

Fiebre no infecciosa en paciente con tuberculosis

Javier Pérez-Cervera¹, Avelino Ortiz-Cansado², Carmen Bernabéu-Cifuentes³, Jorge Manuel Romero-Requena², Adrián Montaña-Martínez²

¹Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz. España

²Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz. España

³Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria, La Paz. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz. España

Recibido: 17/01/2018

Aceptado: 10/04/2018

En línea: 30/04/2018

Citar como: Pérez-Cervera J, Ortiz-Cansado A, Bernabéu-Cifuentes C, Romero-Requena JM, Montaña-Martínez A. Fiebre no infecciosa en paciente con tuberculosis. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2018 (Abr); 3(1): 44-46.

Autor para correspondencia: Javier Pérez-Cervera. jperezcervera@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Fiebre
- ▷ Tuberculostáticos
- ▷ *Mycobacterium tuberculosis*

Keywords

- ▷ Fever
- ▷ Antitubercular agents
- ▷ *Mycobacterium tuberculosis*

Resumen

La fiebre por tuberculostáticos supone una entidad que puede complicar la evolución en pacientes con tuberculosis activa. Dicha situación puede derivar en la adopción de actitudes diagnóstico-terapéuticas que perjudiquen al paciente, por lo que es una entidad a considerar cuando persiste o reaparece la fiebre en pacientes con cumplimiento terapéutico confirmado y no exista sospecha de resistencia a los fármacos antituberculosos. Se presenta el caso de una paciente diagnosticada de tuberculosis pulmonar que presentó un cuadro de fiebre asociada a los agentes antituberculosos a las 2 semanas de iniciar el tratamiento, donde la sospecha clínica fue fundamental para realizar el diagnóstico.

Abstract

Fever associated to antitubercular agents is an entity which can complicate the evolution in patients with active tuberculosis. This situation can carry the adoption of diagnostic and therapeutic attitudes which harm the patient, so it has to be thought about when fever persists or reappears in patients who meet the treatment and there are not suspicions of resistance to antitubercular agents. We introduce the case of a patient diagnosed with pulmonary tuberculosis who presented an episode of fever associated to antitubercular agents two weeks after starting the treatment, where clinical suspect was the key to make the diagnosis.

Puntos destacados

- ▷ La aparición de fiebre en un paciente en tratamiento con tuberculostáticos obliga a descartar que se trate de un cuadro de fiebre secundaria al tratamiento, además de la posibilidad de reactivación de su proceso de base.

Introducción

La tuberculosis sigue siendo en la actualidad uno de los grandes problemas sanitarios a nivel mundial. Los agentes antituberculosos permiten el tratamiento de esta patología con una tasa de éxito bastante notable. Sin embargo, presentan muchos efectos adversos, entre ellos, la aparición de fiebre de origen farmacológico. Entre los fármacos antituberculosos que originan fiebre, la rifampicina es el que lo hace con mayor frecuencia, seguida por el ácido paraaminosalicílico y la pirazinamida. Los síntomas aparecen, de manera general, durante los primeros 2 meses de tratamiento, siendo lo más habitual que ocurra entre la primera y la tercera semana de tratamiento. El síntoma principal es la aparición de fiebre con temperaturas superiores a 39 °C. Los síntomas acompañantes pueden in-

cluir rash, cefalea, congestión nasal, rinorrea, náuseas, vómitos y dolor articular. Es frecuente encontrar eosinofilia en los hemogramas. En ocasiones, se encuentra también alteración de la función hepática o incluso daño hepático. Cuando se sospecha fiebre de origen farmacológico, la primera medida que se ha de tomar es la suspensión del fármaco/s sospechoso. Posteriormente, una vez resuelta la fiebre, se puede proceder a la reintroducción gradual de los fármacos para confirmar/descartar el origen farmacológico de la fiebre y, en el caso de confirmarse, identificar al fármaco responsable. Si se produjeran complicaciones, se han de tratar de acuerdo con la gravedad de las mismas y, posteriormente, reintroducir los fármacos antituberculosos de manera gradual¹.

Historia clínica: antecedentes personales y enfermedad actual

Mujer de 47 años. No reacciones adversas medicamentosas conocidas. Asma. Hepatopatía crónica esteatósica con AMA + (limitrofes). Acné rosácea. Intervenciones quirúrgicas: litiasis renal.

Acude a Urgencias por cuadro de fiebre termometrada de hasta 38,7 °C junto con tos y expectoración (ya presentes) y malestar general. Cefalea holocraneal, sin náuseas ni vómitos. No molestias urinarias. Hábito intestinal conservado. La paciente estuvo ingresada durante 2 semanas por cuadro de tos y disnea, siendo dada de alta 2 días antes del ingreso actual. Durante dicho ingreso, se estableció el diagnóstico de tuberculosis pulmonar bacilífera, con baciloscopias en esputo positivas, y se inició tratamiento con cuádruple terapia, con el cual llevaba 2 semanas.

Exploración física

Presión arterial: 124/84 mmHg. Frecuencia cardíaca: 94 lpm. Temperatura corporal: 38 °C. Buen estado general. Vigil, orientada y colaboradora. Normohidratada, normoperfundida, normocoloreada. Eupneica en reposo. Tolera bien el decúbito. Cabeza y cuello: sin adenopatías palpables ni ingurgitación yugular. Auscultación cardíaca: rítmica sin soplos audibles. Auscultación pulmonar: murmullo vesicular conservado con crepitantes finos en base derecha. Abdomen: blando y depresible con dolor en ambas fosas ilíacas a la palpación. Sin masas palpables ni signos de irritación peritoneal. Ruidos hidroaéreos presentes. Puño-percusión renal bilateral negativa. Extremidades inferiores: sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

Pruebas complementarias

- Análítica de sangre:
 - Hemograma: Hb 12,6 g/dl (normalidad: 12-16 g/dl), Hcto 38% (normalidad: 36-48%), VCM 78 (normalidad: 80-100), HCM 25,8 (normalidad: 27-33). Leucocitos 9.600 (normalidad: 4.000-11.000) con neutrofilia de 8.200 (normalidad 1.500-7.500) y linfopenia de 600 (normalidad: 1.500-4.000).
 - Bioquímica. Función renal normal. Iones normales salvo sodio en 132 U/ml (normalidad: 135-145). LDH 597 U/ml.
- Orina: 250 hem/μl, 100 leu/μl. Sedimento: 1-5 leucocitos/c. 50-100 hematíes/c.
- Inmunomicrobiología. Marcadores de fase aguda para virus negativos.
 - Hemocultivo. Negativo.
 - Urocultivo. Negativo.
 - Baciloscopias. Positivas para *M. tuberculosis complex* con tinción BAAR+.
 - Antibiógrama. Sensible para fármacos de primera y segunda línea.
- Serología de bacterias atípicas. Negativa.
- Serología VIH. Negativa
- Autoinmunidad. Marcadores negativos salvo AMA+ (ya conocido).
- Antigenuria negativa para neumococo y *Legionella*.
- Radiografía de tórax (**Figura 1**). Patrón intersticial de claro predominio izquierdo con probable componente alveolar, engrosamiento hilar, imagen pseudonodular y engrosamiento pleural en vértice, con pérdida de volumen de dicho hemitórax.
- Tomografía computarizada de tórax (**Figura 2**). Pérdida de volumen en pulmón izquierdo con extensa área condensativa cavitada en segmento apical y posterior de LSI. En segmento apical de LII se objetiva otra lesión cavitada de unos 26 mm. Patrón intersticial nodular con patrón de "árbol en brote" afectando a todo el pulmón izquierdo, con algunos nódulos confluentes de mayor tamaño. También en pulmón derecho se objetiva un patrón nodular en "árbol en brote" a nivel del LSD con nódulo cavitado de unos 15 mm. Presencia de algunas adenopatías mediastínicas e hiliares izquierdas. No derrame pleural. Hallazgos compatibles con tuberculosis pulmonar como primera posibilidad diagnóstica. Sin cambios respecto a la TC realizada en el anterior ingreso.



Figura 1. Radiografía de tórax al ingreso



Figura 2. TC de tórax al ingreso

Evolución

Se trata de una paciente recientemente diagnosticada de tuberculosis pulmonar en tratamiento que acude por cuadro de fiebre de un día de duración. La paciente fue dada de alta sin fiebre 2 días atrás, tras 2 semanas de ingreso (no presentó fiebre en ningún momento durante el mismo), y en tratamiento con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, habiendo presentado buena tolerancia inicialmente a los fármacos. La paciente continuaba presentando baciloscopias positivas. Teniendo en cuenta que la paciente presentaba pocas probabilidades de presentar una tuberculosis farmacorresistente, dado su buen estado inmunológico (VIH-) y tras confirmar el cumplimiento terapéutico, comprobando, entre otros parámetros, el color de la orina, y tras haber descartado otro posible foco infeccioso/inflamatorio que pudiese justificar la fiebre, se planteó la posibilidad de que se tratase de una fiebre medicamentosa en relación con los tuberculostáticos. Por ello, se procedió a retirar el tratamiento antituberculoso, lo cual coincidió con la desaparición de la fiebre. Tras esto, a las 72 horas, se procedió a reintroducir individualmente los fármacos, reapareciendo la fiebre con la administración de rifampicina. Dado el estado tan sintomático de la paciente y la repercusión de la fiebre sobre ella, se optó por suspenderla definitivamente de la pauta de tratamiento y sustituirla por un fármaco de segunda línea de efectividad demostrada como levofloxacino, a pesar

de que existen pautas de reintroducción gradual para la rifampicina^{2,4}. Con esto quedaba confirmada la hipótesis de fiebre asociada a tuberculostáticos.

Durante los 2 primeros meses, la paciente recibió tratamiento con isoniacida, pirazinamida, etambutol y levofloxacino. La dosis de levofloxacino utilizada fue de 750 mg diarios durante esos 2 meses. Posteriormente, continuó 7 meses más con isoniacida y pirazinamida, con controles de función hepática frecuentes.

Las baciloscopias y los cultivos de esputos habían negativizado al tercer mes de tratamiento. La paciente toleró bien la medicación, salvo leves artralgias temporales y presentando mejoría clínica y radiológica, constatada en las consultas de revisión seguidas por la paciente.



Figura 3. TC de tórax al finalizar el tratamiento

Diagnóstico

Tuberculosis pulmonar. Fiebre medicamentosa.

Discusión y conclusiones

La fiebre por fármacos es una entidad que se puede encontrar en aquellos pacientes sometidos al tratamiento farmacológico antituberculoso, pudiendo alcanzar en algunas series hasta el 15% de los pacientes tratados. Existen diferentes hipótesis que tratan de explicar el motivo por el cual se produce esta respuesta al tratamiento, siendo quizá la más aceptada que se trate de una reacción de hipersensibilidad por parte del individuo que dependa de la estructura química del fármaco y de la propia idiosincrasia del paciente⁵.

Dada la relevancia que puede alcanzar esta entidad, es importante tener en cuenta la posibilidad de que ocurra cuando se inicia tratamiento con an-

tituberculosos, ya que la falta de sospecha puede ocasionar retrasos en el diagnóstico, adoptando decisiones terapéuticas poco apropiadas, como el cambio de antibióticos si se piensa en una resistencia a los mismos, o un exceso de tratamiento si se pensara en la existencia de otro posible foco infeccioso diferente al tuberculoso. Por ello, se trata de un diagnóstico de exclusión y comprobación mediante la retirada y reintroducción del fármaco responsable. El tratamiento consiste en la retirada de dicho fármaco y su sustitución por otro compatible².

Otro aspecto a tener en cuenta en relación con nuestra paciente es la utilización de fármacos con potencial hepatotóxico, como la isoniacida o la rifampicina, dada la presencia de anticuerpos AMA +. A pesar de que no se encontraron hallazgos de sufrimiento hepático a nivel analítico, se podría haber considerado algún otro fármaco que tuviese bajo potencial hepatotóxico, como la rifapentina, aunque la combinación de isoniacida con rifampicina aparece también como una de las más seguras desde ese punto de vista⁶. De cualquier forma, el tratamiento fue iniciado por otro facultativo distinto, que fue quien realizó el diagnóstico inicial de tuberculosis, por lo que no se tuvo influencia sobre dicha decisión.

Bibliografía

1. Fang Y, Xiao H, Tang S, Liang L, Sha W, Fang Y. Clinical features and treatment of drug fever caused by anti-tuberculosis drugs. *Clin Respir J* [Internet]. 2016 Jul [cited 2017 Nov 19]; 10(4): 449-454. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25401489>.
2. Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Luis Calpe J, Caminero JA, Caylà J, Domínguez JA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2017 Nov 19]; 44(10): 551-566. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289608758976>.
3. González-Martín J, García-García JM, Aníbarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2010 May 1 [cited 2017 Nov 28]; 46(5): 255-274. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289610000785>.
4. Rivero A, Pulido F, Caylà J, Iribarren JA, Miró JM, Moreno S, et al. Recomendaciones de GESIDA/Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida para el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2013). *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2013 [cited 2017 Nov 28]; 31(10): 672-684. Available from: http://socialpar.com/wp-content/uploads/2017/03/Tuberculosis_y_VIH_2013.pdf.
5. Toujani S, Zaiem A, Mjid M, Ouahchi Y, Ben Salah N, Louzir B, et al. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms to antituberculosis treatment. *Tunis Med* [Internet]. 2015 Oct [cited 2017 Nov 19]; 93(10): 590-593. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26895118>.
6. Menzies D, Sterling TR. Treatment of Mycobacterium tuberculosis Infection: Time to Get a Move On? *Ann Intern Med* [Internet]. 2014 Sep 16 [cited 2018 Apr 5]; 161(6): 449. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M14-1719>.