

Tuberculosis resistente a isoniácida y sensible a rifampicina en niños



Isoniazid-Resistant Rifampicin-Susceptible Tuberculosis in Children

Estimado Director:

La tuberculosis (TB) resistente a fármacos es un problema de salud pública mundial¹. Muchos estudios se han centrado en la TB multirresistente (isoniácida y rifampicina), presentando poca atención a la TB resistente a isoniácida y sensible a rifampicina (H^RR^S)². La H^RR^S es la forma más frecuente de resistencia (el 8,5% de los casos^{1,3,4}) y es un factor de riesgo para presentar mala evolución clínica si el tratamiento no es adecuado⁵. La resistencia a H en España se estima en el 5% de los adultos y el 9,6% de los niños⁶. Existen pocos estudios, generalmente retrospectivos, de niños con TB H^RR^S debido a la dificultad de conseguir el aislamiento del germen^{7,8}.

Durante el periodo 2014-2016 se diagnosticaron 17 niños con TB en nuestro centro, de los cuales 7 (41,2%) fueron considerados H^RR^S (tabla 1). El estudio fue prospectivo, utilizando la base de datos on-line REDCAP del grupo de trabajo pTBred y los niños fueron tratados por un único pediatra. Se recogieron muestras clínicas antes de iniciar el tratamiento, realizando el estudio de sensibilidad en el laboratorio local y de referencia nacional.

Los 7 niños con probable TB H^RR^S tenían entre 3 y 6 años, eran de nacionalidad española y no vacunados con BCG. Todos fueron estudiados a raíz del diagnóstico y estudio de contacto de 4 adultos con TB activa en los que posteriormente se diagnosticó la resistencia a H: 2 eran monorresistentes a H y 2 tenían además resistencia a estreptomycin, y el estudio de mutaciones detectó 2 casos en el *inhA* y 2 en el *katG* (tabla 1). Solo en un niño se aisló el germen, corroborándose el patrón de resistencia de la fuente de contagio. En los restantes 6 niños el diagnóstico de H^RR^S se realizó por la resistencia en la fuente de contagio y la ausencia en el estudio de contactos de un patrón de sensibilidad distinto. Cuatro de estos 6 niños tenían contacto diario de más de 6 h con el adulto resistente y uno era hermano del niño con cultivo positivo.

La radiografía de tórax estaba alterada en 5 niños en el momento del diagnóstico. El paciente 7, con radiografía normal, comenzó el tratamiento de la infección tuberculosa latente presentando al mes tos persistente, con radiografía dudosa y TC patológica. Otros 2 casos se realizaron TC torácica: uno tenía síntomas clínicos y radiografía normal, siendo la TC patológica, y otro, por empeoramiento radiológico durante el tratamiento. En este y en otro paciente se realizó fibrobroncoscopia, comprobando afectación endobronquial y recibiendo corticoides.

Todos los pacientes iniciaron tratamiento con HRZE hasta que 1-2 meses después, tras conocerse la resistencia siguieron con RZE hasta completar 7-12 meses. Los niños que recibieron más tiempo de tratamiento fue por incumplimiento o por TB endobronquial de lenta resolución.

El seguimiento oftalmológico por la toma de etambutol fue normal y 4 presentaron efectos secundarios leves, que no obligaron a suspender la medicación. Tras finalizar el tratamiento se rea-

lizó un seguimiento durante al menos 12 meses, presentando al alta 6 casos una radiografía normal y uno, una pequeña adenopatía residual.

Generalmente se habla de TB monorresistente, polirresistente, multirresistente o extremadamente resistente⁹, aunque la denominación de TB H^RR^S es importante por ser la más frecuente y precisar un tratamiento apropiado^{5,8}. En nuestro estudio, la demora diagnóstica de la H^RR^S mediante cultivo fue de 1-2 meses al realizarse solo el diagnóstico rápido de resistencia a rifampicina (GeneXpert®). Sería recomendable incorporar un test de diagnóstico rápido como el MTBDRplus® (Hain Lifescience, Nehren, Alemania), que identifica la mayor parte de los casos resistentes a R y/o a H¹⁰. Sin embargo, los niños tuvieron un tratamiento adecuado al haber iniciado 4 fármacos por no conocerse inicialmente la sensibilidad de la fuente de contagio y tener España una tasa de resistencia a H mayor del 4%^{11,12}. Además, en nuestra área hospitalaria hay una prevalencia inusualmente alta de tuberculosis H^RR^S debido mayoritariamente a cepas con patrón único indicativas de reactivaciones de TB antiguas. Tras el diagnóstico de H^RR^S se continuó con RZE hasta completar 7-12 meses^{11,13} con buena tolerancia y comprobando la curación sin secuelas ni reactivación en el seguimiento prolongado.

Las pautas recomendadas para el tratamiento inicial (2HRZE + 4HR) y el retratamiento (2SHRZE + 1HRZE + 5HRZ) pueden llevar en los casos de H^RR^S a fallos de tratamiento, recaídas y resistencias adquiridas, y la asociación 6-9RZE tiene mayor hepatotoxicidad en adultos⁵. Un metaanálisis comparando diferentes tratamientos para la TB H^RR^S concluyó que la adición de una fluoroquinolona mejoraba el éxito del tratamiento, aunque solo incluyeron 37 niños^{2,14}. Un estudio retrospectivo en niños con TB H^RR^S, mayoritariamente con enfermedad severa y con uso de fluoroquinolonas en el 75% de los casos, encontró solo un 4% de fallo de tratamiento⁸. En nuestro estudio, los pacientes no tenían enfermedad avanzada y la pauta 6-12RZE fue efectiva y sin efectos secundarios.

Podría argumentarse que alguno de los 6 niños sin confirmación bacteriológica podría no ser H^RR^S. La definición de probable enfermedad resistente en el niño se ha recomendado cuando la fuente de contagio es resistente⁹. Este estudio fue prospectivo y todos los niños se diagnosticaron a raíz del estudio de contactos de un adulto que provocó un brote de TB con muchos casos secundarios infectados y enfermos (con igual cepa y patrón de sensibilidad) y en la que 6 de los niños tenían una alta probabilidad de contagio (proximidad, frecuencia de exposición e infectividad)¹⁵. Además, los niños eran pequeños, con poca exposición a otros enfermos de TB fuera de su ambiente familiar. En cualquier caso, la baja tasa de aislamientos en la infancia condiciona que el diagnóstico de resistencia se realice con frecuencia a partir del estudio de sensibilidad de su fuente de contagio, lo cual es una barrera a la hora de publicar estudios de TB resistente en niños y poder comprobar la efectividad de las distintas pautas de tratamiento.

Concluimos la importancia de considerar la resistencia a H realizando un estudio rápido de sensibilidad a este fármaco en el niño y en su fuente de contagio y la evolución favorable de nuestros pacientes con 7-12RZE sin efectos secundarios, secuelas ni recaídas.

Tabla 1
Características de los pacientes y de sus fuentes de contagio

	Fuente contagio 1		Fuente contagio 2	Fuente contagio 3	Fuente contagio 4		
Tipo de TB	TB pulmonar Baciloscopia positiva		TB pulmonar Baciloscopia positiva	TB pulmonar y laríngea Baciloscopia positiva	TB pulmonar Baciloscopia positiva		
Resistencia	H + S		H + S	H	H		
Mutación	<i>inhA</i>		<i>katG</i>	<i>katG</i>	<i>inhA</i>		
Número de afectos en el brote	0 Infectados 2 enfermos		7 infectados 3 enfermos	19 Infectados (1 conversión) 2 enfermos	18 infectados (1 conversión) 5 enfermos		
Relación con la fuente de contagio (tiempo de contacto)	PACIENTE 1 Madre (> 6 h diarias)	PACIENTE 2 Madre (> 6 h diarias)	PACIENTE 3 Tío conviviente (> 6 h diarias)	PACIENTE 4 Tío conviviente (> 6 h diarias)	PACIENTE 5 Pareja de la madre (Diario < 6 h)	PACIENTE 6 Pareja de la madre (Diario < 6 h)	PACIENTE 7 Ocasional
Edad	3 años	3 años	3 años	3 años	6 años	3 años	6 años
Tuberculina	15 mm	16 mm	20 mm	20 mm	20 mm	20 mm	20 mm necrosis y vesiculación
Quantiferon	Positivo 9.4	Positivo 4.57	No solicitado	Positivo 12	No solicitado	No solicitado	Positivo 10
Síntomas	Neumonía y tos persistente en meses previos Asintomático al diagnóstico	Tos Anorexia	Tos. Sudoración nocturna	No	Neumonía de evolución tórpida dos meses antes. Asintomático al diagnóstico	Cuadro febril y neumonía en los meses previos. Asintomático al diagnóstico	Asintomático inicialmente. Posteriormente tos y sudoración
Rx tórax al diagnóstico	Condensación en lóbulo superior derecho	Condensación lóbulo superior derecho	Normal	Adenopatía hiliar izquierda	Adenopatías hiliares y mediastínicas. Infiltrado en lóbulo superior derecho	Adenopatías hiliares derechas e infiltrado en lóbulo inferior derecho	Dudosas adenopatías paratraqueales
Complicaciones	Atelectasia de lóbulo medio	Atelectasia de lóbulo superior derecho					
TC tórax	Adenopatías subcarinales e hiliares derechas. Atelectasia de lóbulo medio	-	Nódulo pulmonar. Atelectasia laminar en lóbulo inferior derecho. Adenopatías hiliares izquierdas	-	-	-	Adenopatías e infiltrado pulmonar
Fibrobroncoscopia	Granulomas y estenosis en bronquio del lóbulo superior derecho y bronquio intermediario	1 ^a Granulomas en bronquio de lóbulo superior derecho y lóbulo medio 2 ^a Normal	-	-	-	-	-
Muestras clínicas	JG y EI x 3 LBA	JG y EI x 3 LBA	JG y EI x 3	JG y EI x 3	JG y EI x 3	JG y EI x 3	JG y EI x 3
Resultados	BAAR neg. Cultivo neg. PCR neg.	BAAR neg. Cultivo neg. PCR neg.	BAAR neg. Cultivo neg. PCR neg.	BAAR neg. Cultivo neg. PCR neg.	BAAR neg. Cultivo neg. PCR neg.	BAAR neg. Cultivo JG x 2 y EI x 2 <i>M. tuberculosis</i> resistente a H PCR EI x 1 <i>M. tuberculosis</i>	BAAR neg. Cultivo neg. PCR neg.
Tratamiento realizado	2HRZE + 7RZE	2HRZE + 10RZE	2HRZE + 7RZE	2HRZE + 5RZE	1HRZE + 6RZE	1HRZE + 6RZE	1HR + 2HRZE + 5RZE
Efectos secundarios de la medicación		Fotosensibilidad	Dolor abdominal. Hipertransaminasemia	Dolor abdominal			Dolor abdominal
Seguimiento tras tratamiento	12 meses	12 meses	12 meses	14 meses	12 meses	12 meses	13 meses
Otros	Hemano de paciente 2		Adenopatía hiliar residual. Mal cumplimiento		Hermano de paciente 6		Compañero de clase de paciente 5

BAAR: tinción directa de bacilos ácido-alcohol resistentes; E: etambutol; EI: esputo inducido; H: isoniácida; JG: jugo gástrico; LBA: lavado broncoalveolar; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; R: rifampicina; Rx: radiografía; S: estreptomycin; TB: tuberculosis; TC: tomografía computarizada; Z: pirazinamida.

Bibliografía

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: WHO; 2017. p. 1–4.
- Yuen CM, Tolman AW, Cohen T, Parr JB, Keshavjee S, Becerra MC. Isoniazid-resistant tuberculosis in children: A systematic review. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32, e217–L e226.
- Jenkins HE, Zignol M, Cohen T. Quantifying the burden and trends of isoniazid resistant tuberculosis, 1994–2009. *PLoS One*. 2011;6, e22927.
- Yuen CM, Jenkins HE, Rodriguez CA, Keshavjee S, Becerra MC. Global and regional burden of isoniazid-resistant tuberculosis. *Pediatrics*. 2015;136:e50–9.
- Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:223–34.
- Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2014. Madrid, 2015.
- Steiner P, Rao M, Victoria M, Steiner M. Primary isoniazid-resistant tuberculosis in children. Clinical features, strain resistance, treatment, and outcome in 26 children treated at King County Medical Center of Brooklyn between the years 1961 and 1972. *Am Rev Respir Dis*. 1974;110:306–11.
- García-Prats AJ, du Plessis L, Draper HR, Burger A, Seddon JA, Zimri K, et al. Outcome of culture-confirmed isoniazid-resistant rifampicin-susceptible tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20:1469–76.
- Seddon JA, Perez-Velez CM, Schaaf HS, Furin JJ, Marais BJ, Tebruegge M, et al. Consensus statement on research definitions for drug-resistant tuberculosis in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2013;2:100–9.
- Hillemann D, Rusch-Gerdes S, Richter E. Evaluation of the genotype MTBDR-plus assay for rifampin and isoniazid susceptibility testing of mycobacterium tuberculosis strains and clinical specimens. *J Clin Microbiol*. 2007;45: 2635–40.
- Mellado Peña MJ, Santiago García B, Baquero-Artigao F, Moreno Pérez D, Piñeiro Pérez R, Méndez Echevarría A, et al. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88, 52.e1–L 52.e12.
- Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines: Treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63: e147–95.
- National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis. NICE guideline [NG33]. January 2016. [consultado 1 Oct 2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33/chapter/Recommendations#drug-resistant-tb>.
- Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, Arakaki-Sanchez D, Ayakaka I, Baghaei P, et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: An individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2018;6:265–75.
- Mandalakas AM, Kirchner HL, Lombard C, Walzl G, Grewal HM, Gie RP, et al. Well-quantified tuberculosis exposure is a reliable surrogate measure of tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16:1033–9.

Celia Morales Pérez^a, David Gomez-Pastrana^{a,*},
Carmen Aragón Fernández^a e Elvira Pérez Escolano^b

^a Unidad de Neumología Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Materno Infantil de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dgpastranad@gmail.com (D. Gomez-Pastrana).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.10.014>
0300-2896/

© 2018 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Do HIV-Infected Patients Die of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Western Countries?



¿En los países occidentales, los pacientes infectados con el VIH mueren de enfermedad pulmonar obstructiva crónica?

Dear Editor:

According to Global Burden of Disease estimates, at least 65 million people worldwide have moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In addition to being globally prevalent, COPD was responsible for more than three million deaths in 2015 (5% of all deaths globally),¹ and from 1990 to 2015, the mortality rate increased 11.6%.² Furthermore, chronic respiratory diseases in the United States account for more than 155,000 deaths annually and are the third leading cause of death, surpassed only by heart disease and cancer.³

Recent systematic reviews report that up to 11% of people living with HIV (PLWH) have spirometric test results compatible with those for COPD.⁴ Furthermore, although PLWH smoke tobacco and other products at higher rates than other groups at risk for COPD, they are relatively younger, and the frequency of COPD appears higher than would be expected from smoking only.⁵ Proposed hypotheses have suggested that this increase in COPD prevalence could be due to several associated factors such as local inflammation, increased susceptibility to apoptosis and an altered antioxidant–oxidant balance.⁶

Currently, the presence of HIV infection is considered a risk factor for developing COPD, a finding just recently included in the latest GOLD document.⁷ This increased prevalence of COPD among PLWH, consistently observed in several studies performed in

western countries, would suggest that mortality due to COPD among PLWH could be at least similar to the rate observed in the general population, especially considering that recent studies from the same geographical environment have stated that COPD in PLWH can result in higher mortality rates than in the HIV-uninfected population.⁸ Surprisingly, however, published data from current cohorts of HIV-infected patients report low rates of death attributed to COPD, even less than 1% in some nationwide studies.⁹

This observation could be explained by different factors. First, with regard to death certificate coding, it is worth remembering that the immediate cause of death in COPD patients is usually due to exacerbations (half of which are infectious) and cardiovascular events.¹⁰ In both situations, actual codification systems, such as CoDe,¹¹ classify the events correctly as the immediate cause of death in HIV-infected patients, but probably tend to underestimate COPD as the underlying cause. Thus, when reporting causes of death in PLWH cohorts, COPD is usually not even reported to be within the top 10 causes. This misclassification phenomenon has previously been reported in the general population,¹² but some authors have suggested that it could be even more manifested in the HIV-infected population. The trend among practitioners who are not used to caring for PLWH is to codify infectious diseases as the cause of death, related or unrelated to HIV. As a consequence, could the number of deaths caused by infections unrelated to AIDS and cardiovascular disease be systematically reported more frequently in AIDS cohort studies?

Several examples might support this hypothesis. Recent data published from the Swiss HIV Cohort Study (SHCS) reported 1.7% of deaths due to COPD in 2005–2009, whereas the reported rates for non-AIDS-related infections and heart disease were 9.2% and 6.5%, respectively.¹³ Similarly, Croxford et al. reported that 0.75% of