



Tuberculosis extrapulmonar: Breve Revisión General y Nuevas Alternativas de Diagnóstico

Extrapulmonary tuberculosis: Brief General Review and New Diagnosis Alternatives

VÁSQUEZ MICHEL, ANETH¹
CHIPANA CORTEZ, VERONICA²

CORRESPONDENCIA:
ANETHVASQUEZ@GMAIL.COM

FECHA DE RECEPCIÓN: 25/08/2016

FECHA DE ACEPTACIÓN: 3/11/2016

Resumen

La tuberculosis (TB) extrapulmonar constituye el 10-20% del total de casos de tuberculosis que padecen los enfermos especialmente inmunocompetentes, esta frecuencia se incrementa notablemente en las personas portadoras de algún grado de inmunodeficiencia. La coinfección TB-VIH en la que los pacientes están severamente inmunodeprimidos pueden presentar localizaciones extrapulmonares hasta en un 60% de los casos.

Se entiende como tuberculosis extrapulmonar a la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en cualquier localización fuera del pulmón: ganglionar, urogenital, osteoarticular y otros, sin dejar de ser el foco inicial el pulmón. El diagnóstico de este tipo de tuberculosis está basado en la clínica y pocos

Abstract

Extrapulmonary Tuberculosis (TB) constitute 10-20% of the TB sufferers immunocompetent patients, this frequency is greatly increased in people who carry some degree of immunodeficiency. TB-HIV co-infection patients who are severely immunocompromised may have extrapulmonary sites by up to 60% of cases.

It is understood as extrapulmonary tuberculosis a *Mycobacterium tuberculosis* infection in any location outside the lung: Nodal, urogenital, osteoarticular and others. While always the initial focus being the lung. The diagnosis of this type of tuberculosis is based on clinical and few methods that doesn't allow an accurate diagnosis because samples are usually paucibacillary.

1 INSTITUTO SELADIS, Fac. Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas-UMSA
Responsable Laboratorio de Microbiología Molecular Inst. SELADIS

2 Estudiante egresada de la carrera de Bioquímica (F.C.F.B-UMSA)
Mencion Microbiología

son los métodos que permiten un diagnóstico certero y rápido ya que las muestras son generalmente paucibacilares.

El tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar solo es diferente en ciertas situaciones especiales como la tuberculosis meníngea, aunque es muy raro encontrar tuberculosis extrapulmonar farmacorresistentes se vio algunos casos que se verán en este artículo.

La tuberculosis extrapulmonar suele estar asociada con enfermedades que causan trastorno en el sistema inmunitario, la principal de estas es el VIH la cual en nuestro medio ha venido aumentando con los años.

Una alternativa para el diagnóstico es el ensayo MODS (*Microscopic Observation Drug Susceptibility*), el mismo que tiene como fundamento la observación del desarrollo de cordones tempranos característica desarrollada solo por *Mycobacterium tuberculosis*, los mismos que son visualizados con un microscopio invertido, este ensayo ofrece una posible solución al problema de la tardanza y falta de confiabilidad en los métodos tradicionales de cultivo microbiológico.

PALABRAS CLAVE

Tuberculosis, Tuberculosis extrapulmonar, tuberculosis farmacorresistente, ensayo MODS, *Mycobacterium tuberculosis*, VIH.

The diagnosis of this type of tuberculosis is based on clinical and few methods that allow rapid and accurate diagnosis because samples are usually paucibacillary. The treatment of extrapulmonary tuberculosis is only different for certain special situations such as meningeal tuberculosis, although it is very rare to find drug-resistant tuberculosis extrapulmonary some cases to be argued in this article was.

Extrapulmonary tuberculosis is often associated with diseases that cause disorder in the immune system, the principal of these is HIV in our midst which it was found that the incidence of this disease increases with age.

An alternative diagnosis is the MODS test (microscopic observation drug susceptibility) based on the observation of the development of early cords, feature developed only by *Mycobacterium tuberculosis*, they are visualized with an inverted microscope, this essay offers a possible solution to the problem of delays and unreliability in the traditional methods of microbiological culture.

KEY WORDS

Tuberculosis, extrapulmonary Tuberculosis, drug resistant tuberculosis, MODS assay, *Mycobacterium tuberculosis*, VIH.

INTRODUCCIÓN

Utilizando los criterios de clasificación de la Organización Mundial de la Salud, la tuberculosis extrapulmonar se define, como aquella infección producida por *Mycobacterium tuberculosis* que afecta a tejidos y órganos fuera del parénquima pulmonar. Representan el 20-25% de los casos de enfermedad tuberculosa. (Lapausa, Saldaña, & Asensio, 2015)

M. tuberculosis es un patógeno que asienta preferentemente en lugares del pulmón bien oxigenados (Archivo de Bronconeumología, 2015). Desde las fases iniciales de su agresión al organismo humano, puede producir diseminaciones, por vía linfática o hematológica, a cualquier órgano o tejido del organismo. Tanto la epidemiología, como la frecuencia de presentación, pa-

togenia y rentabilidad de los métodos diagnósticos, son diferentes de la Tuberculosis pulmonar. Tan solo es similar el tratamiento, con algunas salvedades puntuales.

La tuberculosis (TB) extrapulmonar supone el 10-20% del total de TB que padecen los enfermos inmunocompetentes, aunque esta frecuencia de presentación se incrementa notablemente en las personas portadoras de algún grado de inmunodeficiencia. Los enfermos con TB y SIDA severamente inmunodeprimidos pueden presentar localizaciones extrapulmonares hasta en un 60% de los casos. (Fango & Tiberio, 2007)

El diagnóstico de la tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar es eminentemente bacteriológico. La demostración bacteriológica del bacilo tuberculoso es criterio suficiente para confirmar el diagnóstico. (Galvis & Bustamante)

Por último, el tratamiento debe ser el mismo que para la TB pulmonar, aunque existen escuelas que recomiendan prolongar el tratamiento en la TB meníngea, osteoarticular y ganglionar. Sin embargo, en condiciones de PNT (Procedimientos Normalizados de Trabajo), se debe recomendar el mismo tratamiento inicial para todos los enfermos. (Luna, 2003)

SITUACION EPIDEMIOLOGICA DE LA TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

Según el último informe de la OMS 2014, se reportaron 830.165 casos nuevos y 6227 casos de recaída, viéndose que en India se reportaron 226.557 casos de tuberculosis extrapulmonar, poniéndolo en el número uno de los países con alta prevalencia de esta enfermedad, seguido de Pakistán y Etiopía. En las Américas se reportan 33.777 casos nuevos y 844 casos de recaída. (WHO. Tuberculosis report 2014:).

Datos de Bolivia, según el último informe de la OPS /OMS 2013, revelan 31.536 casos nuevos de tuberculosis extrapulmonar, dentro del continente Americano Canadá es el país con más prevalencia de esta enfermedad y Bolivia se encuentra en el cuarto lugar con 6.622 casos nuevos de Tuberculosis extrapulmonar. Un reporte del Ministerio de Salud, informa que en la gestión 2014 en Bolivia se notificaron, 1.636 casos de tuberculosis extrapulmonar. (Epidemiología, 2015)

RELACION VIH - TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

Al infectarse con *M. tuberculosis* cada persona adquiere un riesgo del 10% de padecer la enfermedad en algún momento de su vida. Estos riesgos aumentan notablemente cuando la persona tiene co-infección con el VIH o sufre procesos de inmunosupresión por cualquier otra razón. (WHO, 2013)

La tuberculosis extrapulmonar está más estrechamente asociada al VIH

que la pulmonar y la combinación de ambas es especialmente indicativa de una infección por este virus. La tuberculosis extrapulmonar relacionada con el VIH es un diagnóstico de estadio clínico 4 de la OMS (SIDA avanzado); los pacientes afectados padecen a menudo una infección diseminada y el riesgo de deterioro clínico rápido y muerte es muy alta. (WHO, 2013)

TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR MULTIDROGORRESISTENTE

Todo ser vivo durante su división puede presentar cambios en su genoma (mutaciones) que le pueden dar fenotipos nuevos, los bacilos tuberculosos tienen una alta mutagenicidad que les da la característica de presentar resistencia natural a los diferentes fármacos sin haber sido expuesta a los mismos previamente, fenómeno que se produce fundamentalmente en poblaciones bacilares de crecimiento rápido. (Tuberculosis, 2012)

En la actualidad, el retraso diagnóstico y terapéutico y el incumplimiento de los tratamientos han complicado el panorama de estas enfermedades, con la aparición de cepas con resistencia múltiple a fármacos. (Picazo, 1999)

En la literatura médica existe información muy limitada respecto a la tuberculosis (TB) fármacorresistente extrapulmonar. Muchas de las series de casos de tuberculosis multifármacorresistente (MDR) describen casos con enfermedad extrapulmonar sin mencionar específicamente los resultados o las modificaciones en el tratamiento. El tratamiento de la TB extrapulmonar fármacorresistente es complejo por varios factores:

- Muchas formas de TB extrapulmonar (meningitis/pericarditis) son tratadas con un tratamiento suplementario de corticoesteroides en conjunto con un esquema antituberculoso óptimo. El uso de corticoesteroides en pacientes que no recibieron una terapia antimycobacteriana adecuada puede presentar problemas. Se han reportado estudios que demuestran la eficacia de la terapia con corticoesteroides en casos fármacosusceptibles. La prescripción de corticoesteroides en pacientes con TB fármacorresistente aún no es clara.
- Se sabe que algunas formas de TB (particularmente la escrófula y la adenopatía intratorácica) tienden a empeorar mientras se está tratando exitosamente la TB. Esto se debe a reconstitución inmune mientras que el organismo está siendo eliminado y es particularmente común en pacientes infectados con VIH. Este fenómeno se conoce como una "reacción paradójica" o síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS). Sin embargo, si la recaída clínica se debe en efecto a la falla microbiológica asociada con la fármacorresistencia no detectada (o aún no diagnosticada), puede ser equivocadamente atribuida a una reacción paradójica. En este caso, el diagnóstico correcto (la fármacorresistencia y la falla terapéutica) puede demorarse.

- Los esquemas de medicamentos y la duración del tratamiento para la TB extrapulmonar fármacosusceptible se basan en la penetración conocida de medicamentos antituberculosos de primera línea en los tejidos, años de experiencia y en algunos ensayos clínicos. Desafortunadamente, se conoce muy poco en relación a la penetración de medicamentos de segunda línea en los tejidos. A esto se suman las tasas incrementadas de mala absorción e interacción medicamentosa que presentan los individuos con alto riesgo de TB fármacorresistente.
- Con frecuencia no hay disponibilidad de cultivos seriados. Las evaluaciones clínicas y radiográficas deben usarse para determinar la duración de la terapia. Con frecuencia la tomografía computarizada es útil en el seguimiento del progreso del tratamiento en estos pacientes.

El papel de la cirugía

Algunas formas de TB extrapulmonar pueden beneficiarse de un desbridamiento o resección quirúrgica con el fin de disminuir la carga de la enfermedad. La cirugía no reemplaza el tratamiento médico completo de la TB, pero ofrece una posibilidad de éxito mayor y puede proporcionar al paciente algo de alivio sintomático mientras que la enfermedad se trata médicamente. (Medicine.ufl)

DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

La TB, tanto pulmonar como extrapulmonar, no presenta ningún signo radiológico patognomónico. Así, aunque existan lesiones radiológicas altamente sugestivas de TB (cavitaciones de lóbulos superiores) y se acompañen de clínica compatible y una situación epidemiológica favorable, nunca se debe admitir el diagnóstico de esta enfermedad con un simple estudio radiológico y éste sólo indicara que se deben realizar los estudios microbiológicos oportunos. (Luna, 2003)

La TB extrapulmonar al ser menos común y afectar órganos de difícil acceso, es menos conocida y por contener menos bacilos su diagnóstico es mucho más difícil. En el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar se requiere la toma de muestras de secreciones, líquidos corporales y/o biopsia de los tejidos, a los cuales se les debe realizar baciloscopía y cultivo. Es necesario recordar que la recolección de muestras se debe realizar con las mayores medidas de asepsia y enviarlas en envase estéril. (Doc Player)

NUEVA ALTERNATIVA DE DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

El MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility) se basa en un cultivo directo de muestras de esputo en medio líquido, que detecta *Mycobacterium tuberculosis* y evalúa la susceptibilidad frente a Isoniacida y Rifam-

picina en muestras extrapulmonares. El método se basa en que el crecimiento bacteriano en forma de cordones se visualiza tempranamente en medio líquido a través en un microscopio de luz invertida. (Perú, M., 2011)

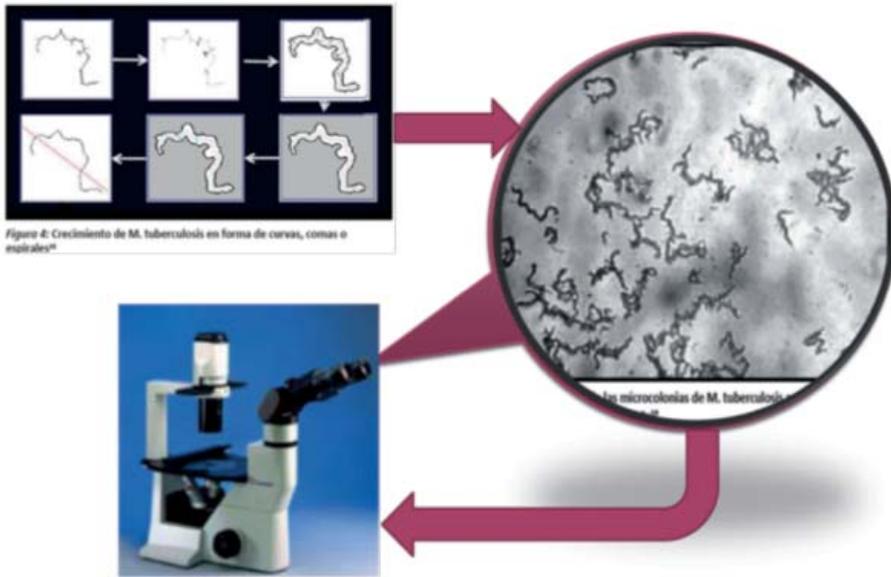


Figura 4: Crecimiento de *M. tuberculosis* en forma de curvas, comas o espirales*

La simplicidad de la técnica, la gran sensibilidad del medio, el crecimiento característico de *M. tuberculosis*, la evaluación de la susceptibilidad frente a drogas en un corto tiempo y el bajo costo de los reactivos en relación a otros métodos, son sus mayores ventajas para ser aplicado en países en vías de desarrollo. (Perú, M., 2011)

Entre las muestras extrapulmonares en las que con más frecuencia se necesita un diagnóstico rápido están las siguientes:

MUESTRAS ESTERILES

El diagnóstico de tuberculosis pleural es realizado con una combinación de pruebas de diagnósticas. El cultivo del líquido pleural puede ser útil, tal como la estimación de la concentración de adenosinadeaminasa (ADA) y la citología del líquido pleural. Sin embargo, el cultivo del tejido pleural obtenido por biopsia combinado con el examen histológico proporciona el enfoque combinado más sensible. El frotis para el examen microscópico del líquido pleural rara vez es útil; el examen microscópico del frotis del material obtenido por biopsia es informativo ocasionalmente.

Hasta donde sabemos no existen datos publicados que comparen el desempeño del MODS con otras metodologías de diagnóstico para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* en líquido pericárdico y líquido sinovial. La decontaminación de las muestras de estos fluidos no se considera necesaria antes del cultivo, pero cuando hay sospecha que la muestra no es estéril, la

muestra puede dividirse en dos volúmenes iguales, una es usado para ser decontaminada y la otra para la inoculación directa. (MODS PERU, 2008)

Líquido Céfal Raquídeo (LCR)

Existen muy pocos estudios de la aplicación del MODS en LCR, uno de estos se realizó en Vietnam, lugar con la mayor experiencia cultivando LCR utilizando el método de MODS, donde el método es utilizado solo para la detección y no para pruebas de susceptibilidad directa a drogas. A través de este enfoque los cultivos positivos, que por lo general aparecen dentro de las 2 semanas, pueden ser visualizados más rápidamente que los cultivos convencionales para realizar luego pruebas de susceptibilidad indirecta. Además en Vietnam, son utilizados placas de 48 pozos en lugar de placas de 24 pozos." La Inoculación de la muestra concentrada de LCR en un solo pozo ofrece una mejor sensibilidad que dividir la muestra en varios pozos. (MODS PERU, 2008)

MUESTRAS NO ESTERILES

Orina

La carga bacilar en las muestras de orina es usualmente baja y es por ello que se recomienda realizar la prueba solo como ensayo de detección más no como prueba de susceptibilidad directa. A través de este procedimiento los cultivos positivos, que por lo general aparecen dentro de las dos semanas, pueden ser visualizados al igual que el LCR más rápidamente que los cultivos convencionales. (MODS PERU, 2008)

Heces

Las heces son consideradas como muestras alternativas que dan la oportunidad de diagnosticar TBC pulmonar en pacientes sin producción de esputo. La carga bacilar en las muestras de heces es usualmente baja debiéndose realizar además un proceso de decontaminación previo muy exhaustivo. (MODS PERU, 2008)

Biopsias

Se carece de información comparando MODS con otras metodologías de cultivo para la detección a partir de muestras de biopsias con la excepción de las biopsias pleurales. La decontaminación de las muestras de biopsia tomadas de sitios estériles puede reducir la sensibilidad del cultivo de MODS sin afectar significativamente la frecuencia de contaminación en los cultivos. Sin embargo, este procedimiento está descrito en los manuales de procedimientos del MODS en el caso de que el médico tratante desee solicitar este procedimiento. (MODS PERU, 2008)

Aspirado Nasofaríngeo y Nasogástrico.-

Estas muestras son consideradas como muestras alternativas que dan la

oportunidad de diagnosticar TBC pulmonar en pacientes sin producción de esputo. La carga bacilar en las muestras de aspirados nasofaríngeos y nasogástricos es usualmente baja y es por ello que nosotros aconsejamos realizar la prueba. A través de este enfoque los cultivos positivos, que por lo general aparecen dentro de las dos semanas. La aplicación del ensayo es especialmente útil en el caso de diagnóstico en niños y ancianos de los cuales es muy difícil conseguir una cantidad significativa de muestra de esputo. (MODS PERU, 2008)

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

El tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar de casos nuevos es el mismo que se sigue para tratar la tuberculosis pulmonar. (Figura 1)

FIGURA 1. Tratamiento de la TB extrapulmonar, Ministerio de Salud y Deportes,

Fases	Número de dosis y Medicamentos	Forma de administración
Primera	52 dosis (2 meses) de administración diaria con rifampicina, isoniacida, pirazinamida y etambutol (excluyendo domingos).	Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) por personal de salud, en casos excepcionales por promotores de salud capacitados (DOTS-C).
Segunda	104 dosis (4 meses) de administración diaria con rifampicina e isoniacida (excluyendo domingos).	Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES) por personal de salud y en casos excepcionales por promotores de salud capacitados (DOTS-C).

La Paz- Bolivia. (Ministerio, 2009)

El tratamiento para la Meningitis Tuberculosa que es la forma extrapulmonar de mayor riesgo para la vida, dejando secuelas permanentes en el paciente. El paciente debe estar hospitalizado. Se recomienda utilizar corticoides como la Prednisona en dosis de 2 mg/Kg/día por 3 semanas, reducir gradualmente hasta llegar a la dosis de mantenimiento. El tratamiento antituberculoso es el mismo: 2RHZE/4RH, se recomienda prolongar la segunda fase 3 meses más (hasta completar 9 meses en casos de tuberculoma). (Ministerio, 2009)

La asociación de fármacos viene determinada por la existencia de diferentes poblaciones de bacilos tuberculosos: población bacilar de crecimiento rápido y de localización extracelular que es destruida selectivamente por las hidracidas. Población de crecimiento intermitente y extracelular, que es destruida selectivamente por la Rifampicina. Población de crecimiento lento, de

localización intracelular, que es destruida selectivamente por la Pirazinamida; y población latente, constituida por bacilos durmientes de forma permanente, sobre la que probablemente no actúa ningún fármaco, y que suele ser destruida por las defensas del organismo. De todo lo anteriormente expuesto se deduce que la asociación ideal de fármacos para el tratamiento de la tuberculosis es la que actúa sobre las diferentes poblaciones bacilares. (Palacín, 1994)

La Tuberculosis extrapulmonar es una enfermedad que se sigue manifestando en nuestro medio, casi siempre seguido de otras enfermedades como el VIH. Realizar el diagnóstico oportuno es beneficioso en situaciones riesgosas que sufren algunos pacientes que necesitan el tratamiento adecuado.

REFERENCIAS

- Archivo de Bronconeumología. (20 de octubre de 2015). Recuperado el 29 de octubre de 2015, de <http://www.archbronconeumol.org>
- Doc Player. (s.f.). Recuperado el 22 de agosto de 2015, de <http://docplayer.es/15417073-Guia-de-atencion-integral-de-la-tuberculosis-pulmonar-y-extrapulmonar.html>
- Epidemiología, D. G. (2015). BOLETIN INFORMATIVO. La Paz: EDICION GENERAL MINISTERIO DE SALUD PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE TUBERCULOSIS.
- Fango, & Tiberio. (2007). scielo.isciii.es. Recuperado septiembre 8, 2015, de <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v30s2/original10.pdf>
- Galvis, V., & Bustamante, M. GUÍA DE ATENCIÓN DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR Y EXTRAPULMONAR. Colombia: Ministerio de Salud.
- Lapausa, R., Saldaña, M., & Asensio, N. (2015). Tuberculosis extrapulmonar, una revisión. *Rev Esp Sanid Penit*, 3-11.
- Luna, J. C. (2003). Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. Paris: UIC-TER.
- Medicine.ufl. (n.d.). Recuperado agosto 9, 2015, de sntc.medicine.ufl.edu/Files/drtbspanish/documents/05SituacionesEsp.pdf
- Ministerio, S. P. (2009). Manual de Normas Técnicas en TB. 49-63.
- MODS PERU. (2008). Recuperado agosto 5, 2015, de www.modsperu.org/sops/PNO_LCR_v5_Nov_2008
- MODS PERU. (2008). Recuperado agosto 5, 2015, de www.modsperu.org/sops/PNO_otros_fluidos_v5_Nov_2008
- MODS PERU. (2008). Recuperado agosto 5, 2015, de www.modsperu.org/.../PNO_biopsias_v5_Nov_2008
- MODS PERU. (2008). Recuperado agosto 5, 2015, de www.modsperu.org/sops/PNO_heces_v5_Nov_2008
- MODS PERU. (2008). Recuperado agosto 5, 2015, de www.modsperu.org/.../PNO_orina_v5_Nov_2008
- MODS PERU. (2008). Recuperado agosto 5, 2015, de www.modsperu.org/.../PNO_ANF_and_ANG_v5_Nov_2008
- Palacín, S. (1994). Tuberculosis. En M. Hernandez, *Enfermedades Infecciosas* (pp. 1188-1192). Madrid: Edigrafos.
- Picazo, J. (1999). Diagnóstico Microbiológico de las Infecciones por Micobacterias. *Procedimientos en Microbiología Clínica*, 4-5.
- SUSCEPTIBILIDAD DE DROGAS DE *Mycobacterium tuberculosis* MEDIANTE OBSERVACIÓN MICROSCÓPICA (MODS). Recuperado Octubre 29, 2015, de <http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/MODS%20completoOK.pdf>
- Tuberculosis, P. N. (2012). Tratamiento de la tuberculosis. 2-3.
- WHO. (2013). Recuperado septiembre 12, 2015, de http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/103227/1/WHO_HTM_TB_2013.15_spa.pdf
- WHO. Tuberculosis report 2014. (n.d.). Recuperado 2015, de http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf?ua=