

## **Taller para residentes: Casos Clínicos**

### **Tuberculosis de tobillo multirresistente**

**Dr. Fernando Baquero-Artigao**

**Hospital Universitario Infantil La Paz, Madrid**

#### **Introducción**

En los últimos años han aumentado los aislamientos de *M. tuberculosis* multirresistente, especialmente en algunos países del este de Europa, Sudamérica y Asia. Los niños inmigrantes y adoptados procedentes de estas áreas representan un grupo especialmente vulnerable. Presentamos el caso de una tuberculosis multirresistente de tobillo en una niña de origen Chino nacida en nuestro país.

#### **Caso clínico**

Niña de 4 años, remitida por su pediatra a la consulta de cirugía por tumoración en maleolo externo de tobillo derecho. Un año antes, los padres notan inicio de dolor intermitente en dicha zona, y seis meses después, la niña comienza con cojera y tumefacción maleolar, que va incrementándose con el tiempo, sin que aparezcan signos inflamatorios. La niña es hija de inmigrantes chinos, pero nacida en España. Refieren viaje a China a los 20 meses de vida durante dos años, regresando a nuestro país 2 meses antes de la aparición de los primeros síntomas. Los padres no refieren contacto conocido con tuberculosis ni historia de fiebre, anorexia, pérdida de peso, sudoración nocturna o inflamación articular en otras áreas.

En la exploración física se objetiva una masa fluctuante, no eritematosa, de 3 x 4 cm en la cara externa del maleolo derecho. Presenta limitación de la movilidad de la articulación y marcha antiálgica en rotación externa, así como ligera atrofia muscular. El resto de la exploración física es normal. El estudio analítico muestra 8.040 leucocitos/mm<sup>3</sup> (51 %N, 39 %L, 8 %M, 2% E) y VSG de 20 mm/h. Radiografía de tobillo: aumento de partes blanda con leve osteopenia. RMN de tobillo: irregularidad cortical de tibia y calcáneo e hipertrofia sinovial. Se decide realizar biopsia sinovial, mostrando el estudio anatomopatológico granulomas tuberculoides. La baciloscopia (tinción de Zhiel y auramina) es negativa. Sin embargo, la PCR para *M. tuberculosis* es positiva en el material de biopsia y en el líquido articular. Se realiza Mantoux siendo positivo de 20 mm. La radiografía de tórax muestra infiltrado paracardiaco derecho. Se realizan tres jugos gástricos, siendo la baciloscopia negativa. Se inicia tratamiento con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y estreptomina. A las 5 semanas se informa del crecimiento de *M. tuberculosis* en biopsia sinovial, líquido articular y jugo gástrico. Los familiares comentan que recientemente el abuelo ha sido diagnosticado en China de neumonía tuberculosa. Los padres y dos hermanos de 2 y 8 años presentan Mantoux positivo y radiografía de tórax normal, iniciando profilaxis secundaria con isoniazida.

A los dos meses de iniciado el tratamiento antituberculoso la niña continua presentando importante tumefacción articular, limitación de la movilidad activa y pasiva y cojera. Una nueva RMN no demuestra mejoría respecto al control previo. A pesar de que los padres aseguran un buen cumplimiento terapéutico, la niña es hospitalizada para administrar el tratamiento de

forma supervisada en el hospital, sin presentar mejoría en el siguiente mes. Se realiza nueva biopsia sinovial, persistiendo la PCR y el cultivo positivos para *M. tuberculosis*. Las dos cepas aisladas son enviadas al Centro Nacional de Microbiología, siendo idénticas, pertenecientes al genotipo *Beijing* y resistentes a isoniazida, rifampicina y estreptomycin. Se decide cambiar el tratamiento a pirazinamida, etambutol, cicloserina, levofloxacino y amikacina. La profilaxis de los hermanos se cambia a pirazinamida y etambutol. Tras un mes de estancia hospitalaria, la niña recibe el alta con tratamiento directamente supervisado, sin objetivarse efectos adversos. A los dos meses la amikacina se administra en pauta de 3 veces por semana, suspendiéndose a los 6 meses. La duración prevista del tratamiento era de 2 años, pero al cabo de un año los padres decidieron regresar a China. En el último control la radiografía de tórax se había normalizado, la tumefacción del tobillo había disminuido mucho de tamaño, y, aunque persistía cierto grado de limitación de la movilidad articular, la marcha era normal.

### **Discusión**

La tuberculosis osteoarticular representa el 5-10 % de las formas extrapulmonares en niños. La localización más frecuente es la vertebral (60-70 %), seguida de la coxofemoral y la rodilla. El tobillo solo se afecta en un 8-10 % de los casos. El bacilo llega al hueso generalmente por vía hematogena, siendo excepcional la propagación al tejido óseo por vía linfática a partir de un foco tuberculoso de vecindad. La osteitis se inicia habitualmente en las metáfisis por ser las zonas de máxima irrigación. Las lesiones se extienden lentamente, con destrucción progresiva del hueso por la formación de abscesos y por la necrosis debida a obliteración de las arteriolas próximas a los focos tuberculosos. En el proceso de expansión se afectan a menudo las articulaciones vecinas. El tiempo que transcurre entre el comienzo de la primoinfección tuberculosa y el inicio de las manifestaciones clínicas suele ser prolongado, oscilando entre 1 y 24 meses según la articulación afectada. La radiografía de tórax solo se encuentra alterada en la mitad de los pacientes, ya que con frecuencia el foco pulmonar se ha resuelto espontáneamente en el momento de la aparición de los primeros síntomas. En el caso de la tuberculosis de tobillo, la clínica suele iniciarse con dolor moderado, rigidez articular y cojera intermitente. Estos síntomas preceden en semanas o meses al engrosamiento sinovial con derrame articular. Debido a su curso prolongado es habitual que se confunda con otras entidades como osteitis bacterianas subagudas, tumores óseos o artritis crónica juvenil. El diagnóstico se basa en la prueba tuberculínica, que suele ser positiva, y en el estudio anatomopatológico de la biopsia ósea o sinovial. Debido al carácter paucibacilar de la infección, la baciloscopia directa suele ser negativa, por lo que habitualmente el diagnóstico se realiza al encontrar granulomas tuberculoides en el material de biopsia. Sin embargo, la presencia de granulomas también es posible en infecciones fúngicas, brucelosis y sarcoidosis, por lo que el único método precoz de certeza es la realización de una PCR para *M. tuberculosis* en la muestra de biopsia, que posee una gran sensibilidad y especificidad. El aislamiento de *M. tuberculosis* mediante el cultivo permite la realización de pruebas de sensibilidad antibiótica, imprescindibles ante el aumento de la incidencia de la tuberculosis resistente en nuestro medio.

El tratamiento de elección de la tuberculosis osteoarticular consiste en la asociación de isoniazida (5-10 mg/kg, máximo 300 mg), rifampicina (10-15 mg/kg, máximo 600 mg) y pirazinamida (25-30 mg/kg, máximo 2 g) durante 2 meses continuando con isoniazida y rifampicina a las mismas dosis durante cuatro a siete meses más. En el momento actual, la mayoría de los consensos recomiendan pautas de 6 meses en casos no complicados. Si existe riesgo de que la infección esté producida por una cepa de *M. tuberculosis* resistente, debe añadirse un cuarto fármaco durante los dos primeros meses o hasta que se conoce a sensibilidad de *M. tuberculosis* en el niño o en el caso índice: estreptomina (15-25 mg/kg/día en una dosis intramuscular diaria, con una dosis máxima de 1 g/día) o etambutol (15-20 mg/kg/día). La posibilidad de infección por cepas resistentes debe considerarse en las siguientes circunstancias: a) cuando el niño sea originario o conviva con un inmigrante procedente de países con porcentajes de resistencia a isoniazida superior al 4 %; b) cuando el caso índice sea fármaco resistente o sospechoso de serlo (infección por VIH, ADVP, alcohólico, preso, historia de tratamiento antituberculoso previo, sospecha de mal cumplimiento terapéutico con el régimen actual, persistencia de baciloscopia o cultivo positivo tras dos meses de tratamiento antituberculoso); c) en las formas clínicas importantes, como las diseminaciones miliares o la meningitis. En nuestro caso, el tratamiento inicial se realizó con cuatro fármacos ya que la niña era hija de inmigrantes procedentes de China y había viajado recientemente a ese país, uno de los que presentan tasas más altas de tuberculosis resistente a fármacos de primera línea.

Un problema emergente en el tratamiento de la tuberculosis es la aparición de cepas multirresistentes, definidas como aquellas con resistencia al menos a isoniazida y rifampicina. En España, según datos de la OMS, el 1,2% de los nuevos casos de tuberculosis en el año 2004 fueron multirresistentes. La mayor parte de las resistencias en el adulto son secundarias, adquiridas tras la selección de cepas en pacientes con mal cumplimiento terapéutico. La multirresistencia primaria es la más frecuente en niños, observándose en pacientes infectados inicialmente por una cepa resistente y que no han recibido tratamiento antituberculoso. Es fundamental sospechar la presencia de resistencias en pacientes con determinados factores de riesgo, e instaurar un tratamiento adecuado lo más precoz posible. El retraso en el inicio de un tratamiento correcto se asocia con un aumento en el número de complicaciones y de peores desenlaces clínicos. La posibilidad de cepas resistentes es más altas en niños que proceden, han viajado o han tenido contacto con inmigrantes de áreas con alta tasa de multirresistencia, como China (6,6%). Así mismo, siempre debe sospecharse en caso de mal cumplimiento terapéutico o persistencia de baciloscopia positiva tras dos meses de tratamiento en el caso índice. Si el estudio de resistencias no ha sido solicitado, debemos sospecharlo siempre en los niños con mala evolución clínica o cultivos positivos persistentes tras al menos 2 meses de tratamiento antituberculoso.

El tratamiento de la tuberculosis multirresistente en el niño se ve dificultado por la ausencia de ensayos clínicos que determinen la eficacia y toxicidad de fármacos de segunda línea, los regímenes terapéuticos y la duración adecuada de los mismos. La aparición de cepas

multirresistentes obliga a sustituir la isoniazida y la rifampicina por otros fármacos de menor eficacia, debiendo utilizar pautas que incluyan al menos 4 fármacos con sensibilidad comprobada para la cepa aislada, dos de los cuales deben tener actividad bactericida. La ausencia de presentaciones pediátricas, así como de datos sobre la seguridad de algunos medicamentos en tratamientos prolongados dificulta la elección de la pauta terapéutica. Si no se han utilizado previamente, los primeros en incluirse por su actividad y su mayor experiencia en pediatría deben ser la pirazinamida, el etambutol y la estreptomina. Otros fármacos muy utilizados por su actividad bactericida son la amikacina y las quinolonas. La amikacina no presenta resistencia cruzada con la estreptomina y en adultos se utiliza con frecuencia durante los primeros 4-6 meses de tratamiento. Sin embargo, no es recomendable su asociación con estreptomina debido a la intolerancia y a la asociación de efectos secundarios. Las quinolonas pueden tener efectos secundarios musculoesqueléticos, aunque en general son poco frecuentes, leves y transitorios y suelen aparecer en las primeras semanas de tratamiento. Se han utilizado en niños con tuberculosis multirresistente durante periodos prolongados sin presentar efectos adversos. Por estos motivos, debemos considerarlas como un pilar fundamental en el tratamiento, siendo el principal fármaco bactericida de segunda elección de administración oral. Las nuevas quinolonas como moxifloxacino y levofloxacino tienen mayor actividad bactericida por lo que deben ser de elección en estos casos. Otros fármacos de segunda línea que pueden emplearse en caso necesario son cicloserina, etionamida (o protionamida), ácido paraaminosalicílico (PAS), clofacimina, claritromicina, tiacetazona o amoxicilina clavulánico, que al presentar efectos secundarios gastrointestinales con mayor frecuencia, son peor tolerados. El linezolid es un nuevo fármaco con acción bactericida demostrada in vitro y utilizado actualmente en el tratamiento de adultos con tuberculosis resistente, aunque hay poca experiencia en niños.

La duración del tratamiento en la tuberculosis multirresistente representa otra cuestión controvertida. En adultos se recomienda mantener el tratamiento entre 18 y 24 meses tras la negatividad de cultivos. En niños no existe una duración establecida, aunque la mayor parte de los autores recomiendan igualmente la utilización de pautas prolongadas de entre 18 y 24 meses, utilizando la pauta más prolongada en caso de afectación extrapulmonar. Para asegurar la adherencia al tratamiento se recomienda realizar siempre terapia directamente observada (DOT). De esta manera, mejoraremos el pronóstico y evitaremos la aparición de nuevas resistencias. Igualmente, la existencia de personal especializado y con experiencia responsable del seguimiento de estos pacientes, favorecerá la vigilancia de aparición de efectos secundarios. Las pautas intermitentes no son recomendables, excepto para los fármacos inyectables tras 2 o 3 meses de aplicación diaria.