

Formas extrapulmonares de la tuberculosis: situación en un nuevo siglo

José Francisco García

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Área Sanitaria de Ferrol. A Coruña. España.

Las formas extrapulmonares de la tuberculosis parecen ser la expresión clínica de un defecto inmune del huésped^{1,2}, pueden conllevar morbilidad y riesgo de mortalidad elevado, sobre todo en las formas meníngeas y miliares, presentan dificultades para realizar su diagnóstico y la duración mínima eficaz de su tratamiento no está bien determinada. La localización de la tuberculosis parece determinada por la virulencia de la micobacteria, la vía de transmisión y la inmunidad innata del huésped. En los últimos años se han identificado algunos polimorfismos en los genes que determinan la virulencia de la micobacteria. Los genotipos de las cepas más virulentas podrían determinar la producción de componentes de la pared celular que eluden los mecanismos defensivos del macrófago (al retrasar o inhibir la fusión de los fagosomas-lisosomas y al disminuir la respuesta de citocinas de tipo I) y, por otra parte, disminuyen la apoptosis de las células infectadas. Todo ello facilitaría la persistencia de la micobacteria dentro del macrófago y su diseminación fuera del pulmón^{3,4}. La adquisición de la infección por vía digestiva, como suele ser habitual en la tuberculosis por *Mycobacterium bovis*, parece asociarse también con mayor frecuencia a localizaciones extrapulmonares⁵. La inmunidad natural del huésped frente a la tuberculosis parece ser poligénica y se han asociado con mayor riesgo de tuberculosis activa algunos polimorfismos en el complejo mayor de histocompatibilidad HLA-DR y en los genes que determinan la expresión de receptores de interferón gamma (IFN- γ), interleucina 12 (IL-12) y vitamina D₃. También existen diferencias genéticas en la expresión de proteínas que reconocen y facilitan la opsonización de la micobacteria en el macrófago (proteína ligada a la manosa, IL-1Ra), proteínas que participan en la integración de señales generadas por los patógenos intracelulares, regulación de la activación del macrófago y de la apoptosis de las células del huésped (SP110, SCL11A1, receptor P2X₇)^{1,6-8}. La inmunidad natural puede verse alterada por causas diversas: sexo, edad, desnutrición, tabaquismo⁹, diabetes, insuficiencia renal crónica, vacunación con bacilo de Calmette-Guérin (BCG)¹⁰, inmunosupresores, tratamientos anti-TNF- γ ¹¹ y, sobre todo, por la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los genotipos de la micobacteria, los polimorfismos de los genes determinantes de la inmunidad innata del huésped y las condiciones medioambientales son de distribución geográfica muy heterogénea, de ahí que la incidencia de tuberculosis extrapulmonar osci-

le en los estudios entre el 15 y el 50% de los casos de tuberculosis. La incidencia aumentó en países en desarrollo donde la incidencia global de tuberculosis y la coinfección por el VIH son más altas. En los países desarrollados, con buenos programas de prevención y control, ha descendido más lentamente que las formas pulmonares y, proporcionalmente, parece aumentar en los últimos años. Esto puede ser debido a una mejora en las técnicas diagnósticas y a una mejor declaración de la enfermedad, pero en estos países su mayor incidencia parece centrarse en determinados colectivos sociales: zonas urbanas, niños, ancianos, coinfectados por el VIH, pacientes con trasplante de órganos, tratamientos inmunosupresores y en los inmigrantes de países con alta incidencia^{12,13}. Las localizaciones más frecuentes de la enfermedad son la pleural y ganglionar en los pacientes inmunocompetentes y la miliar y ganglionar en los inmunodeprimidos.

Las dificultades para el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar se deben a que los síntomas son inespecíficos, como se refleja en el estudio de Navarro-Vilas et al¹⁴, a que con frecuencia la localización de la enfermedad dificulta la obtención de muestras para su estudio y, por otro lado, la rentabilidad de la baciloscopia y cultivo es baja (positividad entre el 10 y el 60% de los casos) por ser formas de tuberculosis paucibacilares. Por todo ello, es necesaria una alta sospecha diagnóstica por parte del médico, recoger y enviar muestras adecuadas, en calidad y volumen, para estudio microbiológico e histológico, y la búsqueda de métodos de diagnóstico rápido que permitan agilizar y mejorar los resultados del cultivo.

Los nuevos métodos de diagnóstico rápido se han centrado en la determinación de marcadores bioquímicos como la enzima adenosina deaminasa (ADA), citocinas como el IFN- γ , detección de antígenos de la micobacteria, anticuerpos frente a los mismos y amplificación de ácidos nucleicos. Los resultados son muy heterogéneos por las diferencias en el diseño de los trabajos: la mayor parte son estudios retrospectivos y no siempre con muestras representativas, estudios no doble ciegos para el diseño y la interpretación de los tests y, además, existe diferente prevalencia de tuberculosis en la población estudiada y diferencias en la elección del grupo control para comparar los resultados. La mayoría utilizan como grupo control casos de tuberculosis confirmados por cultivo, lo que limita la evaluación de los métodos rápidos en el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar. La determinación de la ADA es una técnica poco costosa recomendable para el diagnóstico de la pleuritis (sensibilidad de 0,92 y especificidad de 0,90) y meningitis tuberculosa (sensibilidad de 0,86 y especificidad de 0,90), y podría ser de utilidad en la peritonitis y pericarditis tuberculosa, pero existe poca experiencia al respecto¹⁵. La determinación de IFN- γ es más

Correspondencia: Dr. J.F. García.
San Amaro, 10-12, 6º dcha. 15403 Ferrol. A Coruña. España.
Correo electrónico: jfgarcia@medynet.com

Manuscrito recibido el 11-6-2008; aceptado el 17-6-2008.

costosa y presenta una buena sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la pleuritis tuberculosa (sensibilidad de 0,87-0,91 y especificidad de 0,97), lo mismo que la relación del lisozima en pleura/suero (sensibilidad y especificidad superiores al 90%), aunque existen pocos estudios, y tampoco hay datos suficientes sobre la utilidad del IFN- γ en la peritonitis y pericarditis¹⁶. La cuantificación *in vitro* del IFN- γ secretado por los linfocitos T tras su estimulación con antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis* no permite diferenciar infección latente de tuberculosis activa y la especificidad del test para descartar enfermedad tuberculosa dependerá de la prevalencia de infección tuberculosa en la población estudiada. Presenta más especificidad que el test cutáneo de tuberculina en la población vacunada con BCG, pero su coste económico no hace previsible que su empleo se extienda a los países en desarrollo, donde la incidencia de tuberculosis y la población vacunada son más altas¹⁷. La determinación mediante la técnica de ELISpot^{PLUS} obtiene mejores resultados que con otras técnicas, y su empleo combinado con el test cutáneo de tuberculina presenta una sensibilidad del 99%. Un resultado negativo de ambos tests podría ser útil para descartar tuberculosis activa en poblaciones con baja prevalencia de infección tuberculosa latente¹⁸, pero son necesarios más estudios en pacientes con formas extrapulmonares e inmunodepresión^{11,17,19}. La determinación de anticuerpos frente a la micobacteria muestra resultados de sensibilidad inferiores al 50% y, aunque la especificidad puede llegar a ser del 98%, esta técnica no parece tener aplicación diagnóstica mientras no se conozcan mejor los antígenos asociados con la enfermedad tuberculosa en sus distintas localizaciones¹⁶. La determinación de antígenos tiene una sensibilidad del 80% pero muy baja especificidad (38,1%) en la pleuritis tuberculosa, y sensibilidad (0,96) y especificidad (0,93) altas en la meningitis, pero hay muy poca experiencia en su empleo¹⁶.

Las técnicas de amplificación de los ácidos nucleicos muestran una especificidad alta en meningitis (0,98) y pleuritis tuberculosa (0,97), pero una sensibilidad (0,56 en meningitis, 0,73 en pleuritis) y un valor predictivo negativo bajos para excluir la enfermedad tuberculosa. Su utilización, combinada con la determinación simultánea de la ADA o IFN- γ , podría ser más útil para excluir la enfermedad. En la adenitis tuberculosa, tuberculosis genitourinaria y tuberculosis osteoarticular no existen estudios suficientes que justifiquen su recomendación para el diagnóstico¹⁶. Todos estos métodos pueden ayudar a acortar el tiempo para realizar el diagnóstico, pero deben ser valorados en un contexto epidemiológico, clínico y de estudios de imagen compatibles. Son necesarios estudios prospectivos, aleatorios, doble ciego y con un estándar de referencia bien definido para identificar el test más útil en la práctica clínica. En espera del desarrollo de mejores tests diagnósticos, podría ser útil la búsqueda de modelos de probabilidad basados en la utilización de forma conjunta y simultánea de varias pruebas de laboratorio, con la información demográfica y clínica, para confirmar o excluir la enfermedad con mayor seguridad^{20,21}. Por otra parte, el aumento de las resistencias de *M. tuberculosis* hace necesario el desarrollo de nuevas técnicas como métodos de cultivo con fármacos antituberculosos y sistemas colorimétricos incorporados, la aplicación de micobacteriófagos o la amplificación de los ácidos nucleicos en muestras clí-

nicas, para la rápida identificación de la micobacteria y de las resistencias, y poder definir las pautas de tratamiento²¹.

La pauta inicial de tratamiento de las formas extrapulmonares es la misma que para la tuberculosis pulmonar, aunque no hay experiencia suficiente con el empleo de pautas intermitentes. En donde no existe uniformidad es en las recomendaciones de las guías sobre la duración del tratamiento, por existir pocos estudios aleatorios o con suficiente número de pacientes. La American Thoracic Society²² recomienda prolongar la duración a 9 o 12 meses en las formas meníngeas y a 9 meses en las osteoarticulares, y la British Thoracic Society y el London Royal College of Physicians²³, prolongar a 12 meses en las formas meníngeas, incluso con dosis más altas de fármacos en esta localización. En la tuberculosis osteoarticular existen estudios aleatorios con 6 meses de tratamiento con iguales resultados que prolongaciones a 9 meses o más²³. Las formas meníngeas y miliares tienen un riesgo elevado de mortalidad antes de iniciar el tratamiento o en los primeros días del mismo. Por ello, es fundamental un diagnóstico rápido y la instauración de una pauta eficaz. Sin embargo, las recaídas con pautas de 6 meses de duración, en los pocos estudios de cohortes existentes, no parecen superiores a duraciones más prolongadas. Son necesarios más estudios, pero es posible que la pauta de 6 meses de duración se termine estableciendo para cualquier localización de la tuberculosis, y sólo en algunos casos aislados, como presencia de abscesos no drenados, tuberculomas o inmunodepresión, esté justificado prolongar la duración del tratamiento. Las recomendaciones de tratamiento para los pacientes con infección por el VIH son las mismas que para los pacientes negativos para el VIH, pero es un tema de debate cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral para evitar interacciones entre los fármacos, toxicidad añadida o reacciones paradójicas al tratamiento de la tuberculosis²⁴.

Los corticoides están indicados en la localización meníngea y pericárdica, en las formas pleurales pueden acelerar la mejoría clínica y la resolución radiológica, y en otras localizaciones no existen estudios aleatorios²⁵.

Los buenos resultados del tratamiento médico y el desarrollo de las técnicas endoscópicas y de la radiología intervencionista han hecho que la cirugía no está prácticamente justificada hoy en día en el tratamiento de la tuberculosis. Puede ser necesaria en algunos casos para llegar al diagnóstico, drenar abscesos o empiemas, y para la resolución de las complicaciones obstructivas (genitourinarias, digestivas, hidrocefalia) o compresivas (paquipleuritis residuales, pericarditis constrictiva, afectación vertebral con déficit neurológico), que pueden presentarse incluso meses después de iniciado el tratamiento médico. Cuando es necesaria, se debería realizar después de al menos 4 semanas de tratamiento médico²⁵.

La evolución de la incidencia y la localización de la tuberculosis extrapulmonar van a depender de cómo evolucione el desarrollo sociosanitario de los países, la pirámide poblacional, la población con coinfección por el VIH o sometida a tratamientos inmunosupresores y, sobre todo, de la eficacia de los programas de prevención y control. El mejor conocimiento de los mecanismos patogénicos y de la inmunidad frente a *M. tuberculosis*, junto con el desarrollo de las técnicas de biología molecular, auguran que se pue-

dan llegar a descubrir los antígenos de la micobacteria implicados en la infección y en la enfermedad tuberculosa, y sea posible desarrollar nuevos tests inmunológicos, baratos para su empleo también en países sin recursos, o perfeccionar las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos para establecer el diagnóstico de la enfermedad activa, poder obtener vacunas más eficaces para la prevención o nuevos fármacos y vacunas terapéuticas que permitan acortar la duración del tratamiento^{26,27}.

Bibliografía

- Jacobs M, Samarina A, Grivennikov S, Botha T, Allie N, Fremond C, et al. Review: Reactivation of tuberculosis by tumor necrosis factor neutralization. *Eur Cytokine Netw*. 2007;18:5-13.
- Sterling TR, Martire T, Silva de Almeida A, Ding L, Greenberg DE, Alves Moreira L, et al. Immune function in young children with previous pulmonary or miliary/meningeal tuberculosis and impact of BCG vaccination. *Pediatrics*. 2007;120:912-21.
- Kong Y, Cave MD, Zhang L, Foxman B, Marrs CF, Bates JH, Yang ZH. Association between *Mycobacterium tuberculosis* Beijing/W lineage strain infection and extrathoracic tuberculosis: insights from epidemiologic and clinical characterization of the three principal genetic groups of *M. tuberculosis* clinical isolates. *J Clin Microbiol*. 2007;45:409-14.
- Caws M, Thwaites G, Dunstan S, Hawn TR, Lan NTN, Thuong NTT, et al. The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog*. 2008;4:1-9.
- De la Rúa-Domenech R. Human *Mycobacterium bovis* infection in the United Kingdom: Incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis. *Tuberculosis*. 2006;86:77-109.
- Fernando SL, Saunders BM, Sluyter R, Skarratt KK, Golberg H, Marks GB, et al. A polymorphism in the P2X₇ gene increases susceptibility to extrapulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:360-6.
- Tosh K, Campbell SJ, Fielding K, Sillah J, Bah B, Gustafson P, et al. Variants in the SP110 gene are associated with genetic susceptibility to tuberculosis in West Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:10364-8.
- Hawn TR, Dunstan SJ, Thwaites GE, Simmons CP, Thuong NT, Lan NTN, et al. A polymorphism in toll-interleukin 1 receptor domain containing adaptor protein is associated with susceptibility to meningeal tuberculosis. *J Infect Dis*. 2006;194:1127-34.
- Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke. A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167:335-42.
- Trunz BB, Fine PEM, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*. 2006;367:1173-80.
- Matulis G, Jüni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a *Mycobacterium tuberculosis* antigen-specific interferon γ assay. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:84-90.
- Kipp AM, Stout JE, Hamilton CD, Van Rie A. Extrapulmonary tuberculosis, human immunodeficiency virus, and foreign birth in North Carolina, 1993-2006. *BMC Public Health*. 2008;8:107-17.
- Phypers M, Harris T, Power C. CNS tuberculosis: a longitudinal analysis of epidemiological and clinical features. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:99-103.
- Navarro-Vilasará M, Font B, Sala M, Prera A, Malet A, Mariscal D, Segura F. Micobacteriosis genitourinaria: estudio retrospectivo de 45 casos en un hospital general. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:540-5.
- Liang QL, Shi HZ, Wang K, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: A meta-analysis. *Respir Med*. 2008;102:744-54.
- Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N, et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess*. 2007;11:1-196.
- Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Recommendations for Research. *Ann Intern Med*. 2007;146:340-54.
- Dosanjh DPS, Hinks TSC, Innes JA, Deeks JJ, Pasvol G, Hackforth S, et al. Improved diagnostic evaluation of suspected tuberculosis. *Ann Intern Med*. 2008;148:325-36.
- Kim SH, Choi SJ, Kim HB, Kim NJ, Oh MD, Choe KW. Diagnostic usefulness of a T-cell-based assay for extrapulmonary tuberculosis. *Arch Intern Med*. 2007;167:2255-9.
- Neves DD, Marques Dias R, Da Cunha AJLA. Predictive model for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Braz J Infect Dis*. 2007;11:83-8.
- Pai M, Kalantri S, Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: Part II. Active tuberculosis and drug resistance. *Expert Rev Mol Diagn*. 2006;6:423-32.
- Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Ettinger SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:603-62.
- National Collaborating Centre of Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: Royal College of Physicians, 2006. Disponible en: www.nice.org.uk/CG033fullguideline
- Podzamczar D, Barros C, Berenguer J, Gutiérrez F, Iribarren JA, Miró JM, et al. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretrovírico de gran actividad. Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica>. Consultado en 29/2/08.
- García Rodríguez JF. Tratamiento de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. En: Aguado JM, Fortún J. Protocolos clínicos en enfermedades infecciosas. Madrid: Adalia; 2007. p. 277-93.
- Young DB, Perkins MD, Duncan K, Barry CE. Confronting the scientific obstacles to global control of tuberculosis. *J Clin Invest*. 2008;118:1255-65.
- Dover LG, Bhatt A, Bhowruth V, Willcox BE, Besra GS. New drugs and vaccines for drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections. *Expert Rev Vaccines*. 2008;7:481-97.