Tuberculosis por *Mycobacterium africanum* multirresistente. Caso clínico pediátrico

Tuberculosis by multiresistant Mycobacterium africanum. Pediatric clinical case

Dra. Júlia Morata Alba^a, Dra. Paloma Beltrán Catalá^a y Dr. Nelson Orta Sibú^b

RESUMEN

La tuberculosis, considerada desde 2003 por la Organización Mundial de la Salud una emergencia global de salud, provoca una mortalidad anual de alrededor de 2 millones de personas, fundamentalmente, en países en vías de desarrollo. En la población pediátrica española, la incidencia es de 5 casos/100 000 niños de entre 5 y 14 años y 13 casos/100 000 niños de entre 0 y 4 años.

La infección se transmite por vía respiratoria por enfermos bacilíferos. Los niños eliminan escasos bacilos en secreciones respiratorias y no suelen transmitir la infección.

En España, el porcentaje de resistencias a isoniazida en la población general es de 5% y es superior en la población inmigrante, lo cual es importante tener en cuenta para el tratamiento de los casos.

Se presenta un caso de tuberculosis por *Mycobacterium africanum* multirresistente al tratamiento, con evolución satisfactoria posterior a la terapia múltiple.

Palabras clave: tuberculosis, Mycobacterium africanum.

ABSTRACT

Tuberculosis, considered since 2003 by the World Health Organization a global health emergency, causes annual mortality of approximately 2 million people, mainly in developing countries. In the Spanish pediatric population, the incidence is 5 cases/100 000 children between 5 and 14 years and 13 cases/100 000 children between 0 and 4 years. The infection is transmitted through the respiratory tract by baciliferous patients. Children eliminate few bacilli in respiratory secretions and do not usually transmit the infection. In Spain, the resistance to isoniazid in the general population is 5%, being higher in the immigrant population, which is important to take into account for the treatment of cases. A case of tuberculosis due to *Mycobacterium africanum* multiresistant to treatment is presented, with satisfactory evolution after multiple therapy.

Key words: tuberculosis, Mycobacterium africanum.

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e463

 Servicio de Pediatría, Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva, Valencia, España.

b. Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

Correspondencia:

Dra. Júlia Morata Alba: juliamorataalba@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 10-10-2017 Aceptado: 28-12-2017 **Cómo citar:** Morata Alba J, Beltrán Catalá P, Orta Sibú N, et al. Tuberculosis por *Mycobacterium africanum* multirresistente. Caso clínico pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e463-e467.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es un problema de salud pública, sobre todo, en países del tercer mundo, ¹⁻³ pero también en países desarrollados, que incluyen España, donde ha aumentado la incidencia y la prevalencia. ³ El número de casos de tuberculosis multirresistente a fármacos también ha aumentado, en especial, en los inmigrantes, con tratamientos incorrectos previos, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) positivo y socialmente desfavorecidos. ⁴

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó, en 2014, en un millón de casos de tuberculosis pediátrica (10% de la cifra global), con mortalidad estimada en 136 000 niños.² El tipo de micobacteria aislada en el presente caso clínico es *Mycobacterium africanum*, que consta de dos linajes filogenéticamente distintos dentro del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, conocidos como *M. africanum West African* 1 y *M. africanum West African* 2. Ambos están restringidos a África Occidental, donde causan hasta la mitad de los casos de tuberculosis pulmonar.⁵ La infección por este germen es excepcional en España. Es importante tener en cuenta estos gérmenes en la población migrante y los refugiados.

En pediatría, la tuberculosis supone un reto por lo siguiente: 1) Mayor probabilidad de progresión de infección a enfermedad o evolución tórpida, debido a diagnósticos tardíos por inespecificidad de síntomas; 2) Retraso diagnóstico por dificultad para obtener muestras; 3) Dificultad terapéutica por falta de estudios con medicación de segunda línea, existencia de pocas formulaciones pediátricas y dificultades para el cumplimiento del tratamiento.^{2,3}

OBJETIVO

Presentar un caso de tuberculosis por *Mycobacterium africanum* multirresistente.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina, de 4 años, procedente de Guinea Ecuatorial, residente en España desde 2 semanas antes de la evaluación. Sin antecedentes personales de interés y calendario vacunal desconocido. La madre de la paciente estaba hospitalizada desde 12 días antes con diagnóstico de tuberculosis cavitada, derrame pleural y VIH positivo. El resto de la familia (padre y tres hermanos) residía en el país de origen y refería estar sano.

Medicina preventiva: se realizó la prueba de Mantoux a la paciente, a la tía (cuidadora y representante) y a familiares de segundo grado convivientes en el domicilio. La prueba resultó negativa en todos los casos, excepto en la niña, quien presentó una induración de 20 mm (Figura 1).

La paciente presentaba fiebre y vómitos alimenticios, buen aspecto general, estaba hemodinámicamente estable y con exploración clínica anodina, salvo por una hernia umbilical reductible y una lesión costrosa en el antebrazo derecho de dos centímetros de diámetro, correspondiente al Mantoux.

Figura 1. Imagen de la prueba de tuberculina (Mantoux)



Mantoux positiva con induración de 20 mm. Lesión necrótica.

Estudios paraclínicos: la radiografía de tórax mostró adenopatías mediastínicas hiliares y paratraqueales derechas sin afectación del parénquima pulmonar (*Figura 2*). La tomografía axial computarizada (*Figura 3*) identificó un aumento de tamaño en el mediastino superior, adenopatías hiliares bilaterales y calcificación en el espacio prevascular derecho, que podría corresponderse con adenopatías, de 52 por 27 mm de diámetro. Atelectasia en el lóbulo medio. Imágenes nodulares menores de 5 mm en los lóbulos superior e inferior derecho.

Con diagnóstico presuntivo de tuberculosis pulmonar, se ingresó para completar el estudio y el tratamiento.

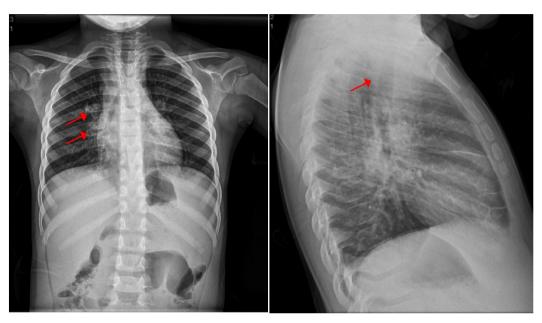
Estudios analíticos: proteína C reactiva (PCR) de 95,4 mg/L, 16 200 leucocitos, 77% polimorfonucleares, hematocrito de 38,3%, hemoglobina de 12,2 g/dl. Plaquetas, función renal, hepática, gasometría venosa y sedimento urinario normales (excepto por cetonuria). Cultivos de sangre y orina negativos. Estudio de coagulación, velocidad de sedimentación globular (VSG) y metabolismo férrico normales. Serología negativa para hepatitis B, C, A, VIH v no inmune a hepatitis B. Se obtuvieron muestras de líquido gástrico en ayunas, y se inició, posteriormente, un tratamiento con cuatro fármacos: rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol por sospecha de micobacteria resistente (caso índice de VIH positivo y previamente tratado en su país durante meses, con un solo fármaco, con mala evolución).

Evolutivamente, la paciente mantuvo una exploración clínica normal, adecuada tolerancia alimentaria y estable hemodinámicamente, sin dificultad respiratoria. Los primeros días, tuvo ascensos febriles hasta 40 °C y los controles analíticos mostraron niveles de PCR de 258,4 mg/L, procalcitonina de 14,1 ng/ml, trombopenia y anemia microcítica con proceso hemolítico no inmune y reticulocitosis, bilirrubina total de 1,68 mg/dl, lactato deshidrogenasa (LDH) de 470 UI/L y haptoglobina de 8 mg/dl. Estudio eritrocitario con niveles de hemoglobina A2 y fetal normales. El estudio por gota gruesa detectó trofozoítos de *Plasmodium* spp. (*P. falciparum*). Se inició el tratamiento con atovacuona/proguanil, y se normalizaron las cifras de hemoglobina y plaquetas antes del alta hospitalaria.

Cultivo de esputo materno: *Mycobacterium africanum* resistente a rifampicina e isoniazida. Para confirmar dichas resistencias, se realizó el estudio genético (secuenciación completa

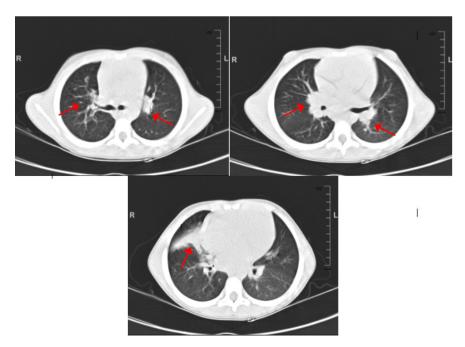
del genoma de micobacteria) con resultado positivo para mutaciones genéticas que causaban resistencia a rifampicina y etambutol, y heterorresistencia de bajo nivel a isoniazida por mutación genética de la región promotora del gen *InhA*. Estando pendientes los resultados definitivos del estudio de sensibilidades, se modificó el tratamiento y se continuó con

FIGURA 2. Radiografía de tórax



Adenopatías mediastínicas hiliares y paratraqueales derechas.

Figura 3. Tomografía axial computarizada de tórax



Aumento de tamaño en el mediastino superior, adenopatías hiliares bilaterales y calcificación en el espacio prevascular derecho que podría corresponderse con adenopatías de, aproximadamente, 52 por 27 mm de diámetro. Atelectasia en el lóbulo medio. Imágenes nodulares menores de 5 mm en el lóbulo superior derecho e inferior derecho.

isoniazida en dosis altas y pirazinamida, y se añadieron levofloxacino y amikacina parenteral.

Tras un mes de tratamiento, se recibió el informe definitivo de sensibilidades del *Mycobacterium africanum* aislado en el caso índice: sensible a linezolid, estreptomicina, amikacina y moxifloxacino. Se modificó el tratamiento (isoniazida en dosis altas, levofloxacino, amikacina, linezolid y cicloserina) siguiendo el protocolo de la OMS de 2016 de enfermedad tuberculosa multirresistente.¹⁰

Tras tres meses, uno de los cultivos del líquido gástrico de la paciente fue informado positivo para *Mycobacterium africanum* con igual sensibilidad que el caso índice. Durante 8 meses de seguimiento, la niña mantuvo buena evolución clínica y analíticas irrelevantes, sin signos de toxicidad medicamentosa, ni en controles oftalmológicos ni de audición.

DISCUSIÓN

La infección o enfermedad tuberculosa en niños representa la transmisión reciente de *Mycobacterium* en la comunidad. Por tanto, aunque no se demuestre, debe existir un adulto cercano con enfermedad bacilífera.⁶

Los niños son muy vulnerables debido a la mayor frecuencia de formas graves y dificultad diagnóstica y terapéutica.⁷ Adicionalmente, no suelen presentar cultivos positivos y la guía es la sensibilidad de la cepa del caso índice.^{2,3,7}

África tiene 24% de los casos de tuberculosis en el mundo y se superpone con otras enfermedades infecciosas, como malaria y VIH, muy prevalentes en la región africana.⁸

En los niños, el diagnóstico se basa en el aislamiento de micobacterias en el cultivo del líquido gástrico o esputo,1,3 pero existen tres inconvenientes: la dificultad para obtener la muestra, el resultado requiere varias semanas y el cultivo negativo que muestran la mayoría de los niños.^{1,3} Por ello, la guía es la sensibilidad de la cepa del caso índice para instaurar el tratamiento. 1,3,6 Los métodos de detección de resistencias a fármacos se basan en el antibiograma a partir del cultivo (sistema BACTEC MGIT 960, que no estudia antituberculosos de segunda línea)9 y en el estudio genético de la cepa. Este es un método que consiste en buscar en la muestra mutaciones asociadas al desarrollo de resistencias, sobre todo, a rifampicina e isoniazida, mediante el método GENOTYPE MTBDR plus.9

En 2016, la OMS publicó un protocolo de tratamiento frente a tuberculosis multirresistente en niños, ¹⁰ aunque con poca evidencia científica por escasos estudios pediátricos. Se diferencia la tuberculosis multirresistente (resistencia *in vitro*, al menos, a isoniazida y rifampicina) y polirresistente (resistencia *in vitro* a más de un fármaco de primera línea diferente de la asociación isoniazida y rifampicina). Además, está indicada en niños con posible tuberculosis resistente a fármacos la administración de 4 o 5 fármacos, hasta determinar el patrón de sensibilidad.⁹⁻¹¹

En España, existe un aumento de la tasa de resistencia a isoniazida, estimado en 5,2%; por eso, la terapia inicial en niños es con 4 fármacos de primera línea hasta conocer la sensibilidad.⁹

El tratamiento de inducción recomendado por la OMS es pirazinamida, una quinolona (levofloxacino, moxifloxacino o gatifloxacino), inyectables (amikacina, capreomicina, kanamicina o estreptomicina) y, al menos, dos de los siguientes: etionamida/protionamida, cicloserina/terizidona, linezolid o clofazimina. Además, en pacientes con enfermedad polirresistente o multirresistente con sensibilidad total o parcial a isoniazida, puede añadirse esta en dosis altas. La duración del tratamiento debe ser 18-20 meses. 10

En niños, los fármacos de segunda línea producen efectos secundarios con menor frecuencia que en adultos y las concentraciones séricas alcanzadas suelen mantenerse por debajo de los niveles tóxicos.¹¹ No obstante, se precisa el seguimiento para vigilar la toxicidad y asegurar el cumplimiento de la terapia.

Son necesarios más estudios sobre la terapia antituberculosa para facilitar el tratamiento de niños y, sobre todo, de la producida por micobacterias multirresistentes. Se debe estar preparado para evaluar y tratar la tuberculosis resistente, conocer las pautas de fármacos en niños y arbitrar los mecanismos para asegurar la terapéutica. Además, se deben optimizar las medidas preventivas y terapéuticas a fin de garantizar el control de esta y evitar la propagación.¹²

REFERENCIAS

- Berti E, Galli L, Venturini E, et al. Tuberculosis in childhood: a systematic review of national and international guidelines. BMC Infect Dis 2014;14(Suppl 1):S3.
- Mellado Peña MJ, Méndez Echevarría A, García MJ. Tuberculosis. En Sociedad Española de Infectología Pediátrica. *Infectología Pediátrica Básica: manejo práctico*. Madrid: Panamericana; 2012.Págs.293-301.

- Caminero JA, Scardigli A. Tuberculosis en niños. Retos y oportunidades. An Pediatr (Barc) 2016;85(6):281-3.
- Mellado Peña MJ, Baquero-Artigao F, Moreno-Pérez D. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre la tuberculosis resistente a fármacos. An Pediatr (Barc) 2009;71(5):447-58.
- De Jong BC, Antonio M, Gagneux S. Mycobacterium africanum-Review of an Important Cause of Human Tuberculosis in West Africa. PLoS Negl Trop Dis 2010; 4(9):e744.
- Mellado Peña MJ, Méndez Echevarría A, Martínez Fernández MR. Tuberculosis. En Muñoz Calvo MT, Hidalgo Vicario MI, Rubio Roldán LA, et al, eds. Pediatría Extrahospitalaria. Aspectos básicos en Atención Primaria. 4.ª ed. Madrid: Ergon; 2008.Págs.443-50.
- Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. An Pediatr (Barc) 2010;72(4):283.e1-283.e14.
- 8. Chukwuanukwu RC, Onyenekwe CC, Martinez-Pomares L, Flynn Ret al. Modulation of the immune response to Mycobacterium tuberculosis during malaria/M. tuberculosis co-infection. *Clin Exp Immunol* 2017;187(2):259-68.

- 9. Guerrero-Fernández J, Cartón Sánchez A, Barreda Boris A, et al. Tuberculosis. En: *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría*. 6.ª ed. Madrid: Panamericana; 2017.Págs.1671-82.
- World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. October 2016. [Acceso: 2 de enero de 2018]. Disponible en: http://www. who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/ resources/en/.
- 11. Piñeiro Pérez R, Santiago García B, Rodríguez Marrodán B, et al. Recomendaciones para la elaboración y administración de fármacos antituberculosos en niños. Segunda fase del Proyecto Magistral de la Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred). *An Pediatr* 2016;85(6):323. e1-11
- 12. González NE, Angueira L. Tuberculosis en niños y adolescentes: estrategias para la intervención de los trabajadores sociales. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(6):e391-6.