y en los enfermos. Además, dentro de este control se incluye el reconocimiento de las reacciones paradójicas al tratamiento antituberculoso (RPTA), que consisten en un empeoramiento clínico y radiológico, o un desarrollo de nuevas lesiones después de comenzar un tratamiento antituberculoso correcto y con una buena respuesta inicial a éste. Se produce generalmente entre 3 y 12 semanas tras iniciar el tratamiento,



Figura 1. Radiografía anteroposterior inicial: engrosamiento y borrosidad peribronquial y parahiliar, con adenopatía hiliar izquierda

que incluye fármacos bactericidas potentes como la isoniacida y la rifampicina¹⁻³.

Es importante conocer este tipo de reacciones para evitar la realización de procedimientos invasivos o cambios innecesarios en el tratamiento en curso.

Caso clínico

Niña española de 2 años de edad que presenta, desde 3 semanas antes, fiebre intermitente (de más de 39 °C), astenia, inapetencia y pérdida de 1 kg de peso.

La exploración física fue irrelevante, salvo por la presencia de moco claro en el *cavum*. El peso de la paciente era de 10,920 kg (p3-p10) y la talla de 87 cm (p25). Se realizaron diversas pruebas: hemograma (hemoglobina 9,3 g/dL, hematocrito 27,7%, leucocitos 10.550/ μ L [65,7% neutrófilos, 28% linfocitos, 4,2% monocitos y 14% cayados], plaquetas 456.000/ μ L; presencia de neutrófilos vacuolados y con granulaciones tóxicas), velocidad de sedimentación globular (VSG) (50 mm/h), bioquímica sanguínea (normal), hemocultivo (negativo) y radiografía de tórax con alteraciones señaladas en la figura 1. El test de Mantoux era de 8 mm de induración a las 48 horas. Se diagnosticó una enfermedad tuberculosa, y se programaron exámenes microbiológicos en aspirados gástricos de bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR), cultivo y reacción en cadena de la polimerasa. Se inició tratamiento con rifampicina 14 mg/kg/día, isoniacida 10,2 mg/kg/día y pirazinamida 22,7 mg/kg/día, hasta disponer de datos de sensibilidad. El BAAR del jugo gástrico era positivo. En el estudio epidemiológico del entorno de la niña (hija única que convive con sus padres), el test de Mantoux fue positivo en ambos progenitores. Sólo se puso de manifiesto una enfermedad pulmonar en la madre, no detectada hasta el diagnóstico de la niña. En la baciloscopia de esputo de



Figura 2. Tomografía computarizada de tórax al ingreso: diseminación intersticial micronodular bilateral y consolidación del segmento anterior del lóbulo superior derecho

la madre (BAAR positivo) se aisló *Mycobacterium tuberculosis*, sensible a los cuatro fármacos antituberculosos de primera línea (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y estreptomina).

Al tercer día de tratamiento apareció una adenopatía supraclavicular izquierda que alcanzaba 3 cm de diámetro. Exceptuando este hecho, la evolución clínica de la paciente fue favorable, con buena tolerancia y cumplimiento terapéutico.

Seis semanas después presentó febrícula, tos y aumento de la adenopatía supraclavicular a 4 cm de diámetro, apareciendo una segunda adenopatía adyacente. La radiología mostraba un aumento de las adenopatías hiliares y afectación intersticial. En la tomografía computarizada torácica (figura 2) se observaba una diseminación intersticial micronodular bilateral y una consolidación del segmento anterior del lóbulo superior derecho. Se decidió el ingreso hospitalario de la paciente. Se realizó un hemograma (hemoglobina 9,9 g/dL, hematocrito 31%, discreta leucocitosis de predominio linfocitario) y una VSG (9 mm/h). La bioquímica sanguínea, el estudio de la coagulación, las inmunoglobulinas, el análisis y el cultivo del líquido cefalorraquídeo fueron normales. Dada la evolución clínica de la paciente, con la sospecha de un cumplimiento terapéutico parcial y, sobre todo, por el patrón radiológico de tuberculosis miliar, se asoció estreptomina al tratamiento triple inicial. A partir del segundo día se encontraba afebril y con buen estado general. El resultado del cultivo del jugo gástrico de la niña fue positivo para *M. tuberculosis* e, igual que en la madre, sensible a los cuatro fármacos de primera línea. La evolución seguía siendo favorable y fue dada de alta a las 2 semanas. La estreptomina se administró durante 1 mes y la pirazinamida durante 2,5 meses. La adenopatía cervical inicial provocó una escrófula al tercer mes de tratamiento. El exudado resultó BAAR positivo y el cultivo negativo. Se realizó una exéresis de la misma a los 14 meses. Se produjo una mejoría clínica definitiva a partir del tercer mes y medio de la instauración del tratamiento

TABLA 1

Expresión clínica de la reacción paradójica

1. Fiebre elevada
2. Agrandamiento de los ganglios linfáticos afectados o nuevas linfadenopatías
3. Progresión de los infiltrados pulmonares existentes
4. Nuevos infiltrados pulmonares
5. Lesiones expansivas en el sistema nervioso central
6. Derrame pleural o aumento de éste

inicial. Los primeros indicios de mejoría radiológica aparecieron tras 9 meses de tratamiento. Se decidió prolongar el tratamiento con isoniacida y rifampicina hasta un total de 12 meses, dada la persistencia de una adenopatía fistulizada, sin una mejoría definitiva de los infiltrados pulmonares en los primeros meses. Después de transcurridos 16 meses la imagen radiológica, aunque notablemente mejorada, aún no era del todo normal.

Discusión

En la población pediátrica los datos de incidencia de RPTA son escasos, relativos a series muy pequeñas de pacientes o casos aislados, generalmente con neurotuberculosis o tuberculomas intracraneales⁴. Se cree que estas reacciones son debidas a la recuperación del sistema inmunitario durante el tratamiento, pudiendo aparecer un empeoramiento aparente de la enfermedad aunque desde el punto de vista microbiológico el tratamiento sea eficaz^{1,5-7}.

La clínica más habitual consiste en fiebre elevada, agrandamiento de los ganglios linfáticos afectados o nuevas linfadenopatías, progresión de los infiltrados pulmonares existentes, nuevos infiltrados pulmonares, lesiones expansivas en el sistema nervioso central, derrame pleural o aumento de éste⁸ (tabla 1). Estos hallazgos sólo deben atribuirse a una RPTA tras realizar una detallada evaluación, descartando otras causas de mala evolución: fracaso del tratamiento por falta de cumplimiento o por bacilos resistentes, dosificación inadecuada, otras infecciones relacionadas o fiebre inducida por fármacos^{1,9}. El diagnóstico es clínico y de exclusión.

No hay consenso sobre el tratamiento, especialmente en referencia al uso de corticoides^{5,10}. Una RPTA no grave se debe tratar sintómicamente sin modificar el tratamiento antituberculoso^{2,3}.

En nuestro caso, el diagnóstico de tuberculosis paradójica no se contempló al ingreso, al ser éste un diagnóstico clínico y por exclusión. La paciente era española y, en aquel momento, las recomendaciones pediátricas en nuestro medio no indicaban específicamente iniciar el tratamiento con tres o cuatro fármacos, por lo que se inició sólo con tres. Se inició un tratamiento ambulatorio triple, pues, aunque se tuvo en cuenta la posibilidad de enfermedad por bacilo tuberculoso resistente, se consi-

deró poco factible. Según los datos de nuestra Comunidad (del año 2008), las resistencias primarias a hidrazida del ácido isonicotínico apenas superan el 3%. Además, el niño no pertenecía a ningún grupo de riesgo de resistencia ni pudo demostrarse el caso índice. Dada la evolución clínica descrita, la sospecha de un cumplimiento terapéutico parcial (aunque no se demostró en la anamnesis, no podría obviarse) y, sobre todo, por el patrón radiológico de tuberculosis miliar, se asoció al ingreso estreptomycinina al tratamiento triple inicial. Se decidió prolongar el tratamiento con isoniacida y rifampicina hasta un total de 12 meses, pues la adenopatía fistulizada persistía, y no se constataba mejora de los infiltrados pulmonares, aunque ya es conocido que más del 50% de los niños no tendrán radiografías normales al final del tratamiento, lo que no significa una mala respuesta o mala evolución. Si realmente hubo un buen cumplimiento del tratamiento y si no se demostró una resistencia definitiva del bacilo tuberculoso, y con la incertidumbre diagnóstica al ingreso, este caso puede considerarse como una RPTA.

Conocer la posibilidad de RPTA permite evitar procedimientos invasivos o cambios innecesarios en el tratamiento, aunque esto último puede ser difícil de evitar inicialmente, cuando aún no se ha descartado una falta de cumplimiento y la evolución ha sido hacia una tuberculosis diseminada como sucedió en esta paciente. Informar al paciente y su familia de la naturaleza del proceso mejora su confianza y el cumplimiento de un tratamiento antituberculoso prolongado. ■

Bibliografía

1. Fernández-Fúnez A. Respuesta paradójica durante el tratamiento tuberculostático en pacientes inmunocompetentes. *Med Clin (Barc)*. 2009 [doi:10.1016/j.medcli.2008.12.020].
2. Hiraoka K, Nagata N, Kawajiri T, et al. Paradoxical pleural response to antituberculous chemotherapy and isoniazid-induced lupus: review and report of two cases. *Respiration*. 1998; 65: 152-155.
3. Hung S, Chang S. New pulmonary lesions during therapy for extrapulmonary tuberculosis. *Chest*. 1999; 116: 1.794-1.797.
4. Kumar R, Prakash M, Jha S. Paradoxical response to chemotherapy in neurotuberculosis. *Pediatr Neurosurg*. 2006; 42(4): 214-222.
5. Hawkey CR, Yap T, Pereira J, Moore DA, Davidson RN, Pasvol G, Kon OM, et al. Characterization and management of paradoxical upgrading reaction in HIV-uninfected patients with lymph node tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(9): 1.368-1.371.
6. Marshall BG, Chambers MA. Central nervous system tuberculosis: the paradox of the host immune response. *J Infect*. 1998; 36: 3-4.
7. Bukharie H. Paradoxical response to antituberculous drugs: resolution with corticosteroid therapy. *Scand J Infect Dis*. 2000; 32: 96-97.
8. Choi YW, Jeon SC, Seo HG, Park CK, Park SS, Hahn CK, Joo KB. Tuberculous pleural effusion: new pulmonary lesions during treatment. *Radiology*. 2002; 224(2): 493-502.
9. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158: 157-169.
10. García Vidal C, Garau J. Systemic steroid treatment of paradoxical reaction in patients with lymph node tuberculosis [letter]. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 916.