

# Respuesta paradójica al tratamiento antituberculoso en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Julián Olalla y Federico Pulido

Unidad de Infección VIH. Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid.

## ¿Qué es una respuesta paradójica?

No existe una definición consensuada de la respuesta paradójica, pero puede definirse como el empeoramiento de los síntomas atribuibles a la enfermedad por micobacterias, a pesar del correcto tratamiento de la misma<sup>1</sup>. Este empeoramiento puede incluir el crecimiento de lesiones preexistentes, la aparición de otras nuevas o formas de expresión de la enfermedad no existentes en el paciente hasta la instauración del tratamiento.

El exigir para la definición que el tratamiento sea correcto implica un buen cumplimiento terapéutico, adecuada sensibilidad de la micobacteria a los fármacos antituberculosos utilizados, buena absorción de los mismos y ausencia de sobreinfección o diagnóstico alternativo que explique la clínica del paciente.

## ¿Sólo se observan respuestas paradójicas en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana?

Las respuestas paradójicas se han observado desde el inicio del tratamiento de la infección tuberculosa. R. Koch describió el empeoramiento de las lesiones tuberculosas tras la inoculación en las mismas de bacilos no viables, con aparición de ulceraciones, fiebre<sup>2</sup>, etc. y posteriormente se han publicado en la literatura casos de empeoramiento paradójico de la tuberculosis en forma de aparición y crecimiento de tuberculomas, abscesos<sup>3</sup>, empeoramientos neurológicos<sup>4</sup>, etc.

Se desconoce la incidencia real de las reacciones paradójicas en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pues aunque se trata de un fenómeno bien conocido no se describe en series amplias. Esto podría ser debido a que en realidad fuera un evento poco frecuente o al infradiagnóstico. En un trabajo prospectivo desarrollado por Narita et al<sup>5</sup>, se comparó la incidencia de respuestas paradójicas en pacientes inmunocompetentes frente a los pacientes con infección

por el VIH que recibían tratamiento antirretrovírico y a los pacientes con infección por el VIH que no recibían tratamiento antirretrovírico. Todos ellos seguían tratamiento antituberculoso. Se describieron un 2% de reacciones paradójicas en los inmunocompetentes, frente a un 12% en los pacientes con infección por el VIH sin tratamiento antirretrovírico y un 36% en los pacientes con infección por el VIH sometidos a terapia antirretrovírica.

Así, aunque las reacciones paradójicas no son exclusivas de los pacientes con infección por el VIH, sí parece cierto que son mucho más frecuentes en éstos.

## ¿Cuál es la fisiopatología de la respuesta paradójica?

Es conocida la interrelación entre el VIH y *Mycobacterium tuberculosis*. El control de la enfermedad por micobacterias corre a cargo de los linfocitos CD4 encargados de la producción de interferón gamma (IFN  $\gamma$ ). En aquellas inmunodeficiencias en las que la producción de IFN  $\gamma$  está intensamente disminuida o existen alteraciones de sus receptores se pueden producir infecciones por micobacterias con una evolución especialmente agresiva<sup>6</sup>.

Existen al menos dos mecanismos por los que, teóricamente, se podría explicar la presencia de fenómenos de respuesta paradójica en pacientes con infección por el VIH. En primer lugar, *M. tuberculosis* produce alteraciones de la hipersensibilidad retardada que se recuperan con el tratamiento antituberculoso. Esto estaría en relación con la liberación masiva de proteínas de membrana, fruto de la acción de los fármacos antituberculosos, generando así estímulo antigénico eficaz<sup>7</sup>. Como consecuencia se producirá una respuesta inmune que puede originar, a su vez, un incremento paradójico de los síntomas, a pesar de que el tratamiento sea efectivo desde un punto de vista microbiológico. La sintomatología variará según el órgano afectado y la intensidad de la respuesta.

Pero en los pacientes con infección por el VIH se suma un segundo mecanismo que justifica la reacción paradójica. El VIH produce una depleción de linfocitos CD4, con una disminución marcada de la cantidad de los encargados de la producción de IFN  $\gamma$ , lo que redundará en una enfermedad por micobacterias con más incidencia de formas diseminadas y con menor respuesta inflamatoria que en el paciente inmunocompetente. Los linfocitos CD4 de los pacientes con infección por el VIH que son expuestos *in vitro* a *M. tuberculosis* producen mucho menos IFN  $\gamma$  que los linfocitos CD4 de un paciente inmuno-

competente<sup>8</sup>. La terapia antirretrovírica de gran actividad lleva a caídas de carga vírica rápidas y ascenso de la cifra de CD4 en sangre periférica, que se traducen en una recuperación de la respuesta frente a antígenos específicos, entre ellos la tuberculina<sup>5</sup>.

Si esta respuesta inmune es excesivamente vigorosa puede aparecer sintomatología en forma de empeoramiento de la enfermedad por micobacterias.

En los pacientes con infección por el VIH se han descrito empeoramientos paradójicos no sólo de la tuberculosis y las infecciones por micobacterias atípicas, sino también de las infecciones por citomegalovirus, histoplasma, criptococo<sup>9</sup>, etc., siempre en el contexto de la reconstitución inmunológica del paciente.

## ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la respuesta paradójica?

Las manifestaciones clínicas de esta entidad son muy variadas. El cuadro típico es el paciente que inicia tratamiento antituberculoso y/o tratamiento antirretrovírico tras una mejora inicial, empeora al cabo de un tiempo de sus lesiones o aparecen nuevas expresiones de enfermedad.

El síntoma más frecuentemente referido por los pacientes con infección por el VIH es la fiebre sin foco clínico alguno<sup>5</sup>. A éste le siguen las ademopatías de nueva aparición o el crecimiento de las previas. Se han descrito también infiltrados pulmonares, síndrome del distrés respiratorio del adulto<sup>10</sup>, empeoramiento de la clínica neurológica<sup>11</sup>, etc. La respuesta paradójica abarca, como la misma tuberculosis, desde síntomas leves-moderados hasta situaciones que ponen en peligro la vida del paciente.

Ya se ha explicado que en el paciente con infección por el VIH la presencia de la respuesta paradójica al tratamiento antituberculoso puede aparecer tanto con tratamiento antirretrovírico como sin él. La aparición en relación con la instauración de la terapia antirretrovírica suele ser rápida, aproximadamente en dos semanas de media, mientras que cuando ocurre en pacientes con infección por el VIH que no están sometidos a terapia antirretrovírica el tiempo medio de aparición es mucho mayor, de tres meses y medio<sup>5</sup>.

## ¿Existe alguna prueba complementaria diagnóstica?

No. El diagnóstico es clínico y de exclusión. Apoyan el diagnóstico la disminución de la carga vírica y el aumento de linfocitos CD4, pero es la sospecha del clínico la clave fundamental para llegar al diagnóstico.

Se ha descrito como frecuente, aunque no es diagnóstico, la positivación de la reacción cutánea frente a la tuberculina<sup>5</sup>. Un hecho típico en las reacciones paradójicas es la observación de micobacterias en la tinción sin que el cultivo sea positivo<sup>4</sup>, o la aparición de granulomas sin que se llegue a observar ni cultivar la micobacteria. Son datos que nos indican que se ha puesto en marcha una respuesta inmune eficaz contra *M. tuberculosis*. La ausencia de crecimiento de la micobacteria nos indica la

efectividad de dicha respuesta y del tratamiento antituberculoso.

## ¿Cuál es el diagnóstico diferencial de la respuesta paradójica?

El principal diagnóstico diferencial lo constituye una de las condiciones de la definición, la ausencia de resistencias de la cepa de micobacteria cultivada.

Por otra parte, se deben excluir de forma razonable otras causas de aparición de la clínica observada. Así, en el caso de la fiebre, se deberán llevar a cabo los estudios básicos al uso en un paciente con infección por el VIH.

Especial dificultad diagnóstica pueden presentar los casos en los que el período de mejora inicial es prolongado, debiéndose descartar entonces la presencia de resistencias, mala adherencia, etc.

## ¿Existe tratamiento de la respuesta paradójica?

No existe un tratamiento consensuado para este tipo de respuestas. La actitud más habitual suele ser expectante. Algunos autores propugnan la instauración de corticoides en el caso de que los síntomas sean intensos, progresivos o no se resuelvan de forma espontánea<sup>1,3,5,7,10,11</sup>.

Las dosis varían en las diferentes publicaciones y según la gravedad de los casos, pero la mayor parte han sido tratados con prednisona oral a dosis de 1 mg/kg/día mientras se mantenga la clínica de la reacción paradójica. En los casos graves se ha usado la vía parenteral y dosis mayores que las referidas<sup>10</sup>.

Debido a la escasez de datos, no es posible afirmar cuándo se debe esperar mejoría, ni elaborar en la actualidad un algoritmo terapéutico.

No es preciso ni la interrupción del tratamiento antituberculoso ni la adición de nuevos fármacos antituberculosos, aunque hasta que se establezca el diagnóstico, parece prudente ajustar el tratamiento añadiendo al menos dos fármacos nuevos en espera del cultivo y el estudio de resistencias. Tampoco se ha descrito la necesidad de la interrupción del tratamiento antirretrovírico. Desconocemos, de igual manera, el significado de la aparición de la respuesta paradójica en la evolución de la enfermedad por micobacterias a largo plazo, o de la infección por el VIH. Hasta el momento, los datos nos hacen pensar que no influye en un mayor o menor número de fracasos terapéuticos frente a la tuberculosis ni en una mayor o menor mortalidad.

## Bibliografía

1. Smith H. Paradoxical responses during the chemotherapy of tuberculosis. *J Infect* 1987; 15: 1-3.
2. Koch R. Weitere Mittheilungen uber ein Heilmittel gegen Tuberculose. *Dtsch Med Wochenschr* 1890; 16: 1.029.
3. Chen CH, Tsui JJ, Shih JF, Perng RP. Tuberculous subcutaneous abscesses developing during chemotherapy tuberculosis. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 149-152.
4. Chambers ST, Hendrickse WA, Record C, Rudge P, Smith H. Paradoxical expansion of intracranial tuberculomas during chemotherapy. *Lancet* 1983; i: 1.437.

5. 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: 157-161.
6. Newport MJ, Huxley CM, Huston S, Hawrylowicz CM, Oostra BA, Williamson R, Levin M. A mutation in the interferon  $\gamma$  receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med* 1996; 335: 1.941-1.949.
7. Bukharie H. Paradoxical response to antituberculous drugs: resolution with corticosteroid therapy. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 96-97.
8. Zhang M, Gong J, Iver DV, Jones BE, Modlin RL, Barnes PF. T cell cytokine responses in persons with tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *J Clin Invest* 1994; 94: 2.435-2.442.
9. De Simone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-Infected persons after initiation of Highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 133: 447-454.
10. Rodríguez-Baño J, Muniain MA, Aznar J, Pérez-Cano R, and Corral L. Systemic paradoxical response to antituberculous drugs: resolution with corticosteroid therapy. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 517-519.
11. Hernández-Albújar S, Arribas JR, Royo Aranxa, González-García JJ, Peña JM, Vázquez JJ. Tuberculous radiculomyelitis complicating tuberculous meningitis: case report and review. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 915-921.