

# Tuberculosis extrapulmonar en una población VIH negativa

## Extrapulmonary tuberculosis in a HIV negative population

MAURICIO LUJÁN-PIEDRAHÍTA, LINA M. GONZÁLEZ-ARROYAVE, ÁNGELA MARÍA TOBÓN, JOSÉ CADENA, LIZETH PANIAGUA, ALEXANDRA FLÓREZ, MARCELA HENAO, FERNANDO BEDOYA, JOSÉ ROBERTO MAYA, BERNARDO MUÑOZ, SERGIO JARAMILLO, OLGA MOLINA, JAIME ROBLEDO, JUAN-MANUEL ANAYA • MEDELLÍN

### Resumen

**Objetivo:** analizar las características clínicas de la tuberculosis (TB) extrapulmonar en pacientes no infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

**Material y métodos:** éste fue un estudio multicéntrico y transversal en el que se incluyeron 324 pacientes con TB, VIH negativos, atendidos en dos hospitales de tercer nivel y en centros de salud de la ciudad de Medellín. Los pacientes con TB extrapulmonar fueron analizados con respecto a aquellos que presentaron TB pulmonar.

**Resultados:** se observaron 89 pacientes con TB extrapulmonar (27.5%), de los cuales 49 (55%) presentaron TB pleural. 10 (11%) TB ganglionar, 7 (8%) TB laríngea, 7 (8%) TB genitourinaria, 6 (7%) TB meníngea, 4 (4%) TB osteoarticular, 4 (4%) TB pericárdica, 3 (3%) TB peritoneal y 2 (2%) TB mucocutánea. En 11 (12%) casos se presentó más de un compromiso extrapulmonar. Los pacientes con TB extrapulmonar presentaron la enfermedad a una edad más temprana que aquellos con compromiso pulmonar ( $35.4 \pm 16.9$  vs  $41.9 \pm 16.6$  años,  $p=0.002$ ). La diabetes (OR: 6.34) y un antecedente familiar de TB (OR: 2.2) fueron condiciones más frecuentes en el grupo con TB pulmonar. No se observaron diferencias entre los grupos en la frecuencia de la vacunación previa con BCG, como tampoco observamos diferencias en función de la procedencia (rural vs urbana). Tanto en los pacientes con compromiso pulmonar como extrapulmonar existió un antecedente previo de TB el que fue respectivamente de 1 1% y 5%.

**Conclusión:** el presente estudio indica una tasa alta de TB extrapulmonar en nuestra población, confirma que la diabetes y el antecedente familiar de TB son factores de riesgo de TB pulmonar y que la vacunación no parece ser protectora de la enfermedad. Igualmente, se evidencia la posibilidad de reinfección y recaídas de la enfermedad. (*Acta Med Colomb 2004; 29: 59-71*)

**Palabras clave:** tuberculosis, extrapulmonar, población VIH negativa, prevalencia, Colombia.

### Abstract

**Objective:** to analyze the clinical characteristics of patients with extra pulmonary tuberculosis (TB) not infected with human immunodeficiency virus (HIV).

**Material and methods:** this was a cross-sectional and multi center study in which 324 patients with TB who tested negative for evidence of antibodies to HIV were included. Patients were attended in two third-level hospitals and some primary care centers in the city of Medellín (Colombia), between January of 2000 and December of 2002. Patients with extra pulmonary TB were then compared with those with pulmonary TB.

**Results:** 89 patients with extra pulmonary TB (27.5%) were analyzed. The main extra pulmonary organs were pleura, lymph nodes, larynx, and genitourinary tract. 11 patients presented with more than one extra pulmonary organ involvement. Patients with extra pulmonary TB were

Dr. Mauricio Luján-Piedrahíta\*: Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana; Dra. Lina M. González-Arroyave\*: CIB; Dra. Ángela María Tobón: CIB. Hospital La María; Dres. José Cadena, Lizeth Paniagua y Marcela Henao: CIB; Dra. Alexandra Florez: Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Metrosalud; Dres. Fernando Bedoya, José Roberto Maya, Bernardo Muñoz: Hospital La María; Dr. Sergio Jaramillo: Hospital Pablo Tobón Uribe; Olga Molina: BSc Hospital Pablo Tobón Uribe; Dres. Jaime Robledo y Juan-Manuel Anaya: CIB, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Antioquia

\* Ambos autores contribuyeron de manera similar en este trabajo y son considerados primeros autores.

Correspondencia: Dr. Juan-Manuel Anaya, MD, Corporación para Investigaciones Biológicas, Cra 72-A# 78-B-141, Medellín. Tel (4) 4410855. Fax (4) 4415514

e-mail: janaya@cib.org.co

Recibido: 28/01/04. Aceptado: 21/06/04.

younger than those with pulmonary TB ( $35.4 \pm 16.9$  years vs  $41.9 \pm 16.6$  years,  $p=0.002$ ). Diabetes (OR: 6.34) and family history of TB (OR: 2.2) were associated factors to pulmonary TB but not to extra pulmonary TB. The frequency of patients having a previous BCG vaccination was not different among the two groups. Differences in the percentage of patients having a prior (BCG) vaccination were neither observed between the two studied groups, nor found differences in function of the origin (rural vs urban). The presence of a prior TB was observed in 11% and 5% of the patient with pulmonary and extra pulmonary TB, respectively.

Conclusion: the present study indicates a high rate of extra pulmonary TB in our population; confirms that diabetes and a family history of TB are risk factors for pulmonary TB. BCG vaccination does not seem to protect against the disease. The possibility of both re infection and relapses of TB was clearly observed. (Acta Med Colomb 2004; 29: 59-71)

Key words: tuberculosis, extra pulmonary, HIV negative population, prevalence, Colombia.

## Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad sistémica causada por la infección con bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis* y *M. africanum*). Esta enfermedad permanece como una de las principales causas de muerte a nivel mundial y la principal causa entre pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La TB ha sido declarada desde 1992 como una infección reemergente por el Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta en Estados Unidos y como una urgencia mundial desde 1993 por la Organización Mundial de la Salud (1).

La TB es transmitida principalmente por aerosoles producidos durante la tos y usualmente se presenta con síntomas respiratorios. Sin embargo, puede comprometer cualquier órgano o sistema. La diseminación del sitio de infección inicial en el pulmón puede ocurrir en el momento de la infección primaria o años más tarde, cuando la respuesta inmune falla (2).

Aproximadamente entre el 15 y 20% de los pacientes con TB desarrollan manifestaciones extrapulmonares, cifra que se aumenta hasta el 60% en los pacientes con infección por VIH (3). La TB extrapulmonar es menos sospechada en el ámbito clínico, afecta normalmente órganos menos accesibles que el pulmón y es paucibacilar, lo cual conlleva a una mayor dificultad para el diagnóstico bacteriológico y a la utilización de métodos diagnósticos invasivos y más costosos (4).

En Colombia, durante el año 2001 se reportaron un total de 11.292 casos de TB, de los cuales el 13% correspondieron a TB extrapulmonar (5). Debido a que cuando los pacientes tienen compromiso pulmonar, independiente del compromiso extrapulmonar que pudiesen tener, son reportados como TB pulmonar, esta cifra de compromiso extrapulmonar puede estar subvalorada.

En el presente artículo reportamos la descripción de una serie de pacientes con tuberculosis, carentes de infección por el VIH, de la ciudad de Medellín. Analizamos este grupo en función del compromiso extrapulmonar, y revisamos la literatura pertinente (6-73).

## Materiales y métodos

### Pacientes

Este fue un estudio transversal en el que se evaluaron las características demográficas y clínicas de la TB en una serie de pacientes atendidos en la ciudad de Medellín (Hospital La María, Hospital Pablo Tobón Uribe y varios centros de salud adscritos a Metrosalud en Medellín). Los pacientes fueron incluidos tanto al diagnóstico, durante tratamiento o una vez finalizado éste. El estudio se llevó a cabo en el período comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2002. El diagnóstico de TB fue confirmado por la presencia de bacilos ácido alcohol resistente en esputos, por aislamiento de *M. tuberculosis* en cultivo o biopsia de la muestra respectiva. La serología para el VIH fue negativa en todos los casos (Abbott, AxSYM, Abbott). Posteriormente, los pacientes con TB extrapulmonar fueron comparados con aquellos con TB pulmonar.

### Variables clínicas

Para el presente estudio se utilizó un registro que involucró variables demográficas como edad, sexo y procedencia, y clínicas como: tipo de tuberculosis, comorbilidad, antecedentes familiares y personales de tuberculosis, estudios microbiológicos e imagenológicos utilizados. Cada variable fue registrada como presente o ausente para cada paciente en cualquier momento del curso de la enfermedad.

### Análisis estadístico

Los resultados individuales fueron colectados en un banco de datos y analizados con el paquete SPSS versión 9.05 (Chicago, IL, EU, SPSS Inc., 1999). Los resultados se presentan en promedios  $\pm$  desviación estándar (DE), y en porcentajes. Las diferencias entre promedios fueron examinadas mediante la prueba de Mann-Whitney a dos colas. Las diferencias entre proporciones fueron analizadas mediante la prueba de Chi-cuadrado, a dos colas. Se calcularon la razón de disparidad (Odds ratio) y los intervalos de confianza a 95%. En todos los casos el valor de  $p < 0.05$  fue considerado significativo.

## Resultados

Durante el período evaluado se registraron 324 casos de tuberculosis en pacientes VIH negativos en estas instituciones. Se evaluaron 148 mujeres y 166 hombres, la edad promedio fue de 40 años y las comorbilidades acompañantes más frecuentes fueron: diabetes (9.9%), cáncer (2.8%), enfermedad autoinmune reumatológica (2.2%) y alcoholismo/drogadicción (7.7%). El 72.5% (n=235) de los pacientes presentaban compromiso exclusivamente pulmonar y el 27.5% (n=89) compromiso extrapulmonar. Las características evaluadas en los pacientes con TB pulmonar y extrapulmonar se presentan en la Tabla 1, y la distribución de los casos de TB por localización se presenta en la Tabla 2.

### TB pleural

Se presentaron 49 casos de TB pleural; la Tabla 3 muestra las características epidemiológicas, patologías concomitantes y métodos diagnósticos que se utilizaron. Se realizó adenosin deaminasa (ADA) en 34 pacientes (promedio 75.4 U/l), 94.1% de los casos tuvieron valores por encima de 36 U/l. Se realizó biopsia a 34 pacientes, que mostró inflamación granulomatosa crónica en el 88%. El cultivo

del líquido pleural (LP) y de la biopsia fue positivo en muy pocos casos al igual que los exámenes directos (Tabla 3). La baciloscopia (BK) de esputo fue negativa en todos los pacientes a los que se realizó (25 pacientes).

Los rayos X de tórax mostraron compromiso pulmonar asociado en sólo tres pacientes. El derrame pleural estuvo presente en todos los pacientes, principalmente en el lado derecho (n=25).

### TB ganglionar

Se presentaron diez casos de TB ganglionar, cinco hombres y cinco mujeres, con un promedio de edad de 51.4 años. Dos de los pacientes tenían antecedente de neoplasia (Tabla 3). Uno de los pacientes tenía compromiso pulmonar y genital concomitante y otro compromiso pleural. El diagnóstico fue establecido por múltiples métodos (Tabla 3).

### TB laríngea

Se presentaron siete casos de TB laríngea, tres hombres y cuatro mujeres, promedio de edad de 45.9 años. Un paciente con antecedente de drogadicción, uno de cáncer de laringe y uno con insuficiencia renal crónica (IRC). Cinco de los pacientes tuvieron compromiso pulmonar y uno miliar. El diagnóstico se realizó en biopsia y lavado de laringe (Tabla 3).

### TB genitourinaria

Se presentaron siete casos, cuatro hombres y tres mujeres, promedio de edad 55.7 años. Un paciente presentaba compromiso pulmonar y ganglionar concomitante. El diagnóstico fue hecho por medio de cultivos y BK de orina (Tabla 3).

Tabla 1. Características evaluadas en pacientes con TB extrapulmonar y pulmonar.

Característica	TB extrapulmonar n=89 N(%)	TB pulmonar n=235 N(%)
Sexo, F:M	41:48	117:118
Edad de inicio, años	35.4 ± 6.9	41.9 ± 16.6*
Procedencia		
Rural	21 (25)	58 (25)
Urbano	62 (75)	173 (75)
Antecedente de BCG, n=72	10/11 (91)	51/61 (84)
Comorbilidad		
Diabetes	2 (2.2)	30(12.8)**
Cáncer	3 (3.4)	6(2.5)
EAI reumatológica	4 (4.4)	3 (1.3)
Alcoholismo/drogadicción	4 (4.4)	21 (8.9)
Enf. renal crónica	1(1.1)	1 (0.4)
Enf. pulmonar crónica	3 (3.4)	13 (5.5)
Otras	7 (7.8)	28(11.9)
Antecedente personal TB	4/74 (5.4)	22/212 (10.4)
Antecedente familiar TB	11/72 (15.3)	52/193 (27)#
Institución##		
H. La María	44	103
Centros de salud	24	88
HPTU	21	44

Abreviaciones: TB: tuberculosis, EAI: enfermedad autoinmune, BCG: bacilo Calmette-Guerin, HPTU: Hospital Pablo Tobón Uribe, F: femenino, M: masculino  
 \* p=0.002, \*\* OR: 6.34, IC 95%: 1.49-27.23, p=0.003, # OR: 2.2, IC 95%: 1-4.2, p=0.05, ## No se observaron diferencias significativas entre porcentajes de pacientes con TB extrapulmonar en función de la institución atendida.

Tabla 2. Distribución del compromiso pulmonar y extrapulmonar en 324 pacientes con TB VIH negativos\*

Tipo de TB	N	%	Compromiso concomitante*
Pulmonar	247	73.5	Miliar (9), laríngea (5) <sup>a</sup> , meníngeo(2) <sup>b</sup> , pleural (1) <sup>c</sup> , peritoneal (1) <sup>d</sup> , osteoarticular (1) <sup>e</sup> , traqueal (1) <sup>f</sup> , ganglionar-genital (1) <sup>g</sup>
Pleural	49	15.1	Pericárdico (2) <sup>h</sup> , pulmonar (1) <sup>c</sup> , ganglionar (1) <sup>i</sup>
Ganglionar	10	3.1	Pleural (1) <sup>i</sup> , genital-pulmonar (1) <sup>g</sup>
Genitourinaria	7	2.2	Pulmonar-ganglionar (1) <sup>g</sup>
Laríngea	7	2.2	Pulmonar (5) <sup>a</sup> , miliar (1)
Meníngea	6	1.9	Pulmonar (2) <sup>b</sup> , miliar (2)
Pericárdica	4	1.2	Pleural (2) <sup>h</sup>
Osteoarticular	4	1.2	Pulmonar (1) <sup>e</sup>
Peritoneal	3	0.9	Pulmonar (1) <sup>d</sup>
Mucocutánea	2	0.6	
Traqueal	1	0.3	Pulmonar (1) <sup>f</sup>

\* Varios pacientes presentaron más de un compromiso. La letra igual en el superíndice corresponde al mismo paciente

**Tabla 3.** Características generales y condiciones asociadas en pacientes con TB extrapulmonar.

Tipo de TB	No. de casos	Sexo		Edad	Enfermedades concomitantes	Laboratorio							
		F	M			ADA +		Biopsia			Baciloscopia		
		Ptes.	Promedio			Ptes.	ZN+	Cultivo+	Ptes.	BK+	Cultivo+		
Pleural	49	18	31	28,1 (13-73)	AR(1), cirrosis (2), DM (2), sarcoidosis (1), farmacodependencia (1).	34	75,4	34	6	19	38	2	6
Ganglionar	10	5	5	51,4 (28-80)	TB pleural (1), TB pulmonar-genital (1), linfoma no Hodgkin (1), linfoma (1).			7	3	3	4	3	2
Laríngea	7	4	3	45,9 (27-77)	TB pulmonar (5), TB miliar (1), Ca larínge (1), IRC (1), farmacodependencia (1)			2	2	1	6	6	3
Genitourinaria	7	3	4	55,7 (46-65)	TB ganglionar-genital (1)			2	1		6	4	5
Meningea	6	2	4	31,5 (18-38)	TB pulmonar (2), TB miliar (2)	2	9	1			5	1	4
Osteoarticular	4	4		42,2 (25-77)	TB pulmonar (1), DNT(1)			2		1 1	4	1	2
Pericárdica	4	1	3	21,8 (16-28)	TB pleural (2)			2			2		1
Peritoneal	3	2	1	34,7 (21-46)	TB pulmonar (1)			3		1			
Mucocutánea	2	2		51,5 (47-56)	LES (1), EPOC(1)			1				1	1

1 Promedio de edad (rango)  
2 ( ) Número de casos

Siglas: ZN: Ziehl-Neelsen; AR: artritis reumatoidea, DM: diabetes mellitus, IRC: insuficiencia renal crónica, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, LES: lupus eritematoso sistémico, Ca: cáncer, DNT: desnutrición, ADA: adenosin deaminasa. TB: tuberculosis.

**TB meníngea**

Se presentó en seis pacientes, cuatro hombres y dos mujeres, promedio de edad 31.5 años. Dos de los pacientes presentaban compromiso pulmonar concomitante y otros dos compromiso miliar. El diagnóstico se estableció por cultivo de líquido cefalorraquídeo principalmente (Tabla 3).

**TB peritoneal**

Se presentó en tres pacientes, un hombre y dos mujeres con un promedio de edad de 34.7 años. Uno de ellos con compromiso pulmonar concomitante. Se realizó diagnóstico por biopsia peritoneal que mostraba inflamación granulomatosa crónica en todos los casos (Tabla 3).

**TB osteoarticular**

Se demostró en cuatro pacientes, todas mujeres. El promedio de edad fue de 42.2 años. Dos de las pacientes presentaba mal de Pott. Uno de los casos tenía compromiso pulmonar concomitante y uno desnutrición (DNT). A los rayos X de columna se observó compromiso toracolumbar en dos de ellas, costal y esternal en una y compromiso del tendón de Aquiles en la otra. El diagnóstico se estableció por múltiples estudios (Tabla 3).

**TB pericárdica**

Se presentaron cuatro casos, tres hombres y una mujer, promedio de edad 21.8 años. Dos de los pacientes tenían compromiso pleural concomitante. El diagnóstico se realizó por biopsia y cultivo (Tabla 3).

**TB mucocutánea**

Dos pacientes de sexo femenino de 56 y 47 años, una de ellas con lupus eritematoso sistémico (LES) y la otra con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) concomitante. El diagnóstico se estableció por la biopsia y directo de lesiones cutáneas (Tabla 3).

**Discusión**

En el presente estudio hemos examinado las principales características demográficas y clínicas de un grupo importante de pacientes con TB, carentes de infección por el VIH. El análisis de los pacientes con TB extrapulmonar arroja varios resultados importantes. En primer lugar, observamos una alta prevalencia de esta presentación (27.5%), lo que corresponde a una tasa superior a la descrita en otras series (3, 5). En segundo lugar, estos pacientes presentaron la enfermedad a una edad más temprana que aquellos con compromiso pulmonar (Tabla 1). La diabetes y un antece-

dente familiar de TB fueron factores asociados a la enfermedad pulmonar pero no al compromiso extrapulmonar (Tabla 1). No observamos diferencias en el porcentaje de pacientes con BCG previa entre los dos grupos estudiados, como tampoco observamos diferencias en el compromiso en función de la procedencia (rural vs urbana). Es interesante anotar que tanto en los pacientes con compromiso pulmonar como extrapulmonar existió un antecedente previo de TB en el 11% y el 5%, respectivamente.

El hallazgo de un porcentaje mayor de pacientes con compromiso extrapulmonar en nuestra serie, podría estar explicado porque nosotros buscamos específicamente este diagnóstico, mientras que por lo general en el país la mayoría de los pacientes se registran principalmente como TB pulmonar así presenten compromiso concomitante de otro órgano, lo que implicaría subregistro de casos extrapulmonares.

Nuestro estudio confirma que la diabetes es un factor de riesgo para desarrollar TB pulmonar, especialmente en aquellos pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) (74). A pesar de que esta asociación es conocida y se ha llamado la atención al respecto, las razones por las cuales existe han sido poco estudiadas. Las deficiencias en la inmunidad innata propias del paciente diabético podrían favorecer el riesgo de infección y enfermedad por *M. tuberculosis* (75).

El antecedente familiar de TB se observó en ambos grupos de pacientes, aunque en mayor frecuencia en aquellos con TB pulmonar (27%), que en quienes presentaron TB extrapulmonar (15%), lo que sugiere una mayor predisposición familiar para la TB pulmonar que para la extra pulmonar. La TB es una enfermedad con una alta susceptibilidad genética, dada por la tasa de concordancia entre gemelos mono cigóticos, la cual tiene un rango entre el 32% y 65% (76). Desde el punto de vista genético esta enfermedad es considerada compleja, es decir, su herencia no sigue los patrones mendelianos y es poligénica (77). Dentro de los factores genéticos asociados a la enfermedad en nuestra población, sobresalen algunos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (78, 79). Estudios en curso evalúan el polimorfismo de otros genes candidatos.

Si bien la vacuna de BCG no ha demostrado tener la protección contra la infección por *M. tuberculosis* a nivel pulmonar que se desearía, pues puede variar entre el 50 y 74% en diferentes series (80, 81), múltiples estudios han demostrado su mayor protección contra formas extrapulmonares, principalmente en TB del sistema nervioso (52%-84%), TB diseminada (78%) y muertes por TB (65%-71%) (80-82). En nuestro estudio no observamos diferencias en el porcentaje de pacientes de acuerdo con el órgano comprometido que referían haber recibido vacunación. Sin embargo, al ser éste un estudio basado en la revisión de historias clínicas de manera retrospectiva, carecemos de muchos de los datos con respecto a esta variable que nos podrían dar una idea más acertada acerca

de la mayor protección a nivel extrapulmonar que ofrecería la vacunación.

En nuestro estudio se observó una alta tasa de pacientes con antecedente personal de TB (5%-11%). Por décadas se había asumido que la infección postprimaria por *M. tuberculosis*, era usualmente causada por reactivación de una infección endógena, más que por una nueva infección exógena. En los últimos años se han venido realizando estudios para demostrar la importancia de la reinfección. Esto se ha logrado por medio de la identificación del bacilo, utilizando el DNA, en aquellas personas que presentan múltiples episodios de TB, luego de haber recibido un tratamiento adecuado. Estos estudios han demostrado que la reinfección aparece como causa importante de TB postprimaria, principalmente en países con alta prevalencia y en pacientes con VIH de base. Este hallazgo enfatiza la importancia de alcanzar curas y prevenir que las personas con TB se expongan nuevamente a otras con la enfermedad activa (83, 84).

En la presente serie no se encontraron diferencias estadísticas en cuanto a la procedencia de los pacientes infectados con TB, dependiendo de si eran de origen urbano o rural. Se realizó una búsqueda en MEDLINE para investigar si existía alguna reseña con respecto al tema, utilizando las palabras tuberculosis, rural, urbana y epidemiología, y no se encontraron artículos que hicieran referencia a algún tipo de influencia epidemiológica respecto al origen de los pacientes. Esto es importante ya que muchas enfermedades de origen infeccioso están asociadas a la región de procedencia de los pacientes y al parecer la TB no.

No se observaron diferencias significativas entre porcentajes de pacientes con TB extrapulmonar en función de la institución atendida (Tabla 1). Este hallazgo es importante e indica que la TB extrapulmonar no necesariamente se observa con mayor frecuencia en hospitales de tercer nivel.

Quisimos comparar nuestros resultados con los reportados en la literatura, así, los principales sitios de compromiso extrapulmonar reportados son: pleura 5-30% (6), ganglios 13-31% (7), laringe 1-20% (8, 9), tracto genitourinario 21-27% (2, 10), sistema nervioso central 10% (11, 12), sistema osteoarticular 1-5% (13), pericardio 1-2% (14), tracto gastrointestinal 1% (4). Un reporte reciente en Villavicencio (Colombia) encontró en 200 pacientes con diagnóstico de TB las siguientes localizaciones: pulmonar 86%, pleural 8%, renal 3.5%, meníngeo 1%, ósea 1% y ganglionar 0.5% (15). La comparación de frecuencias de nuestro estudio con aquellos reportados en la literatura se presenta en la Tabla 4.

A continuación se discuten los aspectos clínicos relevantes de las diferentes formas de TB extrapulmonar.

### **Tuberculosis ganglionar**

La TB ganglionar es la principal localización de la TB extrapulmonar reportada por la literatura; alcanza una

**Tabla 4.** Prevalencia de la TB extrapulmonar.

Tipo TB	Presente serie (%)	Literatura (%) (ref.)
Pleural	55.1	5-30 (6)
Ganglionar	11.2	13-31 (7)
Laríngeo	7.9	1-20 (8,9)
Genitourinaria	7.9	21-27 (2,10)
Sistema nervioso	6.7	10(11,12)
Pericárdica	4.5	1-2(14)
Osteoarticular	4.5	1-5 (13)
Gastrointestinal	3.4	1(4)

tasa hasta del 30% de las localizaciones. Es además una causa importante de linfadenopatía periférica, encontrándose en algunas series hasta en el 43% de los pacientes estudiados. Se presenta principalmente en niños y adultos jóvenes (7).

La patogénesis de este compromiso no está completamente clara. La mayoría de los casos en adultos representan la reactivación de la enfermedad en los ganglios linfáticos que se sembraron durante la primoinfección. En estos pacientes la ausencia de síntomas sistémicos y el compromiso predominante y aislado de ganglios cervicales, hacen pensar en un proceso localizado. Sin embargo, la necesidad de utilizar medicación antituberculosa y el hecho de que la cirugía no sea curativa hace dudar de un proceso localizado y favorece la hipótesis de un proceso sistémico. En pacientes inmunosuprimidos, principalmente con infección por VIH, la alta carga bacilar y la presencia de síntomas sistémicos hacen sospechar el compromiso generalizado (7).

El cuadro clínico de la TB ganglionar se caracteriza por un curso indolente. En promedio los pacientes están afectados entre 2 y 12 meses antes del diagnóstico. Se presenta un crecimiento lento, levemente doloroso de las cadenas ganglionares, principalmente las cervicales anteriores y posteriores. En el 60% de los casos el compromiso es unilateral. Los síntomas sistémicos se presentan en una minoría de los pacientes, siendo mucho más frecuentes en los pacientes inmunosuprimidos. En la actualidad la presencia de escrófulas sólo se reporta en el 5% de los pacientes (7, 16).

El síntoma más frecuente es el dolor en el cuello hasta en el 95% de los casos. Los síntomas sistémicos se presentan en menos de 20% y los síntomas pulmonares en menos de 10% de los pacientes. Existe antecedente de TB pulmonar en el 30% de los pacientes; sin embargo, los rayos X de tórax pueden ser anormales hasta en el 50% de éstos, siendo mucho más frecuente en los pacientes con VIH. Los datos de laboratorio son inespecíficos (7, 16).

El diagnóstico definitivo se establece al demostrar la micobacteria, que se encuentra en esputo hasta en el 10% de los pacientes. El método diagnóstico más importante es la biopsia de ganglio, que puede ser excisional o incisional. La primera se recomienda por el menor número de compli-

**Tabla 5.** Tratamiento de las formas de TB extrapulmonar.

Tipo	Tratamiento	Duración	Otros
Ganglionar	<b>Isoniazida + rifampicina</b> <b>+ pirazinamida</b> <b>+ estreptomycin</b> <b>(48 dosis).</b>	<b>6 meses</b>	<b>No esteroides</b>
Genitourinaria			
Pleural			
Gastrointestinal			
Pericárdica			<b>Isoniazida + rifampicina</b> <b>(36 dosis).</b>
SNC	<b>Isoniazida + rifampicina</b> <b>+ pirazinamida</b> <b>+ estreptomycin</b> <b>(48 dosis).</b>	12 meses	Esteroides
Osteoarticular	<b>Isoniazida + rifampicina</b> <b>(Completar 12 meses)</b>	12 meses	No esteroides

SNC: Sistema nervioso central

caciones y desarrollo de abscesos y tractos fistulosos. Un método diagnóstico que ha adquirido popularidad es la punción aspiración con aguja fina (PAAF); sin embargo, hasta el momento no ha demostrado ser superior a la biopsia. En países con menor incidencia de TB no se recomienda como procedimiento de primera línea. El rendimiento diagnóstico de la biopsia oscila entre el 56 y 93% y el de la PAAF entre 20-80% (7). El diagnóstico diferencial de la TB ganglionar debe establecerse con otras micobacterias no tuberculosas, adenitis bacteriana, micosis, toxoplasmosis, sarcoidosis y neoplasias (7, 16).

El tratamiento de la TB ganglionar es médico (Tabla 5). La cirugía es útil principalmente para la toma de biopsias, o para pacientes con desarrollo de tractos fistulosos o nodos muy sintomáticos a pesar de la terapia antituberculosa (16).

### Tuberculosis pleural

La TB pleural se presenta entre el 5 y el 30% de los pacientes con TB extrapulmonar (6). En Colombia es una causa frecuente de patología pleural, encontrándose como la principal etiología de derrame pleural en 75 pacientes estudiados (17) y en el 38.5% en una serie de 200 pacientes (18).

Es característicamente una forma paucibacilar. Se produce por ruptura de focos subpleurales, que generan una reacción de hipersensibilidad a antígenos de la micobacteria a nivel del espacio pleural. Ocurre aumento de la permeabilidad capilar, acumulación de líquido e influjo de células, inicialmente polimorfonucleares neutrófilos y posteriormente macrófagos y linfocitos, principalmente T CD4 (4,19).

Clínicamente, afecta pacientes jóvenes, en su mayoría menores de 50 años, con un curso agudo caracterizado por fiebre, tos seca, dolor de tipo pleurítico, asociado a sudoración nocturna, debilidad, disnea y pérdida de peso (20,21).

El diagnóstico se sugiere por los rayos X de tórax que muestran derrame pleural. Éste es unilateral en el 95% de

los casos, con compromiso menor del 50% del hemitórax y compromiso parenquimatoso asociado hasta en el 50% de los pacientes, de los cuales el 75% se localiza en el lóbulo superior. Lo último podría sugerir que se trate de una reactivación más que de una primoinfección. La tomografía de tórax detecta compromiso parenquimatoso hasta en el 80% de los pacientes (20, 22).

El diagnóstico definitivo se establece al demostrar la micobacteria ya sea en líquido o en biopsia pleural. El líquido pleural característicamente se ha descrito como color citrino, sólo en el 10% de los casos es de aspecto serosanguinolento. Es un exudado, con proteínas mayores de 3 g/dL, deshidrogenasa láctica (LDH) elevada, pH y glucosa bajos. El recuento leucocitario es de predominio linfocítico en más del 90% de los casos, aunque tempranamente puede ser de predominio neutrofílico. La presencia de eosinófilos es rara, y debe hacer sospechar de otra entidad diferente. Menos de 5% de las células son mesoteliales (23).

Desde el punto de vista microbiológico, el directo del líquido pleural es rara vez positivo y el cultivo tiene una sensibilidad de 10-47%. El mejor rendimiento diagnóstico se obtiene de la biopsia pleural, con una sensibilidad de 90% (20). La histopatología muestra granulomas hasta en 80% de los pacientes y el cultivo es positivo entre 60 y 80%. La sensibilidad de la biopsia pleural se aumenta si se toman más de seis muestras durante el procedimiento. El estudio de esputo es positivo en 20-30% de los pacientes que presentan cambios parenquimatosos (20, 21, 24).

A nivel del líquido pleural se han empleado diferentes métodos diagnósticos alternativos, con sensibilidades que oscilan entre el 40 y 95% y tasas de especificidad hasta del 100%. El más empleado es la medición de adenosin deaminasa (ADA). Los estudios que han utilizado puntos de corte entre 45 y 60 U/l reportan una sensibilidad entre 78-100% con una especificidad entre 85-95%. La medición de la isoenzima ADA2 podría tener una mayor especificidad (20, 23, 25).

Estudios en Colombia utilizando puntos de corte de 36 U/l, informan una sensibilidad de 97.6% y una especificidad de 95% (26).

Existen otros pocos estudios que han evaluado la medición de interferón (IFN) gamma con puntos de corte entre 140 y 240 pg/ml, con tasas de sensibilidad y especificidad entre 85 y 95% (25, 27, 28).

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en líquido pleural no se recomienda hasta el momento. Es una técnica costosa con una sensibilidad que oscila entre el 42 y 81% según el estudio. Sin embargo, la especificidad informada es cercana al 100% (25,29-31).

La medición de las características del líquido pleural no sólo es importante en el diagnóstico, sino también en el pronóstico. Los pacientes con mayores niveles de lisozima, de factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y niveles más bajos de glucosa y pH, tienen un mayor riesgo de desarro-

llar paquipleuritis residual (32). Estudios realizados en Colombia no mostraron relación entre los niveles de ADA y el desarrollo de ésta (33).

Aunque la TB pleural es un proceso de resolución espontánea, se ha demostrado que estos pacientes tienen un riesgo de 65% de sufrir TB en cinco años, por lo cual se debe realizar tratamiento por seis meses con los mismos esquemas utilizados en TB pulmonar (Tabla 5) (23,34,35). Los pacientes presentan muy buena respuesta al tratamiento y se encuentran afebriles a las dos semanas. La reabsorción del líquido pleural tarda aproximadamente cuatro meses y se presenta paquipleuritis residual hasta en el 50% de los casos (36).

La utilización de esteroides en el manejo de la TB pleural no ha demostrado utilidad en cuanto al curso, desarrollo de engrosamientos, capacidad pulmonar residual, ni adhesiones pleurales, por lo que hasta el momento no está recomendado (37).

#### *Empiema tuberculoso*

Esta forma de presentación es diferente y menos común que la TB pleural. Es una infección crónica y activa del espacio pleural, que se produce por ruptura y drenaje de una cavidad a este. Puede ser secundario a diferentes tipos de compromiso pulmonar tuberculoso: TB primaria, diseminación por continuidad, diseminación hematógena o neumotorax (19).

Tiene un curso crónico, la mayoría de los pacientes son asintomáticos y rara vez presentan síntomas constitucionales. El diagnóstico se realiza de manera incidental o por el desarrollo de una fistula broncopleural.

En los rayos X de tórax se observa derrame pleural loculado con calcificaciones y engrosamiento pleural. La tomografía de tórax muestra engrosamiento y puede mostrar masas pleurales bien encapsuladas y calcificadas (19,38).

El diagnóstico definitivo se establece por toracentesis, en la cual se obtiene líquido purulento, cuyo directo es positivo para micobacterias, con predominio de leucocitos principalmente neutrófilos. El pH y la glucosa son mucho más bajos comparados con pleuritis tuberculosas y las proteínas son mucho más altas (mayores 5g/dl). Pueden coexistir anaerobios en los cultivos (19).

Los empiemas tuberculosos se han relacionado con múltiples complicaciones, principalmente malignidades pleurales (linfoma, sarcoma, adenocarcinoma, mesotelioma, histiocitoma), aspergilosis pleural o síndrome de vena cava superior (19).

El tratamiento consiste en drenaje del espacio pleural inicialmente por métodos cerrados (toracostomía), posteriormente si ésta falla se evalúa la posibilidad de medidas más agresivas (decorticación, toracoplastia, drenaje abierto o videotoracoscopia asistida). La técnica depende de la experiencia del grupo quirúrgico. Se debe administrar tratamiento médico anti-TB concomitante (19) (Tabla 5).

### **Tuberculosis laríngea**

La TB es la principal enfermedad granulomatosa de la laringe; es usualmente secundaria o contemporánea al compromiso pulmonar y se asocia a éste hasta en el 80% de los casos. Se presenta de manera aislada en el 1 a 17% de los pacientes. Afecta principalmente personas en la quinta a sexta década de la vida y se caracteriza por la presencia de disfonía y odinofagia. Se debe sospechar en pacientes con laringitis crónica, en los que se observe edema e imágenes pseudotumorales en la laringoscopia (8, 9).

### **Tuberculosis genitourinaria**

La TB genitourinaria se origina por diseminación hematogena en el momento de la primoinfección; posteriormente estos granulomas glomerulares se rompen y ocurre siembra a través del tracto genitourinario. Se manifiesta tardíamente luego de 8 a 22 años de la primoinfección, por lo cual es muy raro que se presente en niños (2). La TB genitourinaria es quizá la única forma extrapulmonar que ha presentado disminución en su prevalencia (2). Actualmente esta forma se observa entre 21-27% de los pacientes (2,10).

Se caracteriza por la presencia de síntomas urinarios "bajos" que simulan una cistitis, además dolor y hematuria. Los síntomas sistémicos generales son inusuales. El compromiso genital es más frecuente en mujeres, con dolor pélvico, irregularidades menstruales e infertilidad. Los hombres pueden presentar una masa escrotal, prostatitis, orquitis o epididimitis. Los síntomas genitourinarios se reportan en menos de 61% de los pacientes, y otros síntomas como dolor, síntomas constitucionales, epididimitis, orquitis, prostatitis, se observan en menos de 30% de los pacientes (2, 4, 39, 40).

A nivel de laboratorio, el citoquímico de orina se ha descrito como patológico hasta en 90% de los pacientes, caracterizándose clásicamente por piuria, abacteriuria, pH ácido y hematuria (4). Los rayos X de tórax presentan alguna anomalía en 30% de los pacientes (39).

El diagnóstico puede ser sugerido desde el punto de vista radiológico por la pielografía intravenosa o tomografía computarizada (TC); sin embargo, el diagnóstico se basa en la demostración del bacilo tuberculoso. Las tinciones como Ziehl Nielsen en orina no son específicas, ya que pueden existir micobacterias saprofitas en tracto genitourinario. El cultivo es la prueba de oro, con una sensibilidad de 50% aproximadamente, la cual se puede aumentar si se envían entre tres y seis muestras de la primera orina de la mañana en días diferentes (4,41). Otros métodos diagnósticos utilizados son la biopsia de tejidos comprometidos y más recientemente la utilización de reacción en cadena de polimerasa (PCR) o medición de antígenos urinarios en orina (4, 43).

El tratamiento de la TB genitourinaria es igual al de la TB pulmonar (Tabla 5). La cirugía se reserva para pacientes con dolor crónico, hemorragias importantes, obstrucción ureteral y en algunos pacientes con daño renal (10,41).

Se han descrito pacientes con TB genitourinaria que posteriormente desarrollaron carcinoma de células transicionales y carcinoma de células renales. Hasta el momento no existe una clara asociación y sólo son reportes de casos (41).

### **Tuberculosis osteoarticular**

Este tipo de manifestación extrapulmonar se presenta en menos de 5% de los pacientes; pero en pacientes con lesiones a este nivel es muy importante descartar la micobacteria como agente causal (13, 42).

La TB osteoarticular se puede asociar con cualquier otro tipo de afección por la micobacteria, y comprometer la estructura por vía hematogena, linfática o por contigüidad. Se han descrito diferentes tipos de compromiso: TB espinal, osteomielitis, tuberculomas óseos y TB articular, la cual a su vez puede tener diferentes formas clínicas (43, 44).

#### *TB espinal*

La TB espinal o mal de Pott fue descrita desde 1779 por Sir Percival Pott en pacientes que se caracterizaban por un acortamiento espinal torácico asociado a destrucción vertebral, formación de abscesos fríos y parálisis de miembros inferiores (45). Se describe como el principal sitio de afección hasta en 50% de los pacientes con TB ósea. Inicia con compromiso de los discos intervertebrales, y posterior destrucción de vértebras contiguas con desarrollo de síntomas compresivos. El compromiso neurológico, principalmente paraplejía, se debe a fenómenos de vasculitis, aracnoiditis, compresión e isquemia, que se van presentando casi de manera conjunta (2, 13, 43, 45). Afecta principalmente hombres jóvenes con un promedio de edad de 30 años. Clínicamente los pacientes manifiestan dolor y sensibilidad en el área afectada con limitación para el movimiento. Se ha descrito la formación de abscesos con tractos de drenaje hasta en un 50% de los pacientes, asociado a síntomas sistémicos (4, 13, 45, 46).

Los exámenes de laboratorio son inespecíficos. Los rayos X son anormales en casi la totalidad de los pacientes, se aprecia lisis en 60%, fusión y fractura en 40% y calcificaciones amórficas en 5%. Las lesiones se localizan a nivel dorso lumbar hasta en 90% de los pacientes. Hay compromiso pulmonar hasta en 70% de los casos. Métodos imagenológicos más especializados como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son especialmente útiles para decidir el sitio de la biopsia y evaluar extensión del compromiso, principalmente a tejidos blandos, para lo cual se prefiere la RM (22, 38, 43, 46, 47). El diagnóstico definitivo se basa en la demostración de la micobacteria en la biopsia (43, 47).

El diagnóstico diferencial incluye infecciones piógenas, cuyo curso es más agudo y sintomático y otras infecciones crónicas causadas por hongos, *Nocardia* o *Brucella* (2).

El tratamiento de la TB espinal debe realizarse en un sitio especializado y debe ser multidisciplinario. Se requieren como mínimo 12 meses de tratamiento con medicación



nes antituberculosas (34, 43, 48) (Tabla 5). La cirugía está indicada en casos de espina inestable o deforme, falta de mejoría tras tres a cuatro semanas de tratamiento y cuando hay compromiso neurológico progresivo (2).

#### *Osteomielitis tuberculosa*

La osteomielitis tuberculosa puede afectar cualquier hueso, principalmente falanges, huesos pélvicos, huesos largos y es la principal causa de osteomielitis costal. Siempre debe descartarse la TB como causa de compromiso costal. Se caracteriza por edema, eritema y dolor en el área comprometida y la formación de abscesos fríos. El tratamiento es similar al de los demás tipos de TB (43).

#### *Artritis tuberculosa*

La artritis periférica tuberculosa es una entidad rara en la actualidad; sin embargo, la TB es la principal causa de artritis granulomatosa. El curso clínico está muy relacionado con la edad del paciente. En pacientes jóvenes se caracteriza por una monoartritis lenta progresiva en 90% de los casos, y en pacientes ancianos por un compromiso poliarticular asociado a síntomas sistémicos y abscesos periarticulares (13, 44).

Desde el punto de vista fisiopatológico la artritis tuberculosa se caracteriza por un compromiso sinovial inicial, que progresa produciendo una marcada osteopenia yuxtaarticular. El cartílago es resistente a la invasión granulomatosa pero el hueso no, facilitando la aparición de secuestros cuando finalmente el cartílago cede. En último lugar la articulación colapsa y destruye la superficie del cartílago (43).

Afecta cualquier articulación sinovial, principalmente cadera o rodilla en 80% de los casos. Predomina en mujeres jóvenes, que cursan con un compromiso monoarticular, subagudo, asociado a dolor y anquilosis. Los rayos X muestran alguna anormalidad en 80% de los casos y los de tórax en 50%. El diagnóstico se hace en el líquido sinovial o por biopsia. El directo del líquido sinovial es positivo en 40% de los pacientes y el cultivo en 25%. La biopsia muestra granulomas con necrosis de caseificación, y las tinciones son positivas en 75% de los pacientes (42, 44). En muchos de los casos las características histológicas compatibles sustentan el tratamiento (13, 22, 38, 43).

#### *Poliartritis aguda*

Otro tipo de compromiso articular relacionado con la TB es la poliartritis aguda o enfermedad de Poncet, de la cual existen pocos reportes y se considera como una reacción de hipersensibilidad o artritis reactiva (49, 50). Se han descrito además casos de tenosinovitis y síndrome del túnel del carpo en relación con la TB (13).

El tratamiento de las formas de TB articular debe realizarse por un mínimo de 12 meses (Tabla 5) (34, 48). La cirugía se reserva para pacientes con inestabilidad articular o falla al tratamiento médico (43, 44).

#### **Tuberculosis pericárdica**

El compromiso pericárdico por TB se observa en menos de 2% de los pacientes; sin embargo, en series de pacientes con pericarditis por cualquier causa, 5% de estos son de etiología tuberculosa y en pacientes con taponamiento y pericarditis constrictiva hasta 7% son de esta etiología (14).

El compromiso pericárdico se puede dar por contigüidad, vía linfática o hematogena y estar asociado a TB en cualquier parte del organismo. La mayoría de los casos se deben a reactivación endógena. Fisiopatológicamente la TB pericárdica cursa con cuatro fases: inicialmente exudativa, seguida por una fase absortiva, posteriormente seca granulomatosa y finalmente constrictiva, con fibrosis y calcificación (4, 51).

Las manifestaciones clínicas de la pericarditis tuberculosa son inespecíficas y similares a cualquier tipo de pericarditis. Su curso es insidioso con síntomas sistémicos inespecíficos (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna), tos, disnea, dolor torácico y ortopnea (4).

Existe compromiso pulmonar asociado hasta en 70% de los casos. La ecocardiografía es útil en la cuantificación del líquido, diagnóstico de taponamiento y detección de engrosamiento (4, 52).

El diagnóstico definitivo se establece por pericardiocentesis. En países desarrollados se recomienda realizarla luego de dos a tres semanas de evolución, tras descartar una etiología viral, debido a los riesgos del procedimiento. El líquido pericárdico muestra leucocitosis, con predominio de linfocitos, aunque en fases tempranas puede haber predominio de neutrófilos. El BK es positivo en 40-60% de los pacientes y el cultivo en 60%. La biopsia de pericardio tiene una sensibilidad diagnóstica hasta de 90%. Existen pequeños estudios que han utilizado la medición de ADA en líquido pericárdico, con un punto de corte de 40 U/l, la sensibilidad se reporta como de 93% y la especificidad de 97%. Los altos niveles de ADA se han correlacionado con un mayor riesgo de desarrollar pericarditis constrictiva (4, 53, 54).

Se deben administrar seis meses de tratamiento antituberculoso (34, 35, 48) (Tabla 5). El uso de esteroides disminuye la mortalidad y se asocia con una recuperación más rápida (48). La pericardiectomía se reserva para pacientes con efusiones recurrentes o persistentes por más de ocho semanas luego de iniciado el tratamiento, y el resultado es mejor mientras más temprano se realice (55).

#### **Tuberculosis gastrointestinal**

Antes de la instauración del tratamiento antituberculoso, hasta 70% de los pacientes tenía algún tipo de compromiso del tracto gastrointestinal. En la actualidad este tipo de compromiso es cada vez menos frecuente y constituye menos de 1% de los casos de TB extrapulmonar (4).

El cuadro clínico es inespecífico y su diagnóstico es difícil. Se requiere la demostración del bacilo en directo o cultivo y la demostración histológica de granulomas con

necrosis de caseificación. Puede afectar desde la cavidad oral hasta el ano (56-59).

El compromiso peritoneal también es poco frecuente y puede darse por contigüidad o por diseminación hematogena, en casos de TB miliar. Cursa con compromiso pleuropulmonar concomitante hasta en 80% de los casos y coexiste frecuentemente con causas de ascitis como cirrosis, hipertensión portal o asociado a diálisis peritoneal continua (60, 61). En 27 pacientes analizados en el Hospital Universitario del Valle en Colombia 37% tuvo compromiso pulmonar concomitante (62).

La TB gastrointestinal tiene un curso variable de agudo a crónico, con dolor abdominal como su principal manifestación. Los síntomas generales se presentan en 60% de los casos, y otros síntomas como diarrea, masa abdominal, tos o expectoración en menos de 40% de los pacientes (57, 58, 62-64).

El diagnóstico de la TB gastrointestinal y peritoneal requiere un alto índice de sospecha y la utilización de métodos como endoscopia digestiva superior o colonoscopia. La laparoscopia acompañada de biopsia y cultivo tiene una sensibilidad cercana a 85% (56-58, 64).

El estudio del líquido peritoneal es útil en los casos de peritonitis y ascitis, el cual suele ser un exudado con predominio de linfocitos. El directo raramente es positivo y el cultivo sólo es positivo en 25% de los casos. La medición de ADA, utilizando puntos de corte de 30U/l, puede ser útil y tiene una sensibilidad entre 60-100% y especificidad de 92-100% (57, 58, 65, 66).

El tratamiento médico debe darse por seis meses (34, 35, 48) (Tabla 4). La utilidad de los esteroides no ha sido demostrada hasta el momento (67). La cirugía se reserva como ayuda en el diagnóstico, en caso de abdomen agudo, obstrucción intestinal o estenosis residuales (56, 62, 68).

### **Tuberculosis del sistema nervioso**

Afecta aproximadamente a 10% de los pacientes con TB extrapulmonar. Se clasifica como intracraneal o espinal. La intracraneal a su vez puede clasificarse como meningitis, encefalopatía, vasculopatía o absceso tuberculoso o tuberculoma (11, 12, 69).

El compromiso del sistema nervioso se da principalmente por diseminación hematogena en dos etapas. Una primera en el momento de la bacteremia inicial, en la cual se forman pequeños granulomas, denominados focos de Rich, que se localizan principalmente a nivel meníngeo, subependimario o medular. La segunda etapa está dada por la ruptura de estos focos. Hasta el momento el mecanismo de ruptura no es muy claro, pero se ha implicado al TNF alfa como una posible sustancia responsable, debido a su importancia en la formación de los granulomas. Además los niveles de TNF alfa producidos durante la infección del sistema nervioso central, determinan en parte la extensión y severidad del compromiso. La administración de sustancias que inhiben el TNF alfa bloquean el desarrollo de meningitis (11, 70).

Una vez que se ha roto el foco de Rich, se produce un proceso inflamatorio con formación de adherencias y un exudado denso, principalmente al nivel de la base del cráneo, con afección de los pares craneanos y en algunos casos con afección vascular, principalmente de la carótida interna. Un proceso agregado es un fenómeno de vasculitis obliterativa que compromete grandes y pequeños vasos. Finalmente, hay encefalitis y mielitis con formación de edema cerebral y desarrollo de hipertensión endocraneana (11).

La meningitis tuberculosa es la principal forma de compromiso del sistema nervioso central por la micobacteria. Puede afectar pacientes de cualquier edad, pero existe una diferencia entre poblaciones de alta incidencia de TB en las cuales afecta principalmente niños y jóvenes, mientras en poblaciones de menor incidencia afecta principalmente ancianos (11,71). Existen algunos factores de riesgo relacionados con una mayor incidencia de TB meníngea; los principales son: alcoholismo, diabetes mellitus, malignidad, uso de esteroides y VIH. Se estima que la vacuna de la BCG tiene un efecto protector para TB meníngea de 64%, comparada con un efecto de 50% a nivel de TB pulmonar (11,71).

La encefalopatía tuberculosa se ha descrito principalmente en niños con TB pulmonar. Es una complicación rara, caracterizada por deterioro de conciencia, sin focalización ni signos meníngeos. El líquido cefalorraquídeo (LCR) es normal o puede presentar un ligero aumento de proteínas y células. Desde el punto de vista patológico se observa edema difuso y desmielinización, sin que la causa sea muy clara (11).

Las características clínicas de la TB meníngea son inespecíficas. Su curso puede ser subagudo a crónico con un intervalo de dos a ocho semanas de malestar, anorexia, fatigabilidad, fiebre, mialgias y cefalea. En la fase máxima, la cefalea se hace intensa, con rigidez de nuca en 25% de los pacientes, náuseas, vómito, cambios del sensorio y fiebre en 80% de los casos. El compromiso de pares craneanos se observa en 20 a 30% de los pacientes, principalmente el VI par. Estadios más avanzados del proceso cursan con compromiso motor, hemiplejía, cuadriplejía, movimientos anormales, convulsiones, letargia, confusión, estupor y coma. El pronóstico depende del estadio clínico en que se encuentre la enfermedad (11).

El diagnóstico de la TB meníngea se establece mediante el análisis del LCR. Se debe realizar punción lumbar, se recomienda enviar al laboratorio muestras abundantes de LCR (mayores de 10 cm<sup>3</sup>) y en casos de diagnóstico dudoso realizar punciones repetidas, lo cual aumenta la sensibilidad diagnóstica (71). A nivel del LCR se observan leucocitos, con predominio de linfocitos, pero en estadios muy tempranos se pueden observar neutrófilos. Hay aumento de las proteínas y disminución de la glucosa. El diagnóstico definitivo consiste en la demostración de la micobacteria, el directo es positivo en menos de 20% de los casos, pero con muestras abundantes y punciones lumbares

repetidas se ha encontrado positividad hasta de 87% (71). El cultivo es la prueba de oro y es positivo entre 25 y 70% de los casos según las series (71).

Se han utilizado pruebas diagnósticas alternativas, como la medición de ADA con sensibilidad de 90%, medición de anticuerpos y antígenos en LCR por ELISA o PCR con una sensibilidad de 33 a 90% y especificidad de 88 a 100%; sin embargo, no existen suficientes estudios que soporten la utilización de dichos métodos (12, 72).

Las pruebas de imagen, más que para el diagnóstico, están indicadas en el seguimiento de los pacientes para vigilar o considerar la necesidad de cirugía. La TC se describe como anormal hasta en 90% de los pacientes. Se observa principalmente engrosamiento meníngeo basilar, hidrocefalia (principalmente en los niños) y lesiones isquémicas hasta en 30% de los pacientes, principalmente en territorio de la arteria cerebral media. La RM es mejor que la TC para la detección de lesiones expansivas y en los casos de compromiso en la TB miliar, ya que detecta lesiones más pequeñas. Los rayos X de tórax son anormales hasta en 30% de los pacientes (22, 38, 69).

Este tipo de TB es fatal sin tratamiento, por lo cual está indicado iniciarlo ante la alta sospecha clínica inicial, aun sin demostrar la bacteria. La mortalidad en una serie reportada en Colombia fue de 58%, que se redujo a 33% si los pacientes recibían tratamiento temprano (69). La duración del tratamiento debe ser de 12 meses (34, 48) (Tabla 4). El uso de esteroides está indicado, aunque la mayoría de estudios han sido realizados en niños; éstos han demostrado una disminución significativa en la mortalidad y en el número de secuelas. No existen estudios sobre su utilización en pacientes con VIH. Se administra

inicialmente 1 mg/kg/día por dos semanas, con una reducción a 50% de la dosis las siguientes dos semanas y una disminución progresiva hasta completar ocho semanas de tratamiento. La cirugía está indicada en complicaciones, principalmente en la hidrocefalia (11, 73).

#### Tuberculomas

Los tuberculomas intracraneales son menos frecuentes que la meningitis; consisten en masas granulomatosas de 2 a 8 cm, compuestas por material caseoso y bacilos. Se acompañan de edema perilesional y los síntomas van a depender de la localización. Las supratentoriales cursan con febrícula, cefalea, vómito, convulsiones, déficit focal y papiledema. Las infratentoriales cursan con síndromes de tallo, síndrome cerebeloso y compromiso de múltiples pares craneales. Las técnicas de imagen son muy útiles en el diagnóstico de estos procesos. La TC muestra masas hipo o hiperdensas, con captación en anillo del medio de contraste, pueden ser únicas o múltiples y se describe como muy sensible de un tuberculoma la imagen en diana. La RM es más sensible, por cuanto permite mejor resolución de las imágenes (11, 22, 38).

#### Abscesos intracerebrales

Una forma menos frecuente son los abscesos intracerebrales tuberculosos, que son diferentes de los tuberculomas. Se presentan en menos de 7% de los pacientes con TB del sistema nervioso. Usualmente son únicos, tienen un curso más agudo que el tuberculoma y son de mayor tamaño. A nivel de imagen se observa un granuloma con centro líquido, del cual se aísla la micobacteria. Este tipo de lesiones requiere drenaje quirúrgico (II. 22, 38).

## Referencias

- Cegielski JP, Chin DP, Espinal MA, Frieden TR, Rodriguez R, Talbot E, et al. The global tuberculosis situation, progress and problems in the 20th century, prospects for the 21st century. *InfDis Clinics of NA* 2002; **16**: 1-58.
- Fanning A. Tuberculosis: 6. Extrapulmonary disease. *CMAJ* 1999; **160**: 1597-603.
- Raviglioni MC, Narain JP, Kochi A. HIV-associated tuberculosis in developing countries: clinical features, diagnosis and treatment. *World Health Organ Bull* 1992; **70**:515-25.
- Diagnosics Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **161**: 1376-1395.
- Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal No. 18. Sistema de Vigilancia en Salud Pública. Colombia abril 28 a mayo 4, 2002.
- Seibert AF, Haynes J, Middleton R, Bass JB. Tuberculous pleural effusion. Twenty-year experience. *Chest* 1991; **99**: 883-6.
- Artensein AW, Kim JH, Williams WJ, Chung RC. Isolated peripheral tuberculous lymphadenitis in adults: Current clinical and diagnostic issues. *Clinical Infectious Diseases* 1995; **20**: 876-82.
- Galiotti F, Giorgis GE, Oliaro A, Ardizzi A, Barberis S, Bernardi V, et al. Tuberculosis of the larynx. Today. *Panninerva Med* 1989; **31**:134-6.
- Galli J, Nardi C, Contucci AM, Cadoni G, Lauriola L, Fantoni M. Atypical isolated epiglottis tuberculosis: a case report and a review of the literature. *Am J Otolaryngol* 2002; **23**: 237-40.
- Eastwood JB, Corbishley CM, Grange JM. Tuberculosis and the kidney. *J Am Soc of Nephrol* 2001; **12**: 1307-14.
- Garg RK. Tuberculosis of the central nervous system. *Postgrad Med J* 1999; **75**: 133-40.
- Roos KL. Mycobacterium tuberculosis meningitis and other etiologies of the aseptic meningitis syndrome. *Seminars in Neurology* 2000; **20**: 329-35.
- García A. Tuberculous Arthritis. In: Espinoza L, Goldenberg D, Arnett F, Alarcón G. eds. *Infections in the rheumatic diseases*. Orlando, FL: Gruñe & Stratton; 1978: 131-8.
- Sagrasta-Salueda J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Tuberculous pericarditis: Ten year experience with a prospective protocol for diagnosis and treatment, y *Am Coll Cardiol* 1988;**11**: 724-8.
- Beltrán A, Vargas O, Meló M. Casos de tuberculosis encontrados en la Clínica Carlos Hugo Estrada de Villavicencio. *Acta Med Colomb* 2002; **27**: 3.
- Jha BC, Dass N, Nagarkar NM, Gupta R, Singhal S. Cervical tuberculous lymphadenopathy: changing clinical pattern and concepts in management. *Postgrad Med J* 2001; **77**: 185-7.
- García E, Zamora K. Eficacia de la biopsia pleural en el diagnóstico de la pleuritis tuberculosa. *Revista Universidad Industrial Santander, Salud* 1989; **17**: 29-32.
- García E, Zamora K, Contreras J, Moreno G. Diagnóstico etiológico de la efusión pleural: casos presentados entre 1986-1993. *Medicas UIS* 1996; **4**: 201-5.
- Sahn SA, Isema MD. Tuberculous Empyema. *Semin Respir Infect* 1999; **14**: 82-7.
- Valdés L, Alvarez D, San Jose E, Penela P, Valle JM, García-Pazos JM, et al. Tuberculous pleurisy. A study of 254 patients. *Arch Int Med* 1998; **158**: 2017-21.

21. Haro M, Ruiz-Manzano J, Gallego M, Abad J, Manterola JM, Morera J. Tuberculosis pleural: análisis de 105 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; **14**: 285-328.
22. Harisinghani MG, McLoud TC, Shepard JA, Ko JP, Shroff MM, Mueller PR. Tuberculosis from head to toe. *RadioGraphics* 2000; **20**: 449-70.
23. Light R. Establishing the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Arch Int Med* 1998; **158**: 1967-68.
24. Kirsch CM, Kroe DM, Azzi RL, Jensen WA, Kagawa FT, Wehner JH. The optimal number of pleural biopsy specimens for a diagnosis of tuberculous pleurisy. *Chest* 1997; **112**: 702-6.
25. Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminasa and interferon-gamma in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest* 2000; **118**: 1355-64.
26. Durán M, Gómez M. Adenosindeaminasa como método diagnóstico en tuberculosis pleural. *Revista Colombiana de Neumología* 1995; **7**: 201-4.
27. Villena V, Lopez-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martín-Escribano P, Ortunode-Solo B, Estenoz-Alfaro J. Interferon Gamma in 388 immunocompromised and immunocompetent patients for diagnosing pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1996; **9**: 2635-9.
28. Wonting S, Silachamroon U, Ruxrungtham K, Udompanich V, Limthongkul S, Charoenlap P, et al. Interferon gamma for diagnosing tuberculous pleural effusions. *Thorax* 1999; **54**: 921-4.
29. Nagesh BS, Sehgal S, Jindal SK, Arora SK. Evaluation of polymerase chain reaction for detection of mycobacterium tuberculosis in pleural fluid. *Chest* 2001; **119**: 1737-41.
30. Querol JM, Minguez J, García-Sánchez E, Farga MA, Gimeno C, García-De-Lomas J. Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by polimerase chain reaction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**: 1977-81.
31. Villena V, Rebollo MJ, Aguado JM, Galan A, Lopez-Encuentra A, Palenque E. Polymerase chain reaction for the diagnosis of pleural tuberculosis in immunocompromised and immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 1998; **26**: 212-4.
32. De Pablo A, Villena V, Echave-Sustaeta J, Encuentra AL. Are pleural fluid parameters related to the development of residual pleural thickening in tuberculosis? *Chest* 1997; **112**: 1293-7.
33. Martínez CE, Rubio R, Morón FE, Bazurto MA. Relación entre los niveles de adenosina deaminasa y desarrollo de engrosamiento pleural residual en tuberculosis pleural. *Acta Med Colomb* 1998; **23**: 145-50.
34. Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis infection in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; **149**: 1359-74.
35. Ministerio de Salud. Guía de Atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. República de Colombia. 1998.
36. Barbas CS, Cukier A, de Varvalho CR, Barbas JV, Light RW. The relationship between pleural fluid findings and the development of pleural thickening in patients with pleural tuberculosis. *Chest* 1991; **100**: 1264-7.
37. Matchaba PT, Volmink J. Steroids for treating tuberculosis pleurisy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
38. Engin G, Acunas B, Acunas G, Tunaci M. Imaging of Extrapulmonary Tuberculosis. *RadioGraphics* 2000; **20**: 471-88.
39. Simon HB, Weinstein AJ, Pasternak MS, Swartz MN, Kunz LJ. Genitourinary tuberculosis. Clinical features in a general hospital population. *Am J Med* 1977; **63**: 410-20.
40. Christensen WL. Genitourinary tuberculosis; Review of 102 cases. *Medicine* 1974; **53**: 377.
41. Lenk S, Schroeder J. Genitourinary tuberculosis. *Curr Opin Urol* 2001; **11**: 93-8.
42. Sánchez J, Aspe B, Grana J, Atanes A, Galdo F. Artritis periférica tuberculosa en Galicia. *Med Clin (Barc)* 1990; **94**: 88-91.
43. Mankin H. Tuberculosis of bone and joints: the Red King lives! *Curr Opin Orthop* 2001; **12**: 489-98.
44. Ellis ME, el-Ramahi KM, al-Dalaan AN. Tuberculosis of peripheral joint: a dilemma in diagnosis. *Tuber Lung Dis* 1993; **74**: 399-404.
45. Sternbach G. Percival Pott: tuberculosis spondylitis. *J Emerg Med* 1996; **14**: 79-83.
46. Garcia-Lechuz JM, Julve R, Alcalá L, Ruiz-Serrano MJ, Muñoz P. Espondilodisquitis tuberculosa (Enfermedad de Pott): experiencia en un hospital general. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; **20**: 5-9.
47. Rodríguez-Gómez M, Willisch A, Fernández-Domínguez L, López-Barros G, García-Porrúa C, González-Gay MA. Tuberculosis spondylitis: epidemiologic and clinical study in non-HIV patients from northwest Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2002; **20**: 327-33.
48. Horsburgh CR, Feldman S, Ridzon R. Practice Guidelines for the Treatment of tuberculosis. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; **31**: 633-9.
49. Rosler DH, Citera G, Anaya JM, Cuellar ML, Espinoza LR. Reactive arthritis following Mycobacterium tuberculosis infection in a post-renal transplant patient. *Br J Rheumatol* 1994; **33**: 692-3.
50. Hamed K, Karin M, Islam N, Gibson T. The diagnosis of Poncet Disease. *Br J Rheumatol* 1993; **32**: 824-6.
51. Ortbals DW, Avioli LV. Tuberculous pericarditis. *Arch Intern Med* 1979; **139**: 231-4.
52. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; **142**: 725-35.
53. Koh KK, Kim EJ, Cho CH, Choi MJ, Cho SK, Kim SS, et al. Adenosin deaminase and carcinoembryonic antigen in pericardial effusion diagnosis, especially in suspected tuberculous pericarditis. *Circulation* 1994; **89**: 2728-35.
54. Komsuoglu B, Goldeli O, Kulan K, Komsuoglu SS. The diagnostic and prognostic value of adenosine deaminase in tuberculous pericarditis. *Eur Heart J* 1995; **16**: 1126-30.
55. Mayosi BM, Volmink JA, Commerford PJ. Interventions for treating tuberculous pericarditis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
56. Sampedro JA. Tuberculosis Gastrointestinal. *Medicina UPB* 2000; **19**: 37-43.
57. Yrribery S, Cervera Z, Soriano C, Frisancho O, Machado A, Zumaeta E. Tuberculosis digestiva en el Hospital Edgardo Rebagliati Martín (HNERM): Un estudio retrospectivo en un período de 5 años (1993-1998). *Rev Gastroenterol Perú* 1998; **18**: 238-49.
58. Torres C, Páez S. Tuberculosis peritoneal: experiencia en el Hospital Santa Clara de Bogotá. *Revista Colombiana de Neumología* 1991; **3**: 8-13.
59. De Lima E, Holguin J, Mayoral LG, Tutti F, Cuello C. Tuberculosis anorrectal: presentación de 2 casos. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 1989; **4**: 159-64.
60. Talwani R, Horvath JA. Tuberculous peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: case report and review. *Clin Infect Dis* 2000; **31**: 70-5.
61. Lui SL, Tang S, Li FK, Choy BY, Chan TM, Lo WK, et al. Tuberculosis infection in Chinese patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2001; **38**: 1055-60.
62. Alvarez LF, Kestenger A. Tuberculosis Intestinal. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 1990; **5**: 43-8.
63. Chow KW, Chow VC, Hung LC, Wong SM, Szeto CC. Tuberculous peritonitis associated mortality is high among patients waiting for the results of Mycobacterial cultures of ascitic fluid samples. *Clin Infect Dis* 2002; **35**: 409-13.
64. Lisehora GB, Peters CC, Lee YT, Barcia PJ. Tuberculosis peritonitis -do not miss it. *Dis Colon Rectum* 1996; **39**: 394-9.
65. Burgess LJ, Swanepoel J, Taljaard JF. The use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for peritoneal tuberculosis. *Tuberculosis* 2001; **81**: 243-8.
66. Demir K, Okten A, Kaymakoglu K, Dincer D, Besisik F, Cevikbas U, et al. Tuberculous peritonitis -reports of 26 cases, detailing diagnostic and therapeutic problems. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; **13**: 581-5.
67. Haas DW. Are adjunctive corticosteroids indicated during tuberculous peritonitis? *Clin Infect Dis* 1998; **27**: 57-8.
68. Kapoor VK. Abdominal tuberculosis. *Postgrad Med J* 1998; **74**: 459-67.
69. Palma RR, Lizarazo JF, Vergara JF, Toro JI, Saravia G, Parra J, et al. La infección tuberculosa del sistema nervioso central: en el centro hospitalario San Juan de Dios de Bogotá (1975-1986) estudio de 86 casos. *Acta Med Colomb* 1988; **13**: 106-24.
70. Tsenova L, Bertgold A, Freedman VH, Young RA, Kaplan G. Tumor necrosis factor alpha is a determinant of pathogenesis and disease progression in mycobacterial infection in the central nervous system. *Proc Nat Acad sci* 1999; **96**: 5657-62.
71. Thwaites G, Chau TTH, Mai NTH, Drobniewski F, McAdam K, Farrar J. Tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; **68**: 289-99.
72. Chandramuki A, Lyashchenko K, Kumari HA, Khanna N, Brusasca P, Gourie-Devi M, et al. Detection of antibody to Mycobacterium tuberculosis protein antigens in the cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis. *J Infect Dis* 2002; **186**: 678-83.
73. Prasad K, Volmink J, Menon GR. Steroids for treating tuberculosis meningitis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
74. Feleke Y, Abdulkadir J, Aderaye G. Prevalence and clinical features of tuberculosis in Ethiopian diabetic patients. *East Afr Med J* 1999; **76**: 361-4.
75. Wheat LJ. Infection and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980; **3**: 187-97.
76. Cooke GS, Hill AVS. Genetics of susceptibility to human infectious disease. *Nature Rev* 2001; **2**: 967-77.
77. Bellamy R. Susceptibility to mycobacterial infections: the importance of host genetics. *Genes Immun* 2003; **4**: 4-11.
78. Correa P, Gómez LM, Anaya JM. Polimorfismo del TNF- $\alpha$  en autoinmunidad y tuberculosis. *Biomedica* 2004 (in press).
79. Gómez L, Lujan M, Gómez D, Correa P, Tobón A, Cadena J, et al. Polimorfismo de genes TAP1 y TAP2 en pacientes con tuberculosis VIH negativos (Abstract). In: VIII Congreso Corporación para Investigaciones Biológicas. Memorias. 2002.

80. **Colditz, GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, et al.** Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994; **27**: 698-702.
81. **Colditz, GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al.** The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *Pediatrics* 1995; **96**: 29-35.
82. **Thilothammal n, Krishnamurthy PV, Runyan DK, Banu K.** Does BCG vaccine prevent tuberculous meningitis? *Archives of Disease in Childhood* 1996; **74**: 144-7.
83. **Van Rie A, Warren R, Richardson M, Victor TC, Gie RP, Enarson DA, et al.** Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 1999; **341**: 1174-9.
84. **Lambert ML, Hasker E, van Deun A, Robertfroid D, Boelaert M, Van der Stuyft P.** Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection? *The Lancet* 2003; **3**: 282-7.