

Reacción paradójica al tratamiento antituberculosis en una niña inmunocompetente afectada de tuberculosis ganglionar pulmonar

Paradoxical reaction to antituberculosis treatment in an immunocompetent girl with pulmonary tuberculosis

Dr. Ignacio Ruiz del Olmo Izuzquiza^a, Dra. Claudia Orden Rueda^a, Dra. Laura Ochoa Gómez^a, Dra. Nuria Clavero Montañés^a, Dr. Enrique Berdún Chéliz^a y Dr. Carmelo Guerrero Laleona^b

RESUMEN

La reacción paradójica al tratamiento antituberculoso es una entidad poco frecuente en pediatría.

Se presenta el caso de una niña de 9 años con fiebre, tos y expectoración de tres semanas de evolución. La prueba de tuberculina y Quantiferon fueron positivos; la velocidad de sedimentación era de 64 mm/h; el cultivo y la reacción en cadena de la polimerasa para *M. tuberculosis* fueron negativos. La radiografía de tórax mostró ensanchamiento mediastínico derecho. Ante el diagnóstico de tuberculosis, se inició un tratamiento con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol en dosis estándar. A los 21 días, reapareció la fiebre elevada sin otra sintomatología, empeoramiento radiológico junto con normalidad de serologías, analítica sanguínea y resonancia cerebral. Se diagnosticó una reacción paradójica; se inició 1 mg/kg/día de prednisona oral, y quedó afebril a las 24 horas.

Es importante considerar esta entidad cuando otras causas de empeoramiento clínico y/o radiológico se han descartado para evitar pruebas complementarias y modificaciones de tratamiento innecesarias.

Palabras clave: tuberculosis, reacción paradójica, inmunocompetencia, linfadenitis, corticosteroides.

ABSTRACT

Paradoxical reaction to antituberculosis treatment is rare in paediatric population.

We report a 9-year-old girl with high fever and productive cough for the last three weeks. Tuberculin test and Quantiferon were positive, erythrocyte sedimentation rate was 64 mm/h, culture and polymerase chain reaction for *M. tuberculosis* negative, and chest X ray showed a widened right mediastinum. Tuberculosis was diagnosed, therefore treatment with standard doses of rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol was started. Twenty-one days later she presented high fever with no other symptoms, worsening of radiological findings and normal blood tests, serologies and brain magnetic resonance imaging. The patient presented a paradoxical reaction and was

given prednisone 1 mg/kg/day, fever disappeared in 24 hours. It is important to consider a paradoxical reaction when other causes of clinical and/or radiological worsening have been ruled out, to avoid unnecessary tests and treatment modifications.

Key words: tuberculosis, paradoxical reaction, immunocompetence, lymphadenitis, steroids.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e112>

Cómo citar: Ruiz del Olmo Izuzquiza I, Orden Rueda C, Ochoa Gómez L, et al. Reacción paradójica al tratamiento antituberculosis en una niña inmunocompetente afectada de tuberculosis ganglionar pulmonar. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):e112-e115.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad prevalente a nivel mundial, y los datos epidemiológicos de nuestro país así lo confirman. Desde hace unos 25 años, se ha convertido de nuevo en un problema de salud pública, debido a factores, como el aumento de la población inmigrante o la aparición de cepas resistentes a tuberculostáticos de primera línea.¹ La incidencia en España, en el año 2014, se situó en 10,80 casos por 100 000 habitantes, el 6% de los cuales correspondieron a niños de entre 0 y 14 años.²

La reacción paradójica (RP) al tratamiento antituberculosis es una entidad poco frecuente. Fue descrita por primera vez en los años 50 por Choremis et al.,³ en un paciente pediátrico. Se define como el deterioro clínico y/o radiológico o la aparición de nuevas lesiones en pacientes tratados con fármacos antituberculosis y que han presentado una respuesta inicial adecuada.³ Se produce, generalmente, en las primeras 3-12 semanas de tratamiento.⁵ En relación con la población pediátrica, la mayoría de la información sobre RP la encontramos en publicación de casos clínicos, y solo tres estudios de series de casos han sido publicados hasta la fecha.⁶⁻⁸ Supone un desafío para el médico, ya que plantea el diagnóstico diferencial entre falla terapéutica o un proceso sobreañadido, con la consiguiente realización de pruebas complementarias y modificaciones de tratamiento innecesarios.

- Servicio de Pediatría, Hospital de Alcañiz, Alcañiz, Teruel, España.
- Unidad de Infectología, Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Correspondencia:
Dr. Ignacio Ruiz del Olmo Izuzquiza,
jruizdelolmo@salud.aragon.es

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 13-10-2016
Aceptado: 17-11-2016

CASO CLÍNICO

Niña de 9 años de origen paquistaní y residente en España desde 2 años antes, que presentó fiebre elevada $> 39^{\circ}\text{C}$ de 3 semanas de evolución sin historia de pérdida de peso, astenia o clínica respiratoria. Le habían diagnosticado, en su centro de salud, neumonía basal derecha hacía 10 días y la habían tratado con 80 mg/kg/día de amoxicilina por vía oral; se remitió a nuestro centro para su estudio y tratamiento. Como antecedente, se destacaba que fue vacunada al mes de vida con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), según el calendario de vacunaciones de su país de origen.

En la exploración física, se observó una cicatriz de vacunación de BCG en el brazo derecho y auscultación pulmonar con crepitantes basales bilaterales (más intensos en el lado derecho), sin otros hallazgos relevantes. Se realizaron pruebas complementarias: hematemetría con anemia hipocrómica microcítica y leucocitosis con desviación izquierda, velocidad de sedimentación globular (VSG) de 64 mm/h, proteína C reactiva (PCR) de 11,55 mg/dl, patrón férrico con niveles de hierro e índice de saturación de transferrina muy disminuidos, función tiroidea, inmunoglobulinas y bioquímica general

normales, hemocultivos negativos, así como las serologías frente a citomegalovirus, Epstein-Barr, toxoplasmosis, hepatitis B y C, brucelosis, herpes simple y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La prueba de tuberculina tuvo una induración de 12 mm. La radiografía de tórax se muestra en la *Figura 1*. La tomografía computada (TC) pulmonar (*Figura 2*) demostró adenopatías necróticas en arco aórtico, carina, bifurcación del bronquio intermediario y vena pulmonar derecha. La detección de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), cultivo y reacción de cadena de polimerasa en el jugo gástrico resultaron negativos. La determinación de Quantiferón (QuantiFERON - TB Gold test in tube®; Cellestis, Victoria, Australia) resultó positiva; se estableció, entonces, el diagnóstico empírico de tuberculosis ganglionar mediastínica. El estudio familiar no identificó el caso índice: pruebas de tuberculina (PT) iniciales y radiografías de tórax negativas en todos los miembros. Recibieron profilaxis con isoniacida 2 meses, y las PT permanecieron negativas. La paciente inició tratamiento oral con 15 mg/kg/día de rifampicina, 10 mg/kg/día de isoniacida, 35 mg/kg/día de pirazinamida y 20 mg/kg/día de etambutol, ya que no se consiguió aislar la micobacteria en cultivos, y 80 mg/día de hierro oral para normalizar los depósitos de hierro. Quedó afebril a las 72 horas y recibió el alta al décimo día de ingreso.

FIGURA 1. Radiografía de tórax al momento del diagnóstico



Ensanchamiento mediastínico más prominente en el lado derecho y engrosamiento perihiliar ipsilateral

FIGURA 2. Tomografía computada pulmonar al momento del diagnóstico



Conglomerado de adenopatías mediastínicas, hiliares e intrapulmonares derechas; algunas de ellas, necróticas

Tres semanas después, comenzó con febrícula persistente durante 7 días y, posteriormente, picos febriles hasta 38,5 °C sin otra clínica asociada, por lo que reingresó en nuestro centro. La exploración física por aparatos fue normal. Tras confirmar el adecuado cumplimiento terapéutico, se realizaron nuevas pruebas complementarias: hematimetría, estudio de poblaciones linfocitarias, VSG, PCR, bioquímica general que resultó sin alteraciones, hemocultivo y serologías frente a los mismos agentes negativos. Los hallazgos del control radiológico se muestran en la *Figura 3*. Para descartar afectación tuberculosa del sistema nervioso central (SNC), se realizaron fondo de ojo y resonancia magnética (RM) cerebral, los cuales no mostraron alteraciones. Ante estos hallazgos, y dada la sospecha diagnóstica de RP, se decidió iniciar tratamiento con 1 mg/kg/día de prednisona oral, y quedó afebril a las 24 horas siguientes.

Tras recibir el alta, se completaron dos meses de tratamiento con régimen de 4 fármacos para continuar con 10 mg/kg/día de isoniacida y 15 mg/kg/día de rifampicina oral durante otros 4 meses; mientras que el tratamiento con corticoide se prescribió 1 mes. Durante este tiempo, en los controles periódicos, se apreció la desaparición de las alteraciones radiológicas y la normalización de los niveles de hemoglobina y hierro.

FIGURA 3. Radiografía de tórax de control tras la reaparición de fiebre 21 días después de iniciar el tratamiento



Empeoramiento de adenopatías mediastínicas y perihiliares derechas

DISCUSIÓN

La prevalencia de RP en pediatría es incierta, ya que los datos disponibles corresponden a series pequeñas o casos aislados de pacientes. Thampi et al.,⁶ estiman esta frecuencia en el 14% de un total de 112 niños canadienses con diagnóstico de tuberculosis, mientras que estudios europeos la sitúan en torno al 10%.^{7,8}

Dicha reacción parece estar producida por una recuperación del sistema inmunitario durante el tratamiento, que provoca un aparente empeoramiento de la enfermedad. Se cree que la lisis de los bacilos, secundaria al efecto de los fármacos o al retorno de la actividad inmunológica previamente deprimida, libera antígenos bacilares capaces de estimular linfocitos, monocitos y macrófagos. Estos, a su vez, liberan mediadores de la inflamación, responsables de la fiebre y la formación de granulomas.⁵ Clásicamente, se relacionaba con pacientes coinfectados por el VIH. Sin embargo, cada vez son más las publicaciones que describen este fenómeno en individuos inmunocompetentes.^{5,9,10}

El intervalo de tiempo entre el inicio del tratamiento farmacológico de la tuberculosis y el desarrollo de la RP varía entre 39 y 80 días según las series publicadas en niños.^{6,8} La forma de presentación más frecuente en pediatría es el empeoramiento de la lesión pulmonar (demostrado radiológicamente en la paciente), que llega a suponer casi dos tercios de los casos,^{7,8} mientras que, en los adultos, el SNC es el más afectado (hasta el 50%) en forma de tuberculomas.⁵ La afectación pulmonar en la RP de la edad adulta se sitúa en torno al 10%.¹¹ Tanto los niños como los adultos presentan empeoramiento moderado del cuadro respiratorio, con aparición de nuevos infiltrados o progresión de los preexistentes, así como derrame pleural en las formas de RP con afectación pulmonar.^{7,11}

El diagnóstico de la RP es clínico y de exclusión, y, por lo tanto, no existen pruebas específicas. Es necesario asegurar el correcto cumplimiento del tratamiento con cuatro fármacos con una dosificación adecuada y descartar la presencia de bacilos resistentes, la existencia de coinfección por el VIH u otras infecciones concomitantes o la presencia de una reacción adversa medicamentosa.¹² Los dos trabajos publicados en relación con la RP en niños hasta la fecha concluyen que los factores de riesgo para desarrollar dicha reacción son peso en percentil inferior al 25, lesiones de tuberculosis en más de una localización y presencia de

síntomas graves y menor edad al momento del diagnóstico.^{6,7}

El tratamiento es objeto de controversia. Algunos autores defienden la actitud expectante, ya que la RP puede remitir espontáneamente, en un período desde semanas a meses. Por el contrario, otras publicaciones defienden el uso de los corticoides, basándose en la patogenia inmunológica-inflamatoria de esta entidad. Dicho tratamiento se ha utilizado, clásicamente, en los casos de afectación neurológica, y, en la actualidad, se recomienda prednisona o prednisolona oral en dosis de 1 mg/kg/día durante 4-6 semanas en casos de formas extensas, fiebre con picos elevados o afectación del estado general. El tratamiento antituberculosis debe mantenerse en igual dosis, y existen dudas en cuanto a la prolongación de la duración.^{5,13}

En nuestro caso, se trata de un diagnóstico probable de tuberculosis, ya que no hubo confirmación bacteriológica. En cuanto a la RP, no existían datos clínicos, analíticos o radiológicos de gravedad, por lo que es posible que el cuadro hubiera presentado buena evolución igualmente con la conducta expectante.

Por tanto, considerando que la incidencia de tuberculosis ha aumentado en nuestro medio y que la RP en pacientes inmunocompetentes no es tan infrecuente, creemos que esta entidad debe ser tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial de las complicaciones de la tuberculosis. Con ello, evitaremos la realización de pruebas complementarias y modificaciones de tratamiento innecesarias. El corticoide parece ser, actualmente, el tratamiento de elección, pero son necesarios más estudios que permitan identificar a los pacientes de más riesgo y cuál sería el fármaco más eficaz en estos casos. ■

REFERENCIAS

- Díez Ruiz-Navarro M. La tuberculosis en los albores del siglo XXI. *Rev Esp Salud Pública* 2003;77(2):183-7.
- Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2014. Madrid, 2015. [Acceso: 1 de septiembre de 2016]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2015/TB_Informe_2014.pdf.
- Choremis C, Padiatellis Z, Zoumboulakis D, Yannakos D. Transitory exacerbation of fever and roentgenographic findings during treatment of tuberculosis in children. *Am Rev Tuberc* 1955;72(4):527-36.
- Cheng V, Ho P, Lee R, Chan K, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(11):803-9.
- Fernández-Fúnez A. Respuesta paradójica durante el tratamiento tuberculostático en pacientes inmunocompetentes. *Med Clin (Barc)* 2009;133(16):637-43.
- Thampi N, Stephens D, Rea E, Kitai I. Unexplained deterioration during antituberculosis therapy in children and adolescents: clinical presentation and risk factors. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(2):129-33.
- Olive C, Mouchet F, Toppet V, Haelterman E, et al. Paradoxical reaction during tuberculosis treatment in immunocompetent children: clinical spectrum and risk factors. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(5):446-9.
- Carazo Gallego B, Moreno-Pérez D, Núñez Cuadros E, Mesa Fernández A, et al. Paradoxical reaction in immunocompetent children with tuberculosis. *Int J Infect Dis* 2016;51:15-8.
- Meseguer Yebra P, Álvez F, Pena Nieto J, Cid Fernández E, et al. Reacción paradójica al tratamiento antituberculoso en un caso de tuberculosis pulmonar. *Acta Pediatr Esp* 2011;69(4):186-8.
- Breen R, Smith C, Bettinson H, Dart S, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004;59(8):704-7.
- Choi Y, Jeon S, Seo H, Park C, et al. Tuberculous pleural effusion: new pulmonary lesions during treatment. *Radiology* 2002;224(2):493-502.
- Pepper D, Marais S, Maartens G, Rebe K, et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series. *Clin Infect Dis* 2009;48(11):e96-107.
- Bilaçeroglu S, Perim K, Büyüksirin M, Çelikten E. Prednisolone: a beneficial and safe adjunct to antituberculosis treatment? A randomized controlled trial. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(1):47-54.