

EL CASO DE INFECCIOSAS

Respuesta paradójica en un paciente VIH negativo en tratamiento para tuberculosis

Ana Lucía Correa A.¹
Carlos Ignacio Gómez R.¹

Resumen

Se presenta un paciente de 24 años, VIH negativo, con tuberculosis diseminada (compromiso pulmonar y del sistema nervioso central), quien luego de un mes de tratamiento estándar tetraconjugado, con buena adherencia y tolerancia, presentó deterioro de su condición clínica, con exacerbación de los síntomas, principalmente los neurológicos. Este síndrome, es conocido como respuesta paradójica y, aunque en la actualidad se presenta con frecuencia en pacientes infectados por el VIH, fue descrito hace varias décadas en pacientes VIH negativos. El paciente recibió tratamiento con corticoesteroides, con respuesta clínica adecuada, lo cual le permitió reintegrarse a su actividad estudiantil.

Palabras clave: VIH, tuberculosis, corticoesteroides.

¹ Departamento de Medicina Interna, Infectología. Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín.

Correspondencia: analc@epm.net.co

Abstract

A 24 yo patient, HIV negative, presented with disseminated tuberculosis (lung and CNS involvement). After a month of standard four drug regimen treatment, with good adherence and tolerance, patient clinical condition deteriorated with exacerbation of symptoms, mainly neurological. This syndrome is known as *paradoxical response*, usually seen recently in patients HIV positive, but was described several decades ago in HIV negative patients. Patient received treatment with steroids with an adequate clinical response and patient restarted his activities as a student.

Key words: HIV, tuberculosis, Adrenal Cortex Hormones .

INTRODUCCIÓN

Desde la década de los cincuenta, cuando se inició el uso de medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis, se encuentran en la literatura descripciones del síndrome de respuesta paradójica, aún vigentes para el tratamiento de esta entidad ⁽¹⁾.

El síndrome se define como el empeoramiento clínico o radiológico de las lesiones pre-existentes o el desarrollo de nuevas lesiones, en pacientes que inicialmente presentaron mejoría, después de iniciar tratamiento para tuberculosis.

Los estudios realizados han tratado de identificar factores de riesgo y han señalado, además, la presencia más frecuente de este síndrome en pacientes VIH positivos, a quienes se les inicia tratamiento altamente efectivo (HAART) en forma temprana, lo que sugiere que se trata de un fenómeno inmunológico ⁽²⁾.

El compromiso más frecuente, se presenta en los sistemas nervioso central y respiratorio, con aumento o aparición de nuevos tuberculomas o desarrollo de derrame pleural y exacerbación de los infiltrados pulmonares, respectivamente ⁽³⁾.

El diagnóstico es un reto para los clínicos, pues no existe una prueba definitiva que confirme su sospecha. Es necesario descartar fallas en el tratamiento, resistencia a los medicamentos, efectos adversos, o la presencia de otra entidad con síntomas similares. El tratamiento con esteroides es la práctica más recomendada, aunque existen informes de pacientes en quienes la duración de los síntomas no estuvo relacionada con el uso de este medicamento ⁽⁴⁾.

HISTORIA CLÍNICA

Paciente de 24 años de edad, natural de Ibagué y residente en Medellín. Soltero. Estudiante.

Ingresó al hospital en Mayo de 2006, remitido de la consulta de neurología, por presentar 20 días de cefalea global severa, asociada a náuseas y vómito. En los últimos cinco días, con empeoramiento de los síntomas y presencia de fiebre no cuantificada. Además, visión borrosa binocular de predominio distal.

Antecedentes patológicos: Dos meses antes (marzo de 2006), había sido hospitalizado en otra institución, con historia de cefalea intermitente de 6 meses de evolución. Quince días previos a este ingreso, había presentado fiebre alta, malestar general, mialgias, artralgias, vómito y visión borrosa, así como confusión mental.

Los exámenes de laboratorio, mostraron: Hemoglobina 14.6 g/dL, Hematocrito 42.7 %, recuento de leucocitos 7.400/mm³, linfocitos 24.2%, monocitos 17.2%, granulocitos 58.6%, plaquetas 303.000 uL, sedimentación 35 mm/h. Proteína C reactiva 1.7 mg/dL. Alanino aminotransferasa (ALT) 38.1 U-L, Aspartato aminotransferasa 40.8 U-L, Creatinina 1.19 mg/dL, Sodio 132.3 mEq/L, Potasio 5.39 mEq/L. La radiografía de tórax, mostraba infiltrado miliar bilateral.

Se le practicó broncoscopia con lavado broncoalveolar. El estudio citológico del lavado y del cepillado no reveló malignidad, pero en el primero se observaron cambios inflamatorios moderados. Las tinciones especiales Ziehl-Neelsen y plata metenamina, fueron negativas para micobacterias y hongos. No se obtuvo crecimiento de hongos ni de bacterias. Posteriormente, se aisló *Mycobacterium tuberculosis* del lavado. No se encontraron antecedentes epidemiológicos para tuberculosis.

El LCR (líquido cefalorraquídeo) mostró proteínas de 63.3 mg/dL, glucosa 35 mg/dL, leucocitos 125 cels, 95% linfocitos y 5% neutrófilos, ADA 5.33 U-L. No se observaron micobacterias en esta muestra. Igualmente fue negativa la tinta china para *Cryptococcus*. La serología cualitativa (VDRL) del LCR, no reactiva. El cultivo

para bacterias, negativo. La prueba presuntiva para VIH (ELISA), resultó también negativa, así como la determinación de IgG para toxoplasmosis.

La tomografía simple de cráneo mostró imágenes hiperdensas de 7mm, redondeadas, rodeadas de áreas hipodensas por edema vasogénico en región subcortical, frontal, occipital, parietal derecha y frontal izquierda. La tomografía de cráneo con doble medio de contraste y cortes tardíos, una hora posterior a la administración de material de contraste, permitió identificar múltiples lesiones focales que captaban, en forma anular, el material de contraste y que, en el parénquima encefálico, se encontraban asociadas a edema vasogénico perilesional, el cual comprometía los centros semi-ovales y el hemisferio cerebeloso derecho, con compromiso de la sustancia blanca y de la corteza. Se anotó persistencia de la captación del material de contraste en los cortes tardíos, en los que se observaron claramente las imágenes nodulares hipercaptantes.

En la ecografía abdominal total no se observaron hallazgos anormales. La resonancia magnética cerebral demostró múltiples lesiones nodulares en el compartimento infratentorial y, especialmente, hacia el supratentorial, con compromiso multilobar preferentemente localizado en regiones cortico-subcortical, periventricular y ganglio basal en el lado derecho. Se observaron nódulos menores de 1 cm, algunos de ellos con aspecto de diana o tiro al blanco y que estaban asociados a edema

vasogénico perilesional. Posterior a la administración de Gadolinio, se observó realce anular periférico y leptomeníngeo.

El paciente fue dado de alta 14 días más tarde, con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y toxoplasmosis cerebral. Se inició tratamiento tetraconjugado para tuberculosis con isoniazida 300 mg día, rifampicina 600 mg día, etambutol 1200 mg día y pirazinamida 1500 mg día, el cual recibió en el hospital por cuatro días. Posteriormente, y por razones administrativas, suspendió el tratamiento por otros cuatro días, luego de los cuales lo reinició en forma supervisada. Además, recibió prednisona 20 mg día por 20 días, disminuyendo la dosis a 15 mg día por 10 días. Para la toxoplasmosis, inició tratamiento con Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP-SMX) 320-1600 mg cada 8 horas. Se le ordenaron también piridoxina, ácido fólico y omeprazol.

A pesar de los anteriores tratamientos fue admitido en la misma institución 27 días más tarde, por exacerbación de los síntomas. En esta oportunidad, el LCR mostró proteínas 185.2 mg/dL, glucosa 21 mg/dL, leucocitos 130 mm³, eritrocitos 0 mm³, 100% linfocitos y ADA 14.4.U-L. El Gram y el cultivo para bacterias, fueron negativos. La serología cualitativa (VDRL) en LCR, fue no reactiva. La búsqueda de micobacterias en el líquido cefalorraquídeo fue negativo y no hubo crecimiento en los cultivos para bacterias ni hongos. La prueba presuntiva para VIH (ELISA), continuó negativa.

El paciente fue dado de alta, cinco días más tarde, con igual esquema de tratamiento para tuberculosis y toxoplasmosis, y con

cita para evaluación por el servicio de neurología.

Al examen físico de ingreso, la presión arterial fue 110/70 mmHg; frecuencia cardíaca 120 por minuto, frecuencia respiratoria 20 por minuto; temperatura 39°C. El paciente estaba alerta, orientado en las tres esferas. Las conjuntivas eran rosadas, la mucosa oral húmeda, sin lesiones. Cuello y axilas sin adenopatías palpables. Taquicardia, sin soplos ni frote pericárdico. Se auscultaron crépitos pulmonares escasos, diseminados en ambos campos pulmonares. Abdomen blando, no doloroso, sin hepato ni esplenomegalia. Se observó brote eritematoso papular, que comprometía principalmente el tronco.

El examen neurológico mostró juicio y razonamiento adecuados, funciones mentales superiores conservadas. Había papiledema bilateral, paresia del recto externo derecho y rigidez de nuca. El paciente movilizaba las cuatro extremidades y su fuerza y sensibilidad estaban conservadas.

En este momento, el hemograma mostró hemoglobina 15g/dL, hematocrito 44 %, leucocitos 6400 mm³ PMN 52%, linfocitos 26%, eosinófilos 8%, monocitos 14%. Recuento de plaquetas, 380.000 uL. Eritrosedimentación, 8 mm en una hora. Sodio 132 mmol/L, cloro 101 mmol/L, potasio 4.2 mmol/L, calcio 8.80 mmol/L. La creatinina sérica era de 1mg/dL, la glicemia en ayunas de 92 mg/dL y la proteína C Reactiva de 0.45 mg/dL. Fosfatasa alcalina 85 IU-L, Alanino Aminotransferasa 28 IU-L. Bilirrubina total y directa, dentro de límites normales.

La tomografía computarizada de cráneo simple y contrastada, mostró incontables lesiones hiperdensas redondeadas en ambos hemisferios cerebrales, algunas de ellas localizadas en la unión cortico-subcortical, y otras, en la sustancia blanca y región ganglio basal. Éstas, se asociaban a importante edema vasogénico y después de la administración del medio de contraste, se realizaba su forma en anillo. También se identificaban dos lesiones focales, que captaban el medio de contraste en el hemisferio cerebeloso derecho. La línea media estaba centrada. El sistema ventricular presentaba configuración normal.

Teniendo en cuenta la historia del paciente y el deterioro neurológico de los últimos días, y con el diagnóstico de respuesta paradójica al tratamiento para tuberculosis, se inició manejo con prednisona a dosis de 1 mg por kg día, vía oral y se suspendió el tratamiento para toxoplasmosis.

Después de 72 horas de haber iniciado los esteroides, el paciente se tornó afebril, la intensidad de la cefalea disminuyó y el vómito desapareció. Persistió con visión borrosa. Fue dado de alta, con el plan de prolongar la primera fase de tratamiento de tuberculosis con isoniazida, pirazinamida, etambutol y rifampicina, hasta por tres meses. La segunda fase se planeó para 9 meses, de manera que el tratamiento total sea de un año. Luego de este tiempo de tratamiento para tuberculosis, se realizará tomografía computarizada simple de cráneo y con contraste, de control.

Quince días después de ser dado de alta, fue visto en consulta externa. Relató mejoría de la cefalea, no escalofrió ni fiebre.

Ocasionalmente, experimentaba sensación de mareo que asociaba con los cambios de posición y, en ocasiones, la visión era inadecuada. Tenía tos ocasional, predominantemente en la madrugada, con expectoración blanca. En este momento se había reintegrado a su actividad como estudiante.

Como hallazgo positivo, al examen físico, se encontró persistencia del papiledema. Los signos meníngeos desaparecieron, al igual que el compromiso del recto externo. Se inició, entonces, la disminución progresiva de los esteroides de 2,5 mg cada cuarto día.

COMENTARIOS

El síndrome de respuesta paradójica durante el tratamiento para tuberculosis, está bien descrito desde hace varias décadas, en pacientes VIH negativos. Consiste en el empeoramiento clínico o radiológico de las lesiones pre-existentes, o en el desarrollo de nuevas lesiones en pacientes que, inicialmente presentaban mejoría ⁽⁵⁾. De todos los pacientes que reciben tratamiento para tuberculosis, 6% a 30% pueden desarrollar esta entidad.

En los últimos años, este síndrome se presenta con mayor frecuencia en los pacientes que conviven con el VIH, que están en tratamiento para tuberculosis e inician terapia altamente efectiva (HAART) para el VIH ⁽⁶⁾.

La fisiopatología de estos eventos no ha sido claramente identificada. Hoy en día se piensa que se trata de un fenómeno inmunológico. Se ha observado que la

mayoría de los pacientes que desarrollan respuesta paradójica, después de iniciado el tratamiento, presentan aumento significativo en el recuento de linfocitos y la prueba de tuberculina vira a positiva. Se postula que, luego de iniciado el tratamiento, el paciente controla la infección y mejora, a su vez, su función inmunológica, reconociendo más fácilmente todas las proteínas liberadas de la lisis de las micobacterias, lo que ocasiona una respuesta inflamatoria mayor ⁽⁷⁾.

En el año 2002, Cheng y colaboradores ⁽⁵⁾ revisaron 122 casos publicados en la literatura escrita en inglés. Encontraron pacientes con edades extremas entre 4 meses y 80 años. La mayoría (82.2%) tenían un diagnóstico inicial de tuberculosis extra-pulmonar o diseminada (meningitis, tuberculomas intracraneanos, pleuritis, nódulos linfáticos, cordón espinal y osteomielitis), mientras que el restante 17.2% tenían tuberculosis pulmonar.

Los síntomas clínicos se presentan en el sitio inicial de la infección en el 74.6% de los episodios. El sitio comprometido con mayor frecuencia es el sistema nervioso central, seguido por el tracto respiratorio. El tiempo medio transcurrido entre la iniciación del tratamiento y la aparición de los síntomas es de 14-270 días, siendo más prolongado en los casos en que existe o se exacerba el compromiso del sistema nervioso central. Los síntomas relacio-

nados con el sistema nervioso central más frecuentes, son: cefalea, confusión mental, convulsiones focales, parálisis de los pares craneanos y signos corticales como hemiparesia, paraparesia y hemianestesia. Estos signos y síntomas se deben al aumento (o aparición) de tuberculomas en el sistema nervioso central y a la hidrocefalia ^(7,8)

El diagnóstico es clínico, y se establece una vez excluidas otras causas, tales como tratamiento inadecuado, tuberculosis resistente, mala adherencia al tratamiento y, después de descartar otras entidades como tumores del sistema nervioso central, toxoplasmosis, criptococomas meníngeos y otras ^(5,7).

En la actualidad no hay un consenso claro sobre la necesidad de biopsia del sistema nervioso central. Los expertos son cautelosos y recomiendan este procedimiento luego de hacer un análisis caso por caso. Cuando se está en presencia de pacientes VIH-positivos, con alto riesgo de tener otras infecciones del Sistema Nervioso Central o enfermedad maligna, se hace más necesaria la biopsia ⁽⁷⁾.

El tratamiento recomendado es el uso concomitante de los esteroides con la terapia para tuberculosis. En los casos refractarios se ha utilizado talidomida, con respuestas favorables, sin olvidar los múltiples efectos secundarios de este medicamento. ^(4,7). ■

REFERENCIAS

1. Chloremis CD, Padiatellis C, Zoumboulakis D, y col. Transitory exacerbation of fever and roengenographic findings during treatment of tuberculosis in children. *Am Rev Tuberc* 1955;72:527-36
2. Cheng VCC, Yam WC, Woo PCY y col. Risk factors for development of paradoxical response during antituberculosis therapy in HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:597-602
3. Carvalho ACC. Paradoxical reaction during tuberculosis treatment in HIV seronegative patients. *Clin Infect Dis* 2006; 42:893-895.
4. Hawkey CR, Yap T, Pereira J y col. Characterization and management of paradoxical upgrading reaction in HIV-uninfected patients with lymph node tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;40:1368-1371
5. Cheng VCC, Ho PL, Lee RA et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:803-809
6. Narita M, Ashkin D, Hollander ES y col. Paradoxical worsening of tuberculosis following anti-retroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:157-61.
7. Nicolls DJ, King M, Holland D y col. Intracranial tuberculomas developing while on therapy for pulmonary tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:795-801
8. Breen RAM, Smith CJ, Bettinson H y col. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004;59:704-707