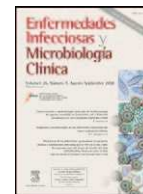




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Cartas Científica

Síndrome de distress respiratorio del adulto como manifestación de reconstitución inmunitaria en paciente con tuberculosis y VIH negativo

Acute respiratory distress syndrome: a manifestation of immune reconstitution in an HIV-negative patient with tuberculosis

Sr. Editor:

La tuberculosis (TBC) es todavía una infección frecuente en nuestro medio. Las reacciones paradójicas al tratamiento, sin embargo, son poco habituales. Su frecuencia oscila en torno a un 2–13% de las tuberculosis tratadas¹. Éstas se deben a una reactivación de la inmunidad debido a liberación de antígenos por la lisis de bacilos con los fármacos (reacción de hipersensibilidad retardada) y a que el propio bacilo de la tuberculosis produce un estado de inmunodeficiencia, que se recupera con el inicio del tratamiento. Ello puede producir una reacción inflamatoria sistémica que puede llevar a importantes complicaciones. Así, se han descrito aumento de tamaño de adenopatías, tuberculomas cerebrales o aparición de distress respiratorio del adulto. Presentamos un caso de síndrome de distress respiratorio del adulto como manifestación de reacción paradójica al tratamiento antituberculoso.

Paciente de 29 años natural de Bulgaria, residente en España desde hacía 9 meses, que consulta por cuadro compatible con infección respiratoria de 2 semanas de evolución. En la radiografía de tórax se observaron infiltrados alveolointersticiales en LID y LSI. Se realizaron 3 baciloscopias que resultaron positivas para bacilos ácido-alcohol resistentes en la tinción de Ziehl-Nielsen. Se inició tratamiento con isoniazida 250 mg/día, rifampicina 600 mg/día, pirazinamida 1.500 mg/día (Rifater[®]) vía oral, con lo que la paciente quedó asintomática. La serología para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue negativa. Tras 20 días presentó un deterioro clínico muy importante. En la exploración física mostraba mal estado general, se hallaba consciente, orientada, taquicárdica y taquipneica. Auscultación cardíaca: rítmica, sin soplos; auscultación pulmonar: crepitantes en 2/3 de hemitórax derecho. Sin otros hallazgos de interés.

En ese momento se realizó una radiografía de tórax y se observó que había empeorado el infiltrado alveolar en LID y LSI. En la gasometría destacaba una $PO_2/FiO_2 < 200$. Hemograma: hemoglobina, 12,1 g/dl; hematocrito, 39,1%; trombocitos, 154.000/ml; leucocitos, 8.800 (neutrófilos, 88%; linfocitos, 7,1%). Ante este deterioro requirió ventilación mecánica no invasiva e ingreso en la UCI. Se mantuvo el tratamiento antituberculoso. Se analizaron nuevas muestras de esputo que resultaron negativas. Se realizó tomografía computarizada torácica que mostró infiltrados alveolares en LID y LSI, con pequeñas zonas de cavitación en LSD. No hallamos evidencia de sobreinfección por otro patógeno y no se instauró tratamiento antibiótico adicional. Se recibieron los resultados de los cultivos de esputo iniciales que eran positivos para *Mycobacterium tubercu-*

losis y en el antibiograma se observó sensibilidad a todos los antituberculosos empleados, con lo cual se añadió prednisona a dosis de 1 mg/kg peso/día intravenoso, que se mantuvo 4 días, y se siguió con una pauta descendente por vía oral, en 10 días. La evolución fue favorable, y la paciente se encuentra asintomática en el momento de realizar esta comunicación (2 años tras el episodio) y como único hallazgo radiológico, tractos fibrosos en LSI.

Probablemente Robert Koch fuera el primero en describir cuadros clínicos de evolución anormal de la TBC, que se denominaron reacciones paradójicas². En la actualidad, con la aparición del VIH, estas reacciones se han hecho más frecuentes. Son infrecuentes en pacientes con VIH negativo.

El diagnóstico de reacción paradójica de la TBC se realiza por exclusión. Consiste en un empeoramiento clínico tras una mejoría inicial con el tratamiento. No hay un consenso en cuanto al tiempo de tratamiento que debe llevar el paciente para poder decir que se trata de una reacción paradójica. Se han descrito casos desde los pocos días de iniciar el tratamiento hasta varios meses después. En la serie más amplia que hemos revisado se empleó un criterio relativamente arbitrario de 15 días y la mediana de tiempo a la que aparecían las reacciones paradójicas fue de 60 días³. En otro estudio la mediana fue de 83 días¹. Las manifestaciones clínicas dependen fundamentalmente de la localización de las lesiones. Se han descrito numerosas reacciones paradójicas con manifestaciones pulmonares. No obstante, tras realizar una búsqueda mediante MEDLINE con los descriptores «acute respiratory distress syndrome» y «tuberculosis», únicamente hemos hallado 2 casos de síndrome de distress respiratorio³. En estos casos los pacientes empeoraron a los pocos días de iniciar el tratamiento antituberculoso, y el empeoramiento se correlacionó con una mejoría del sistema inmunitario de los pacientes. Este hecho se vio reflejado por la mejoría de la linfocitopenia, la positivización de la prueba de la tuberculina y el aumento de marcadores de actividad de células NK y de concentraciones plasmáticas de IFN³. Por lo tanto, el grado de desnutrición, expresado mediante hipoalbuminemia, anemia y linfocitopenia basal (y su mejoría), así como la positivización de la prueba de la tuberculina, debe considerarse como factor de riesgo para este tipo de reacciones⁴.

El tratamiento depende de las manifestaciones clínicas que ocasione la reacción. En la mayoría de las ocasiones son autolimitadas y el tratamiento consiste en las medidas de soporte que el paciente necesite. La mayoría de los autores recomienda el empleo de glucocorticoides, si bien únicamente han demostrado eficacia en el tratamiento de las complicaciones cerebrales. Además de estas medidas, es conveniente mantener el tratamiento antituberculoso.

En conclusión, queremos destacar que es importante conocer la posibilidad de reacciones paradójicas, por la todavía elevada frecuencia de la tuberculosis en nuestro medio. Además, es necesario tenerlo presente al evaluar a pacientes con enfermedad tuberculosa para evitar efectos iatrogénicos derivados del tratamiento incorrecto y exploraciones innecesarias.

Bibliografía

1. Breen RAM, Smith CJ, Bettinson H, Dart S, Bannister B, Johnson MA, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax*. 2004;59:704-7.
2. Onwubalili J, Scott G, Smith H. Acute respiratory distress related to chemotherapy of advanced pulmonary tuberculosis: a study of two cases and review of the literature. *Quarterly Journal of Medicine*. 1986;230:599-610.
3. Cheng V, Ho P, Lee R, Chan KS, Chan KK, Woo P, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:803-9.
4. Cheng S, Wang H, Yang P. Paradoxical response during anti tuberculosis treatment in HIV-negative patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11:1290-5.

doi:10.1016/j.eimc.2008.04.003

Tipranavir: control de concentraciones plasmáticas en un paciente pediátrico con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Tipranavir: therapeutic drug monitoring in a pediatric patient with HIV infection

Sr. Editor:

Tipranavir (Aptivus[®], Boehringer Ingelheim) es un inhibidor de la proteasa usado en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), no aprobado en pediatría¹, que ha mostrado actividad in vitro contra cepas del VIH-1 resistentes a otros inhibidores de la proteasa (IP) de segunda generación. Comparado con otros IP, tipranavir ha demostrado una mayor eficacia en el descenso de la carga viral y el aumento de CD4 en adultos, especialmente si se administra conjuntamente con enfuvirtida subcutáneo, tal y como indican los estudios RESIST (Randomised Evaluation of Strategic Intervention in multidrug resistant patients with Tipranavir)^{2,3}. La dosis establecida en pacientes adultos es 500 mg de tipranavir potenciado con 200 mg de ritonavir dos veces al día vía oral, aunque se desconoce la dosis para la edad pediátrica. La monitorización terapéutica de fármacos (MTF) pretende conseguir tanto la optimización del efecto terapéutico como la prevención de concentraciones plasmáticas tóxicas o infraterapéuticas.

El caso que se presenta muestra la utilidad de la MTF en un paciente de 12 años, afecto de sida con síndrome de caquexia en relación con el VIH, tratado con tipranavir, con el fin de optimizar la dosis de un fármaco en el que no se ha establecido el perfil farmacocinético (y por lo tanto las dosis adecuadas) en niños.

Varón de 12 años de edad, con infección por el VIH en estadio C3 (sida; CDC 1994), con antecedente de múltiples infecciones oportunistas y síndrome de emaciación en relación con el VIH, con un peso de 18 kg (-6 desviaciones estándar). Ha recibido múltiples regímenes antirretrovirales durante su evolución. El estudio genotípico de resistencias realizado 2 meses antes del inicio del tratamiento con tipranavir mostró resistencia a todos los antirretrovirales disponibles en ese momento, con 7 mutaciones al gen de la proteasa (L10I, L33V, M46I, L63P, A71V, V82F, L90M), ninguna de las cuales se halla en el score de mutaciones para tipranavir. Presentaba una carga viral de 29.000 copias/ μ l y CD4 totales de 14/ μ l (1%) y se inició tratamiento con didanosina, abacavir, tipranavir potenciado con bajas dosis de ritonavir por vía oral y enfuvirtida subcutáneo. El uso de tipranavir se realizó bajo modalidad de uso compasivo, previo consentimiento del paciente y su tutor legal. Tal y como refiere un reciente estudio pediátrico de farmacocinética de tipranavir⁴, su dosis se calculó en función de la superficie corporal (0,84 m²): 250 mg/12 h administrados a

Philip Erik Wikman^{a,*}, Francisco Jover^b, Jorge Peris^c y José María Cuadrado^c

^aServicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario San Juan, Alicante, España

^bServicio de Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínico Universitario San Juan, Alicante, España

^cServicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario San Juan, Alicante, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pwjpwj@hotmail.com (P.E. Wikman).

las 9.00 y las 21.00. La dosis de ritonavir fue de 100 mg/24 h y se administraba a las 21.00. Tras 15 días con este nuevo régimen, se realizó MTF de tipranavir y ritonavir. Se obtuvo un total de 8 muestras: la primera a las 9.00 (antes de la administración de la primera dosis), y las 7 restantes, en un intervalo de 12 h; la última muestra se tomó a las 21.00 (antes de la administración de la última dosis). Se obtuvo una curva de valores para tipranavir (fig. 1) con las concentraciones valle diurna (12,34 μ g/ml) y nocturna (7,18 μ g/ml), así como el área bajo la curva (AUC_{0-12h} = 350,4 μ g/h/ml) del intervalo de tiempo estudiado. Las concentraciones plasmáticas de ritonavir fueron bajas, como era de suponer; 0,08 μ g/ml por la mañana y concentraciones indetectables a las 4 h de la toma. A pesar de que las concentraciones de tipranavir obtenidas fueron inferiores a los valores de referencia de adultos sanos, fueron suficientes para alcanzar una concentración inhibitoria del 90% (CI₉₀), por lo que se decidió mantener la misma dosis administrada en el momento del estudio. Se debe tener en cuenta que la concentración plasmática de tipranavir se ve alterada (aumento del 32% de la C_{máx} y disminución del 34% de la concentración a las 12 h) en caso de coadministrarse con didanosina⁵, por lo que no puede descartarse esta interacción que, junto con la diferente farmacocinética en niños y la diarrea crónica, podría justificar los bajos valores de tipranavir en nuestro paciente. De todos modos, la administración separada por un mínimo de 2 h minimizaría dicha interacción en este caso.

Con este régimen y a estas dosis se consiguió una mejoría clínica (aumento de 3 kg de peso) e inmunológica (115 CD4/ μ l [4%]) a los 6 meses de su inicio. Se consiguió un descenso de la carga viral mayor a 1 log, aunque no se alcanzó la indetectabilidad. No aparecieron efectos secundarios significativos. Es necesario señalar la combinación de enfuvirtida y tipranavir que, en pacientes adultos, ha demostrado mayor eficacia que en caso de utilizar tipranavir de forma aislada^{2,3}.

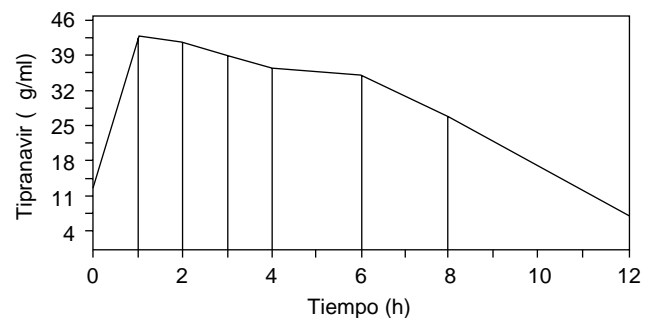


Figura 1. Concentraciones plasmáticas de tipranavir en nuestro paciente en 12 horas.