

MESA: Brotes de TB

Moderadores: **José A. Martínez.** *Hospital Clínic. Barcelona.*

Arantxa Romero. *Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*

Tuberculosis de las poblaciones de ungulados del Parque Nacional de Doñana (PND)

Ramón C. Soriguer^{1,2}, JA Barasona², Patricia Barrodo², Francisco Carro¹, Joaquín Vicente²

¹Estación Biológica de Doñana. CSIC. Sevilla. ²Instituto de Estudios Recursos Cinegéticos. IREC. UCLM-CSIC. Ciudad Real.

Correspondencia:

Ramón C. Soriguer

E-mail: soriguer@ebd.csic.es

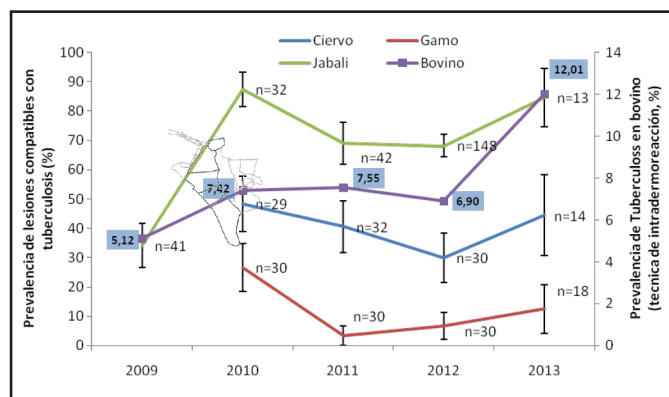
Esta enfermedad bacteriana crónica es causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB), y es capaz de persistir incluso durante años en un animal. La dificultad para conseguir la erradicación de la tuberculosis (TB) en el ganado doméstico de muchos países han sido asociada a la fauna silvestre. Los datos sobre la incidencia de la TB en bovino y caprino en España indican que, existe una problemática que limita el éxito final de las estrategias de erradicación (<http://rasve.mapa.es/>), y esto se manifiesta especialmente en el PND. Las máximas prevalencias ocurren en el Centro y Sur de España, coincidiendo con las áreas donde la presencia de ungulados silvestres es abundante en proximidad a ganado extensivo¹. La TB es endémica en el ciervo, gamo y jabalí, donde se mantiene durante décadas incluso en ausencia de ganado.

Como un extraordinario laboratorio de campo, el PND es un modelo de estudio de las interacciones entre silvestres y domésticos². Se han identificado elevadas prevalencias de TB en jabalí, ciervo y gamo, respectivamente, mientras que la prevalencia de reactores bovinos al test de la intradermorreacción es muy elevada. El primer caso descrito en ungulados silvestres en el PND data de los años 80³. Los informes internos de los servicios veterinarios del PND también encontraron TB repetidamente desde 1993. Así, las prevalencias de TB (basado en lesiones macroscópicas) ese año fueron de un 87% en 25 jabalíes y un 26% de 33 cérvidos (ciervo y gamo). Entre 1996 y 1998 se detectó ya un aumento en la prevalencia. Desde 1998 a 2003 un muestreo de 214 jabalíes, 168 ciervos y 134 gamos resultó en prevalencias de 28%, 15% y 13%, respectivamente. En 2006 y 2007, 124 jabalíes, 95 ciervos, y 97

gamos fueron muestreados y la infección por CMTB se confirmó por cultivo en el 52% de jabalíes, 27% de ciervos y 19% de gamos. En un área con ausencia de ganado del Parque, la prevalencia en el jabalí alcanzó el 92%. Todo lo referido denota el grave problema que la TB supone para el ganado y la fauna silvestre del PND.

El estudio de la tendencia a medio plazo (desde 2005) de la TB evidencia la elevada prevalencia en todas las especies. Las mayores prevalencias se dan en el jabalí (frecuentemente por encima del 70%), seguido del ciervo (en torno al 40%). Gamo y bovino (en torno al 15%) muestran prevalencias inferiores y similares entre sí, a pesar de una campaña de saneamiento ganadera continuada. La prevalencia de jabalí sufrió mínimos en 2009, tras el intenso control poblacional de esta especie, pero se recuperó muy rápidamente, al igual que su abundancia. También las prevalencias de ciervo, gamo y bovino mostraron valores mínimos tras el control poblacional de ungulados (jabalí principalmente), si bien la prevalencia de los cérvidos (ciervo y gamo) reacciona algo más tardíamente (dos años de retraso) respecto a la del jabalí. El bovino presenta una tendencia muy creciente, con máximos valores en 2013 y 2014, superando el 13% en el total del PND, donde duplica los valores de 2011, y superando en 2014 el 15% en el Oeste del PND). Así, hay fincas por encima del 25% de positividad en bovino. En general, se observa una tendencia creciente en la prevalencia de TB en todas las especies de ungulados del PND en los últimos años, con valores preocupantemente elevados tanto en silvestres como en domésticos. que exigirán medidas correctoras de tipo poblacional en las especies reservorios.

Figura 1. Prevalencia de tuberculosis (%) en los ungulados del PND (Coto del Rey, Los Sotos, Reserva Biológica de Doñana, El Puntal y Las Marismillas) durante los últimos años. Nótese que la prevalencia de bovino se expresa respecto al eje de la derecha (diferente escala que la de eje de la izquierda referido a los ungulados silvestres).



Interesantemente, se observa una asociación positiva entre la prevalencia de TB en ganado y en fauna silvestre, con mayores prevalencias en jabalí y bovino conforme aumenta la abundancia de jabalí. También se observa una relación negativa entre el incremento en la extracción de jabalíes y la incidencia anual de TB en el ganado bovino del PND, evidenciando que los años en que se incrementó más significativamente la extracción de jabalíes del Parque, la TB en bovino descendió. Hasta 2008, hemos detectado un patrón espacial de la TB en el PND muy marcado con mayores prevalencias en la zona Norte del Parque en todas las especies, que desciende en las fincas del sur (Las Marismillas sobre todo). Sin embargo, este patrón se tiende a perder, ya que en el periodo 2009-2013 (Figura 1) estas diferencias entre zonas se ven atenuadas, sobre todo en el jabalí, con cifras elevadas en todas las fincas (igualándose las prevalencias por lo alto, la tuberculosis se extiende en más animales y en más áreas). Los estudios sobre la interacción entre el ganado y los ungulados

silvestres en el PND basados en seguimiento GPS muestran una elevada asociación espacial en torno a zonas húmedas en los meses estivales², asociada a mayores prevalencia locales de TB en la fauna (2014). Para ilustrar los efectos de la TB en el principal reservorio silvestre de la enfermedad, el jabalí, se aprecia una elevada mortalidad debido a TB en individuos marcados con emisores de tecnología GPS-GSM, siendo esta muy elevada en el PND (siendo la causa de mortalidad en casi 50% de los animales marcados⁴. Es indicativo de su papel como difusor de la enfermedad, que un tercio de los jabalíes muestreados aleatoriamente en el PND excretaron el CMTB al ambiente⁵.

Con el conocimiento que nos están dando estos años de seguimiento y estudio de las poblaciones de ungulados silvestres y domésticos en el PND se propone *una gestión adaptativa* de control de la TB basadas en una extracción sostenible de ungulados silvestres del PND. considerando además, a otros aspectos mas ecológicos.

Bibliografía

1. Vicente J, Höfle U, Garrido JM, Acevedo P, Juste R, Barral M, *et al.* Risk factors associated with the prevalence of tuberculosis-like lesions in fenced wild boar and red deer in south central Spain. *Vet Res.* 2007; 38:451-64.
2. Barasona JA, Pelayo Acevedo CL, Armenteros JA, M Latham AD, Gortazar C, Carro F, *et al.* Spatiotemporal interactions between wild boar and cattle: implications for cross-species disease transmission. *Veterinary Research.* 2014; 45:122.
3. León Vizcaíno L, Bernabé A, Contreras A, Cubero MJ, Gómez S. Outbreak of tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in wild boar (*Sus scrofa*). *Verh.ber. 32. Internat. Symp. Erkrankungen Zootiere Wildtiere, Eskilstuna, Germany, 1990.*
4. Barasona JA, Pelayo Acevedo, Díez-Delgado I, Queiros J, Carrasco-García R, Gortazar C, *et al.* Tuberculosis-Associated Death among Adult Wild Boars, Spain, 2009-2014. *Emerging Infectious Diseases.* 2016;22:2178-80.
5. Barasona JA, Torres MJ, Aznar J, Gortázar C, Vicente J. DNA Detection Reveals *Mycobacterium tuberculosis* Complex Shedding Routes in Its Wildlife Reservoir the Eurasian Wild Boar. *Transboundary and Emerging Diseases.* 2017;64: 906-15.

Brote de Tuberculosis MDR en niños

Antoni Noguera Julián

Unitat de Referència de Tuberculosi Infantil, Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona.

Correspondencia:

Antoni Noguera

E-mail: ton@sjdhospitalbarcelona.org

Según estimaciones de la OMS, en 2015, ocurrieron un millón de casos nuevos de tuberculosis (TB) y 169.000 muertes por esta enfermedad en población pediátrica. En Europa, la TB multiresistente (TB-MDR) representa un 16% de los nuevos diagnósticos de TB en niños, mayoritariamente en países de la Europa del Este. En España, la incidencia de TB pediátrica en 2014 fue de 4,3

casos por 100.000 habitantes; se estiman cifras de TB por cepas resistentes superiores al 4%, especialmente en grandes ciudades.

Las definiciones o la aproximación en el diseño de los regímenes terapéuticos para la TB por cepas con distintos grados de resistencia a fármacos anti-TB en la edad pediátrica son equivalentes a las utilizadas en el adulto. Asimismo, también

Tabla 1. Fármacos empleados en el tratamiento de la TB-MDR (adaptada de Mellado Peña, et al.).

Grupo	Fármaco y dosis (mg/kg/día)	Toxicidad
Grupo A. ^a Fluoroquinolonas	Levofloxacin, 10-15 ^b Moxifloxacin, 7,5-10 Gatifloxacin ^c , 400 mg/día	Molestias GI, parestesias, insomnio, rotura tendón. Como Levofloxacin. Prolongación QT. Como Levofloxacin. Prolongación QT. Disglucemia.
Grupo B. Inyectables de segunda línea	Amikacina, 15-30 Capreomicina, 15-30 Kanamicina, 15-30 Estreptomycin, 20-40	Nefrotoxicidad, ototoxicidad. Como Amikacina. Como Amikacina. Como Amikacina.
Grupo C. ^a Otros fármacos prioritarios de segunda línea	Etionamida/protionamida, 15-20 Cicloserina/terizodona, 10-20 Linezolid, 20 ^d Clofazimine, 1	Molestias GI, sabor metálico, trastornos endocrinos. Trastornos psiquiátricos, convulsiones. Molestias GI, mielosupresión, neuropatía, acidosis. Hipopigmentación, xerosis. Prolongación QT.
Grupo D. Fármacos adicionales (no del tratamiento central TB MDR)	D1 Pirazinamida, 30-40 Etambutol, 15-25 Isoniazida altas dosis, 15-20 ^e D2 Bedaquilina, 400 mg/día ^f Delamanid 50-100mg/12h ^g D3 PAS, 200-300 Meropenem ⁱ , 20-40 mg/kg/8h Amoxi-clavulánico ⁱ , 40 mg/kg/12h Tioacetazona ^k , 2,5	Artralgias, hepatotoxicidad, hiperuricemia, rash. Neuritis retrobulbar. Hepatotoxicidad, neuropatía periférica. Molestias GI, hepatotoxicidad, prolongación QT. Molestias GI, parestesias, ansiedad, prolongación QT. Molestias GI, hipotiroidismo, hepatotoxicidad. Molestias GI, convulsiones. Molestias GI, hipersensibilidad. Stevens Johnson, molestias gastrointestinales.

^aLos medicamentos de los grupos A y C se muestran en orden decreciente de preferencia de uso.

^bLevofloxacin: menores de 5 años, 7,5-10 mg/kg cada 12h; mayores de 5 años, 10-15 mg/kg cada 24h.

^cGatifloxacin: no disponible en España.

^dLinezolid: hasta 11 años, 10 mg/kg cada 8h; mayores de 11 años, 10 mg/kg cada 12h.

^eIsoniazida altas dosis: dosis máxima 300 mg/día.

^fBedaquilina: 400 mg/día durante 14 días, seguido de 200 mg e veces a la semana.

^gDelamanid: 14 días se 20-34 kg: 50 mg cada 12h; más de 35 kg: 100 mg/12h.

^hPAS: 2-3 dosis al día.

ⁱCarbapenems y clavulánico se deben utilizar en combinación; la única presentación de clavulánico es en combinación con amoxicilina. Se prefiere meropenem a imipenem-cilastatina.

^kContraindicado en VIH.

aplica al niño la nueva clasificación de fármacos de 2ª línea en el tratamiento de la TB resistente (Tabla 1). Por desgracia, para muchos de los antibióticos, no disponemos de suficientes datos de PK/PD o seguridad, especialmente en el lactante o preescolar. Además, las presentaciones disponibles de dichos fármacos no son adecuadas para la edad pediátrica, lo que añade complejidad a los tratamientos y a menudo obliga a la preparación de suspensiones magistrales en las farmacias hospitalarias.

En el manejo de las distintas situaciones TB-MDR en el niño, las recomendaciones están basadas en los datos en adultos y el consejo de expertos; la evidencia científica es escasa y se recomienda en todos los casos la supervisión por un especialista en infectología pediátrica.

Quimioprofilaxis primaria tras exposición a TB-MDR

Deberá individualizarse en función del riesgo de progresión (edad y situación inmune), perfil de resistencias y riesgo de toxicidad. Puede optarse por una observación estrecha sin tratamiento o por diseñar una quimioprofilaxis basada en una quinolona en monoterapia, o añadiendo un 2º o incluso 3er fármaco (etionamida, isoniazida a altas dosis o etambutol), hasta repetir el estudio diagnóstico.

Infección TB latente por cepa TB-MDR

El régimen más aceptado es el que incluye una fluoroquinolona (levofloxacino o moxifloxacino a partir de los 12 años) durante 6-9 meses, generalmente asociando un 2º fármaco (etionamida, isoniazida a altas dosis o etambutol).

Enfermedad por cepa TB-MDR

Clásicamente, se recomienda una fase inicial que incluya al menos 5 fármacos activos (Tabla 1), incluida la pirazinamida, durante 6-8 meses, y una fase de continuación con al menos 3 fármacos, para un tiempo total mínimo de tratamiento de 18-24 meses. En la medida de lo posible, se incluirán etambutol o isoniazida a altas dosis (o etionamida, según genotipado). El empleo de bedaquilina y delamanid en <12 años se limita a casos de TB-XDR, o ante fracaso terapéutico o toxicidad del régimen inicial. En el adulto, estudios observacionales han demostrado que regímenes combinados de 12 meses pueden ser tan o más eficaces que los regímenes clásicos, por lo que las últimas recomendaciones de la OMS los consideran una opción en el paciente sin exposición previa a fármacos de 2ª línea. Aunque no hay experiencia en niños, parece razonable pensar que dichos regímenes más cortos puedan ser también útiles en la edad pediátrica.

Finalmente, en el niño asintomático con TB-MDR pulmonar primaria, que se diagnostica por radiología en el estudio de contactos y en quien la carga bacilar se presume muy baja, debe valorarse la opción de acortar el tiempo de tratamiento o directamente excluir los inyectables del régimen terapéutico.

Bibliografía recomendada

- Caminero J, et al. Diagnosis and Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2017 Sep;53(9):501-509.
- Mellado Peña MJ, et al. [Tuberculosis treatment for children: An update]. An Pediatr (Barc). 2017 Jul 17 [Epub ahead of print]
- WHO Global Tuberculosis Report 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf?ua=1>
- WHO Treatment Guidelines for Drug Resistant Tuberculosis, 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf>

Brote de endocarditis infecciosa por *M. chimaera* en Barcelona

Yolanda Meije¹, Oriol Gasch², Nuria Fernández Hidalgo³

¹Hospital de Barcelona. SCIAS. ²Hospital Parc Taulí. ³Hospital Vall d'Hebron.

Correspondencia:

Yolanda Meije

E-mail: yolandameije@gmail.com

Introducción

En el 2015, investigadores de Suiza informaron de un grupo de seis pacientes sometidos a cirugía cardiaca, con infección por *Mycobacterium chimaera*¹. Esta micobacteria no tuberculosa y de lento crecimiento identificada en 2004, se relacionaba hasta entonces con infecciones en pacientes con patología pulmonar crónica, mostrando una baja virulencia². Estos primeros casos de infección asociada a cirugía cardiaca, mostraron una clínica inusual y una elevada morbi-mortalidad, en un huésped por otra parte, poco habitual para esta micobacteria.

Posteriormente, se han comunicado nuevos brotes de casos en otros países de todo el mundo. Estados Unidos, Europa, Australia, Nueva Zelanda y recientemente Canadá han documentado casos en los últimos 3 años, igualmente relacionados con el antecedente de cirugía cardiaca.

En base a pruebas epidemiológicas y moleculares se ha identificado una asociación entre el microorganismo causante de la infección y la contaminación del agua de las unidades de calor-frío (UCF), usadas en la circulación extracorpórea de los pacientes, así como la posibilidad de aerosolización de *M. chimaera* desde dichas unidades al campo quirúrgico¹.

La similitud de las cepas de diferentes países³ y de las muestras ambientales del lugar de producción de las unidades, ha indicado una contaminación en fábrica de las UCF Stöckert 3T, fabricado por LivaNova PLC (anteriormente Sorin Group Deutschland GmbH)⁴. Sin embargo, la contaminación "in situ" de las UCF en los hospitales no puede ser excluida.

Este brote mundial de infección por *M. chimaera* es inusual desde muchas perspectivas, relacionadas con la baja virulencia histórica del microorganismo, la aparición de casos en todos los países y la posible contaminación de fábrica de las unidades de calor-frío implicadas en el brote, quedando aun múltiples dudas por contestar sobre dicho brote⁵.

Objetivos

Describimos un brote de endocarditis infecciosa (EI) por *M. chimaera* en pacientes sometidos a cirugía cardiaca y detectado en el Hospital de Barcelona.

Métodos

Se realizó el estudio molecular de los pacientes, de las muestras ambientales y de la unidad calor-frío Stöckert 3T, usada en la circulación extracorpórea de estos pacientes, mediante RAPD-RFLP con la IS986 y ERIC PCR.

Resultados

Dos pacientes fueron diagnosticados de EI por *M. chimaera*. Ambos pacientes habían sido sometidos a cirugía cardiaca en el Hospital de Barcelona en un intervalo de 4 años.

El primer paciente ingresó en Parc Taulí y posteriormente en el Hospital Vall d'Hebron en el año 2011. Este paciente ingresó con fiebre y síndrome constitucional, siendo diagnosticado de un síndrome hemofagocítico asociado a EI sobre válvula protésica aórtica por *M. chimaera*. El paciente desarrolló además y en relación con el proceso infeccioso, una embolia arterial, un accidente isquémico cerebrovascular y una posterior reaparición de la infección sobre marcapasos 6 años después, con importantes dificultades de manejo médico y quirúrgico durante el tratamiento, además de múltiples complicaciones y toxicidad farmacológica.

El segundo paciente fue diagnosticado en el Hospital de Barcelona en año el 2015. Este paciente ingresó con fiebre y clínica bacteriémica. Se objetivó una EI sobre válvula nativa mitral y protésica aórtica por *M. chimaera* con una hepatitis granulomatosa asociada e importante pancitopenia. Tras múltiples

efectos secundarios y complicaciones derivados de la medicación tuberculostática y la infección, el paciente acabó falleciendo a los 5 meses del diagnóstico inicial.

El estudio molecular identificó las muestras microbiológicas de ambos pacientes, así como las muestras ambientales del agua de las unidades calor-frío y del grifo de agua de un lavadero de fuera del quirófano, como la misma cepa de *M. chimaera*.

Conclusiones

Nuestros datos ponen de manifiesto la aparición en España de casos nuevos de infección por *M. chimaera*, un país que hasta la fecha no había publicado casos dentro de este brote internacional.

Ambos casos demuestran la complejidad en el diagnóstico, manejo y complicaciones que presentan estos pacientes, además de la elevada morbi-mortalidad de la patología.

Los resultados plantean la posibilidad de que exista un riesgo añadido de contaminación ambiental "in situ", además del riesgo de infección primario en fábrica.

Será necesario comparar estas cepas con el brote internacional para asumir la contaminación originaria en el lugar de producción.

Es importante una mayor conciencia de los médicos por esta infección para un diagnóstico adecuado precoz y es necesario seguir exhaustivamente las recomendaciones de los CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) para la desinfección y controles de las HCU (con requisitos específicos en HCU compradas antes de sept/2014).

Bibliografía

1. Sax H, Bloemberg G, Hasse B, *et al.* Prolonged Outbreak of *Mycobacterium chimaera* Infection After Open-Chest Heart Surgery. *Clin Infect Dis.* 2015;61(1):67-75.2.
2. Tortoli E, Rindi L, Garcia MJ, *et al.* Proposal to elevate the genetic variant MAC-A, included in the *Mycobacterium avium* complex, to species rank as *Mycobacterium chimaera* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004;54(Pt 4):1277-85.
3. Williamson D, Howden B, Stinear T. *Mycobacterium chimaera* Spread from Heating and Cooling Units in Heart Surgery. *N Engl J Med.* 2017;376(6):600-2
4. Van Ingen J, Kohl TA, Kranzer K, Hasse B, *et al.* Global outbreak of severe *Mycobacterium chimaera* disease after cardiac surgery: a molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(10):1033-41.
5. Schreiber PW, Sax H. *Mycobacterium chimaera* infections associated with heater-cooler units in cardiac surgery. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30(4):388-94.