



Repertorio de Medicina y Cirugía

www.elsevier.es/repertorio



Reporte de caso

Acerca de la tuberculosis extrapulmonar



Walter Chaves^{a,*}, Jhon F. Buitrago^b, Alejandro Dueñas^b y Juan C. Bejarano^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia

^b Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de enero de 2017

Aceptado el 18 de abril de 2017

On-line el 30 de junio de 2017

Palabras clave:

Tuberculosis extrapulmonar

Adenosina desaminasa

Tuberculosis extrapulmonar pleural,

peritoneal, pericárdica y meníngea

GeneXpert

R E S U M E N

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa de gran prevalencia en países en vía de desarrollo como el nuestro. Aunque el compromiso pulmonar es el más frecuente y de impacto en la salud pública, existen varias formas extrapulmonares con diversas presentaciones clínicas y de difícil diagnóstico, recalcando la importancia de sospechar estas patologías para intervenciones oportunas y que impacten en la morbimortalidad. En este artículo se presentan cuatro casos clínicos donde se sospechó tuberculosis extrapulmonar (pericárdica, peritoneal, pleural y meníngea) en el Hospital de San José de Bogotá, describiendo la forma en que se realizó o se descartó la tuberculosis extrapulmonar y haciendo una breve descripción del rendimiento de diferentes pruebas diagnósticas.

© 2017 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

On extrapulmonary tuberculosis

A B S T R A C T

Tuberculosis (TB) is an infectious disease with high-prevalence in developing countries as ours. Although pulmonary involvement is most common and is associated with greater impact on public health, there are various forms of extrapulmonary TB (EPTB) exhibiting various often difficult to diagnose clinical presentations, highlighting the importance of suspecting these pathologies in order to conduct timely interventions that impact their morbidity and mortality rates. This article presents four clinical cases at San José Hospital in Bogotá where EPTB disease was suspected (pericardium, peritoneum, pleura and meninges), describing the way EPTB disease was diagnosed or ruled out and briefly defining the diagnostic performance of various tests.

© 2017 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Extrapulmonary tuberculosis,

Adenosin deaminase

Pleural, peritoneal, pericardic and

meningeal extrapulmonary

tuberculosis

GeneXpert

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa causada por el complejo *Mycobacterium Tuberculosis complex*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: wgchs1973@gmail.com (W. Chaves).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reper.2017.04.004>

0121-7372/© 2017 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

(*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* y *Mycobacterium microti*, entre otros)^{1,2}. Genera cerca de dos millones de muertes al año, y de ellas el 98% en países en vías de desarrollo, donde las condiciones socioeconómicas y la creciente población con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) permite una rápida diseminación de la enfermedad¹. Al inicio la TB era una enfermedad endémica en animales y transmitida al hombre tras la aparición de la agricultura, por lo que la TB hace parte de la historia de la humanidad y su estudio epidemiológico es el reflejo de diversas culturas^{1,3}. Hacia el año 1882 el microbiólogo alemán Robert Koch descubrió el bacilo de la TB, del cual ya se contaban descripciones detalladas desde el siglo XVII¹.

La tuberculosis extrapulmonar (TBE) es una enfermedad causada por el agente *Mycobacterium tuberculosis* (MT), que puede comprometer cualquier órgano del cuerpo humano, secundario a una diseminación de un foco pulmonar y la cual se facilita por estados de inmunosupresión, en especial en pacientes portadores de VIH^{4,5}, por lo que es conveniente a todo paciente con TB realizar cribado para este⁴. La prevalencia de TBE en pacientes con infección por VIH puede alcanzar cifras de hasta el 62%, mientras que solo el 20% de las manifestaciones extrapulmonares de MT se presentan en pacientes sin VIH⁵.

Las formas más comunes de TBE en pacientes inmunocompetentes son la pleural, la linfática y la de origen genitourinario; sin embargo, en pacientes con VIH las formas ganglionares son las más frecuentes⁶. En Colombia cerca de 18% de los casos de TB (2.385) registrados para 2015 correspondieron a formas extrapulmonares, siendo la pleural, la meníngea y la ganglionar las más altas, con el 36,2, el 18,4 y el 16,4%, y una alta incidencia de casos en tres zonas de Colombia (Antioquia, Bogotá y Barranquilla)⁷, lo cual podría reflejar un subdiagnóstico en el resto de regiones⁶⁻⁸.

El diagnóstico de formas de TBE no requiere seguimiento intrahospitalario⁴; sin embargo, exige una alta sospecha médica, un ejercicio diagnóstico y la toma de exámenes complementarios para confirmar el diagnóstico, todo esto en el contexto de una enfermedad paucibacilar y con múltiples manifestaciones clínicas^{6,8}, siendo la prueba de oro la toma de cultivos, los cuales, al demorar alrededor de 2 a 8 semanas, conlleva al uso de otras estrategias diagnósticas que permitan un tratamiento oportuno y evitar el retraso en su iniciación, lo cual impacta en la morbimortalidad^{5,6,8}.

El estudio histopatológico es una prueba diagnóstica de bajo rendimiento. Sin embargo, ante la sospecha clínica, la evidencia microscópica de granulomas y un contexto epidemiológico o imagenológico adecuados, los hallazgos pueden ser de gran ayuda para confirmar la TBE⁶. Hay que recordar que la presencia de granulomas se debe también a otras micobacterias no tuberculosas, hongos, sífilis y brucelosis, por lo que su interpretación exige estudio clínico soportado por técnicas moleculares o marcadores biológicos. En nuestro medio reviste especial importancia la determinación de adenosina desaminasa (ADA), pues permite el tratamiento oportuno de formas de TBE potencialmente fatales^{6,8,9}.

El tratamiento de la TBE es similar al esquema utilizado para TB pulmonar, en regímenes de 6 meses que incluyen en su esquema rifampicina, isoniazida, pirazinamida

y etambutol. Una excepción es la forma meníngea, por su pobre penetrancia, en la que la segunda fase se extiende a 7 meses^{2,6,9}. Así mismo, la aplicación de corticoide solo muestra beneficio en pacientes con TBE meníngea, impactando en su morbimortalidad⁹.

Se presenta a continuación la experiencia de 4 casos clínicos con sospecha de formas de TBE, evidenciando el ejercicio diagnóstico y la conducta del inicio del tratamiento anti-TBE.

Caso 1

Paciente masculino de 40 años de edad, natural de Candelaria (Valle), que ingresa al Hospital de San José por cuadro clínico que inició hace 2 meses y caracterizado por dolor abdominal mesogástrico, intermitente, de intensidad leve a moderada, asociado con mialgias, artralgiyas y deposiciones líquidas sin moco ni sangre, resolución de diarrea y dolor abdominal, con persistencia de picos febriles sobre los 39 °C, poliartalgias, diaforesis nocturna y pérdida de peso no intencionada (20 kg en 2 meses). El único antecedente fue hipertensión arterial controlada con enalapril. El examen físico evidenciaba disminución de ruidos cardiacos, adenomegalias cervicales y hepatoesplenomegalia.

Se hospitaliza con sospecha de síndrome febril, encontrando en exámenes de rutina anemia microcítica hipocrómica, proteinuria, hematuria y leucocituria con prolongación de tiempos de coagulación y placa de tórax con cardiomegalia; el perfil infeccioso mediante serología, procalcitonina, hemo, copro y urocultivos, baciloscopias, gota gruesa y antígenos infecciosos fueron negativos (hepatotrofos). Ante la persistencia de picos febriles y poliartalgias, se sospecha compromiso autoinmune versus patología neoplásica.

Se toma biopsia de adenomegalias (negativa para malignidad), anti-ADN fuertemente positivo e hipocomplementemia que, sumado a compromiso hematológico, articular y renal, se considera el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. Se inicia manejo con corticoides y antimaláricos. Durante la estancia hospitalaria el paciente presenta deterioro dado por disnea, ingurgitación yugular, signo de Kussmaul, y a la auscultación cardiopulmonar se detecta frote pericárdico, razón por la cual se decide la toma de un ecocardiograma transtorácico, que confirma derrame pericárdico de aproximadamente 700 cc. Ante la inducción con tres ciclos de metilprednisolona sin remisión para la serositis y la persistencia de picos febriles, se decide cubrimiento antibiótico de amplio espectro, sin mejoría clínica. Como plan de inducción al descartar de nuevo patología infecciosa, se inicia ciclofosfamida. Dado el aumento del derrame pericárdico y el riesgo de taponamiento cardiaco, se programó para ventana pericárdica y toma de biopsia.

En este punto se analiza el paciente que cursa con criterios de lupus eritematoso sistémico y que, a pesar del manejo con inmunomodulador y antimalárico, persiste con fiebre, sin clínica de proceso infeccioso en curso y con aumento progresivo del derrame pericárdico a pesar de los pulsos de corticoesteroides y cubrimiento con antibiótico de amplio espectro. Se considera la posibilidad de TB pericárdica como diagnóstico diferencial, por lo que se solicitan ADA, PCR y cultivo para

micobacterias, ZN de líquido pericárdico, además de citoquímico, y cultivo para microorganismos comunes.

Se procede a practicar ventana pericárdica con drenaje aproximado de 900 cc de un líquido seroso; se toman muestras y biopsia. Los resultados evidencian eritrocitos 850.000/mm³, leucocitos 8.900, neutrófilos 80%, linfocitos 20%, monocitos 4%, Gram sin presencia de bacterias, cultivos, ADA y PCR negativas. El reporte de la biopsia indica que no se observan microorganismos, granulomas ni malignidad. Se realizan coloraciones de ZN, PAS y Gomori, las cuales son negativas para parásitos y bacilos ácido-alcohol resistentes, razón por la cual se descarta cualquier proceso infeccioso a nivel del pericardio incluyendo la TBE, considerando el origen del derrame de tipo autoinmune. Por múltiple compromiso sistémico y resistencia a los corticoides se plantea terapia inmunosupresora con ciclofosfamida, con la cual el paciente responde en forma adecuada, mejora la sintomatología y no presenta nuevos picos febriles.

Tuberculosis pericárdica

Dentro de las manifestaciones extrapulmonares de la TB, menos del 10% se presentan a nivel del pericardio². Por lo general surge como diseminación de focos vecinos tales como ganglios linfáticos peribronquiales, foco óseo, pulmonar o, rara vez, durante la TB miliar¹⁰. En Colombia el porcentaje de casos es bajo, siendo menos del 2% de todos los casos de TBE⁷. Las manifestaciones clínicas pueden variar según el tiempo de evolución, y en muchas ocasiones se manifiesta de manera aguda o subaguda generando fiebre, dolor torácico, disnea y síntomas constitucionales, incluso signos de falla cardiaca derecha^{2,4}.

Dentro de los hallazgos al examen físico se pueden encontrar frote pericárdico, dolor torácico y ruidos cardiacos de baja intensidad^{4,10,11}. El abordaje diagnóstico comienza con la confirmación del derrame pericárdico en primer término con radiología convencional y más sensible por medio de ecocardiografía¹⁰. En países desarrollados la principal causa de derrame pericárdico son las infecciones virales; sin embargo, en los países en vías de desarrollo la sospecha de TBE debe estar siempre presente, en especial en pacientes con VIH. Hay que considerar siempre el riesgo de taponamiento cardiaco, cuyos signos clínicos incluyen taquicardia, ingurgitación yugular y pulso paradójico¹¹, con indicación de drenaje por técnicas abiertas de mayor rendimiento que la pericardiocentesis⁴.

El estudio del líquido pericárdico se caracteriza por encontrar de 15 a 50 ml, contener 3,1 ± 0,6 g/dl de proteínas totales, pH de 7,57 ± 0,11¹² y predominio de linfocitos. El cultivo presenta limitación al requerir tiempos prolongados para confirmar o descartar patología por MT, por lo que la determinación de ADA juega un papel importante dentro de las pruebas diagnósticas de TBE. En reportes el corte de ADA establecido es de 35 U/l, con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 74%¹¹. Sin embargo, en Colombia un ADA mayor a 96 U/l es el punto de corte ajustado para sospecha de compromiso pericárdico por micobacterias². Otras pruebas diagnósticas de ayuda son la PCR para micobacterias, con sensibilidad y especificidad alrededor del 80%¹³, y biopsia de

pericardio, la cual es el estándar de oro y marca el diagnóstico definitivo⁴.

Una vez establecido el diagnóstico, se inicia el manejo antituberculoso, que asegura curación en casi el 85-90%. En algunos pacientes en quienes se inicia tratamiento oportuno ocurre pericarditis constrictiva, por lo que necesitarán ser llevados a pericardiectomía^{10,11}.

Caso 2

Mujer de 65 años, residente en Bogotá, que ingresa al servicio de urgencias del Hospital de San José por cuadro de 20 días de evolución de episodios diarreicos sin moco ni sangre, 3 veces al día, que en los últimos 5 días se asocia con aumento del diámetro abdominal y dolor generalizado, insidioso, exacerbado con la ingesta de alimentos y que se alivia con episodios eméticos. Se autoformuló metronidazol 500 mg cada 8 h, sin mejoría. No había síntomas urinarios, fiebre ni síntomas respiratorios asociados. Notó pérdida de peso de 10 kg en los últimos 2 meses, sin diaforesis nocturna. Antecedente de artrosis en manejo con AINE y remplazo total de cadera derecha hace más de un año.

Al ingreso los signos vitales fueron FC: 92 lpm, FR: 22 rpm, PA: 106/71 mmHg, temperatura: 36 °C, sat: 90%, FiO₂: 0,21. Al examen físico, deshidratación grado II, ruidos cardiacos normales, respiratorios disminuidos en bases, discreta restricción de la excursión torácica, abdomen sin evidencia de circulación colateral, ruidos intestinales disminuidos en los 4 cuadrantes, percusión con zonas alternantes mate y timpánico, palpación dolorosa generalizada sin signos de irritación, onda ascítica positiva, sin palpar masas o megalias. Extremidades con edema grado III con fovea, neurológico sin déficit.

Paraclínicos: el cuadro hemático presenta leucocitosis, neutrofilia con cayaemia, anemia microcítica hipocrómica sin trombocitosis, funciones renal y hepática normales, no hay desbalance electrolítico ni presencia de hipoalbuminemia, con ecografía abdominal total que evidencia líquido libre, sin compromiso focal o difuso de órganos intraabdominales. Se hospitaliza para estudio de dolor abdominal asociado con ascitis y síntomas constitucionales que hacen sospechar proceso neoplásico de origen abdominal. Se solicitan tomografías contrastadas de cuello, tórax y abdomen, estudio de líquido peritoneal, ADA, Gram, cultivo y niveles de CA-125.

Se encuentran CA-125 aumentado en 256, antígeno carcinoembrionario negativo, Ca 19.9 negativo. TC de cuello sin lesiones de significancia y TC de tórax con derrame pleural bilateral sin otros hallazgos significativos. La TC de abdomen revela ascitis, lesión focal del segmento IV concordante con quiste, sin evidencia de otros hallazgos, en especial no hay masas en anexos. Líquido ascítico con glucosa < 20, leucocitos 139.500, PMN 88%, diferencial neutrofilico, GASA 1. Se indica manejo antibiótico de neutroascitis con ceftriaxona, posteriormente se cuenta con resultados de ADA en 263, hemocultivos y cultivo de líquido peritoneal negativo, considerando inicio de tratamiento tetraconjugado anti-TB por sospecha de TBE peritoneal. Se programa estudio con biopsia de peritoneo y exploración por cirugía general.

Se lleva la paciente a laparotomía exploratoria, que muestra peritonitis generalizada, y se realiza lavado y drenaje de

colección purulenta, sin evidencia de lesión focal primaria. Se toma de nuevo estudio citoquímico con glucosa <20, recuento de leucocitos de 100.500, diferencial con 61% de PMN, presencia de bacilos gramnegativos 1-5 por campo, baciloscopias de líquido ascítico negativo, PCR para micobacterias negativo, estudio patológico que no evidenció granulomas ni signos de malignidad en biopsias de peritoneo y epiplón, reacciones de Gram, ZN y Grocott negativas, por lo que se decide suspender tratamiento antituberculoso, completando con ceftriaxona. Se realiza colonoscopia, la cual es normal, y se considera que el cuadro clínico es secundario a peritonitis bacteriana espontánea. La paciente egresa de la institución con resolución del cuadro infeccioso y continúa en control ambulatorio con adecuada evolución médica.

Tuberculosis peritoneal

La tuberculosis peritoneal (TBP) es una enfermedad granulomatosa secundaria a la diseminación hematogena desde un foco pulmonar o la rotura de vasos linfáticos retroperitoneales y mesentéricos, por lesión en órganos vecinos como trompas de Falopio o contaminación directa en pacientes en diálisis peritoneal^{14,15}. Corresponde al 1-2% de los casos de TB a nivel mundial¹⁵. En Colombia, para el año 2015, de los 12.918 casos de TB reportados, el 18,4% correspondían a formas extrapulmonares, de los cuales el 3,7% (89) de los casos fueron TBP⁷, encontrando una prevalencia más alta que lo reportado a nivel mundial en países en desarrollo.

Las manifestaciones clínicas son variadas e inespecíficas¹⁴, encontrando como síntomas principales dolor abdominal (85%), fiebre (90%), pérdida de peso (80%), ascitis (68%), constipación (19%) y diarrea (8%)^{14,16}. Debe tenerse en cuenta que en todo paciente con dolor abdominal de etiología desconocida, ascitis y fiebre es necesario descartar un cuadro de TBP¹⁷. Se puede realizar una aproximación diagnóstica con baja especificidad mediante el análisis del líquido ascítico al encontrar un exudado con celularidad de predominio linfocítico (>60%), GASA <1,1 g/dl y bajas concentraciones de glucosa¹⁴, lo que aumenta la probabilidad post-test de presentar un cuadro de TBP, siendo necesario continuar con estudios microbiológicos, determinación de niveles de CA-125, ADA y técnicas moleculares para confirmar el diagnóstico e iniciar el tratamiento¹⁵.

En una revisión de casos, Arciniegas y Orjuela⁷ encontraron en Pereira 102 casos de TBE, de los cuales el 4,9% correspondieron a TBP, llegando al diagnóstico en 3 mediante biopsia de peritoneo, en uno con baciloscopia y otro más con cultivo. La edad promedio de presentación fue 28 años y los síntomas más frecuentes fueron dolor abdominal y fiebre, con una estancia hospitalaria promedio de 10 días⁸.

La ADA es una enzima que cataboliza las purinas para formar inosina y amoniaco, principalmente en linfocitos T, y su elevación refleja un aumento de la actividad linfocítica en respuesta a procesos infecciosos¹⁸, siendo la isoforma ADA2 la más específica para el diagnóstico de TB por su producción exclusiva por monocitos y macrófagos. En Colombia el punto de corte en líquido peritoneal según el laboratorio de micobacterias del Instituto Nacional de Salud es de 36 U/l^{2,18}, con una sensibilidad y especificidad del 100 y del 97%¹⁴. En el estudio de Valencia et al.¹⁸ se encontró que los cortes determinados para Colombia de ADA se correlaciona con un alto valor predictivo

negativo (100%); sin embargo, posee un bajo valor predictivo positivo, encontrando niveles altos de ADA en muestras de aspecto turbio, hemolizado o purulento, así como la técnica de almacenamiento puede aumentar de manera falsa los niveles de ADA y los procesos infecciosos intraabdominales¹⁸.

El CA-125 es una glucoproteína que se expresa en el epitelio celómico durante la vida fetal y sus niveles altos se correlacionan con infecciones por TB pulmonar y peritoneal, con descenso de los niveles de CA-125 al iniciar el tratamiento anti-TB¹⁵, sin embargo, no es una prueba estandarizada ni de valor diagnóstico en TBP; en el contexto de nuestro paciente, sus niveles altos requirieron descartar compromiso neoplásico por el servicio de ginecología y se planteó la posibilidad diagnóstica de TBP ante un ADA positivo que sumado a la presencia de ascitis y en un país como Colombia, con alta prevalencia de TB, es necesario plantearse tal diagnóstico¹⁹.

La confirmación del diagnóstico se logra con la toma de biopsias peritoneales; sin embargo, la característica paucibacilar de la TBP hace que la sensibilidad de la microscopia sea menor de 10%¹⁴, y los cultivos que confirman el diagnóstico y que ayudan a la determinación de patrones de resistencia requieren entre 4 y 6 semanas, lo que retrasa la intervención contra la TBP⁷, por lo que se han aplicado técnicas moleculares como la reacción en cadena de polimerasa con una baja sensibilidad (60-80%)¹⁴ pero con buena especificidad (≈90%), dependiendo de la técnica molecular que se aplique¹³.

El diagnóstico se debe iniciar bajo la sospecha de un caso de TBP y la confirmación en biopsia o cultivo de tejido, o bien pruebas sugestivas como citoquímico, ADA, criterios radiológicos o epidemiológicos que permitan el inicio precoz de tratamiento anti-TB², dado que el retraso en el inicio de la terapéutica puede incrementar la mortalidad, la cual alcanza rangos entre el 19 y el 35% de los pacientes, y si se asocia con cirrosis alcanza una mortalidad del 73%¹⁴.

Caso 3

Hombre en sexta década de la vida, natural y procedente de Bogotá, quien se desempeñaba como pulidor de piedra, ingresa al servicio de urgencias del Hospital de San José por cuadro de tos de 2 meses de evolución con expectoración hialina, asociada con pérdida de peso y diaforesis nocturna. En los últimos 3 días presentó exacerbación de la tos con picos febriles no cuantificados y dolor pleurítico derecho. No hay antecedentes de importancia.

A su ingreso presenta signos vitales FC: 82 lpm, Fr: 20 rpm, PA: 124/78 mmHg, temperatura: 38,9 °C, sat 90% ambiente. Al examen físico, en la base derecha hay ruidos respiratorios disminuidos, vibraciones vocales aumentadas con estertores asociados, sin otros hallazgos importantes, paraclínicos con cuadro hemático normal, sin cayaemia, gases arteriales con leve alcalemia respiratoria y placa de tórax que demostraba opacidad basal derecha, asociada con derrame pleural. Se hospitaliza con impresión diagnóstica de neumonía adquirida en la comunidad; sin embargo, por su condición de sintomático respiratorio en contexto de derrame pleural y la profesión del paciente, se solicitan estudios de extensión para evaluar compromiso de parénquima pulmonar e infección por micobacterias.

La TC de alta resolución de tórax evidencia múltiples adenomegalias, paratraqueales y parahiliares, derrame pleural derecho sin compromiso de parénquima pulmonar, por lo que se reorienta el diagnóstico hacia neumoconiosis por silicosis, debiendo descartarse el compromiso por TBE pleural versus neoplasia. Se solicitan baciloscopias seriadas de esputo, las cuales son negativas, prueba de VIH negativa, y se estudia derrame con evidencia de exudado linfocítico, así como Gram y cultivo para microorganismos anaerobios y aerobios negativos, reforzando la sospecha de TBE.

Ante el resultado negativo de ADA y alta sospecha de TBE pleural, se decide la toma de biopsia pleural, pero el día anterior al procedimiento se obtiene el resultado de la reacción en cadena de polimerasa para MT, la cual es positiva, por lo que, ante el paciente sintomático respiratorio que cursa con síntomas B en el contexto de exposición laboral a silicosis y sospecha de neumoconiosis, con derrame pleural linfocítico y prueba molecular positiva, se considera sustentar que el cuadro es compatible con TBE pleural e iniciar tratamiento. Se cancela la biopsia y se indica manejo anti-TB hasta resultado de cultivo, cumpliendo el seguimiento ambulatorio por parte de su EPS, recibiendo al final cultivo negativo y continuando estudios de forma ambulatoria para descartar patología neoplásica asociada.

Tuberculosis pleural

Representa en Colombia la primera causa de TBE, con 863 casos reportados en 2015⁷, lo cual también se repite en la serie de Arciniegas y Orjuela⁷, con 47 casos en la ciudad de Pereira en pacientes entre 6 y 75 años, la mayoría hombres (70,2%), con síntomas que iniciaron en el 80% de los casos en los últimos 30 días, evidenciando la evolución aguda de esta entidad asociada con síntomas como fiebre, tos, dolor pleurítico, pérdida de peso y disnea^{4,8}. Por lo regular el derrame pleural es unilateral en el 95% de los casos²⁰, y hasta en un 20% se puede asociar con una lesión en el parénquima pulmonar⁴. En las primeras fases del derrame pleural (2 semanas) se presenta una reacción inflamatoria mediada por neutrófilos⁴, después se instaura una respuesta de hipersensibilidad mediada por linfocitos T, los cuales en conjunto con macrófagos perpetúan la respuesta inflamatoria aumentando la permeabilidad capilar y alterando el drenaje linfático de la pleura²⁰.

El cuadro de TBE se debe sospechar en pacientes que presenten tos, fiebre y dolor pleurítico, hallazgos presentes en más del 70% de los casos²⁰ y en que la evolución clínica no es acorde con un proceso neumónico o neoplásico en curso, destacando la labor del clínico y la necesidad de una alta sospecha médica para guiar la terapéutica y las pruebas diagnósticas pertinentes^{6,8}.

Una aproximación al diagnóstico se logra con el estudio de ADA, que dependiendo del contexto y de los valores de corte presenta una sensibilidad y una especificidad variables: en derrames pleurales tipo exudado linfocítico un ADA positivo posee una sensibilidad del 90,7% con una especificidad del 97,7%²¹, el producto de metaanálisis el ADA presenta una sensibilidad del 92% con una especificidad del 90%, LR(+) de 9,03 y LR(-) de 0,1²². En Colombia el corte de ADA se ubica en dos rangos, descartando la probabilidad de TBE en cortes por debajo de 30U y confirmando el diagnóstico por encima de 60U²,

siendo un corte mayor de 40U significativo y, en países con alta incidencia de TBE, indicativo de tratamiento anti TB^{2,21}; en Colombia, los valores obtenidos por el Instituto Nacional de Salud por encima de 32U son compatibles con TB¹⁸.

Establecer el diagnóstico requiere la sumatoria de pruebas diagnósticas que eleven la probabilidad post-test y nos ayuden a configurar un diagnóstico y el inicio temprano del tratamiento anti-TB. Por lo general se requieren estudios histológicos y microbiológicos, que por separado ofrecen un bajo rendimiento^{4,20}, encontrando en menos del 10% Ziehl Neelsen positivos en líquido pleural²⁰ y cultivos positivos en menos del 40% de los casos⁴; en biopsia pleural (prueba de oro) la sensibilidad y la especificidad alcanzadas dependen de la técnica utilizada. Mediante biopsia con aguja la sensibilidad de la histología, el cultivo y la combinación de estos es del 66, del 48 y del 76%, respectivamente, mientras que la biopsia con toracoscopia, identificando anomalías macroscópicas, logra sensibilidades del 100, del 76 y del 100%²¹. Es de recalcar que cualquiera que sea la técnica, la identificación del bacilo ácido-alcohol resistente hace el diagnóstico.

Dentro de las técnicas moleculares señalaremos la de PCR, que varía según la técnica y el espécimen utilizado en sus rangos de sensibilidad y especificidad, así como el uso de uno o varios genes para identificación molecular de MT. Para nuestro caso, con disponibilidad de estudio de PCR en líquido pleural, la sensibilidad varía del 76 al 83%, con niveles de especificidad más concordantes, alcanzando el 94%¹³.

Caso 4

Mujer de 44 años que consultó por dolor abdominal generalizado, de intensidad baja, aunque con incrementos en su intensidad a través del tiempo, sin irradiación y asociado a plenitud gástrica con síntomas B de larga data, sin antecedentes médicos ni otros síntomas de importancia médica. Durante su estancia se evidencia ascitis y derrame pleural, con la toma de tomografía abdominal y punción de derrame pleural, mostrando imagen ovárica sugestiva de compromiso neoplásico y líquido pleural tipo exudado de predominio neutrofilico, ADA negativo y posteriores cultivos negativos para bacterias. La paciente se llevó a cirugía laparoscópica para realizar ooforectomía, pero en la exploración quirúrgica no se evidenció patología tumoral. Se tomaron biopsias peritoneales y de fimbrias que evidenciaron una reacción granulomatosa sin reporte de caseificación. Por mejoría de la sintomatología, se dio de alta con controles ambulatorios.

Transcurren 15 días y la paciente ingresa al Hospital de San José por cuadro clínico caracterizado por cefalea holocraneana de aparición progresiva, con intensidad máxima 8/10, asociada a pico febril aislado y cuantificado en 39,0°C que evoluciona rápido a somnolencia y posterior mutismo. La TC de cráneo y luego la resonancia magnética estuvieron dentro de límites normales; en neurología le realizan punción lumbar con estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) evidenciando hiperproteorraquia e hipogluorraquia, ADA negativo con Gram sin evidencia de bacterias, tomando la decisión, por el cuadro clínico y los antecedentes de granulomas, con índice de Thwaites mayor a 4, iniciar tratamiento con tetraconjugado

anti-TB, además de corticoterapia vía oral y valoración por el servicio de medicina interna.

Paciente con adecuada evolución médica con la instauración de tratamiento; se decide evaluar de nuevo con baciloscopias e imágenes de tórax, que no revelaron compromiso pulmonar ni derrame. Se solicitaron las preparaciones histológicas de la biopsia tomada en la primera hospitalización, para nuevo estudio institucional, donde se logró identificar en coloración de ZN bacilos ácido-alcohol resistentes, confirmando el diagnóstico de TBE peritoneal y meníngea. Al final, el estudio de PCR para MT es positivo en LCR. La paciente continúa con tratamiento farmacológico, con reversión total de la sintomatología abdominal y del sistema nervioso central.

Tuberculosis meníngea

La TB es una enfermedad epidemiológicamente arraigada a nuestro entorno. Colombia reporta anualmente más de 12.824 casos nuevos de TB en todas sus formas; dentro de ellas, el 80,4% corresponden a TB pulmonar y el 19,4%, a extrapulmonar²³. La incidencia asciende hasta 24,2 casos por 100.000 habitantes, dependiendo de la localización geográfica; las regiones más afectadas son Amazonas y Chocó, con cifras de 73,0 × 100.000 y 52,0 × 100.000 habitantes. La TB en todas sus formas es la cuarta causa de mortalidad por enfermedades transmisibles²⁴, y en Colombia la TBE representa la segunda forma más común, con el 18,4% de todos los casos reportados⁷.

La aparición de TB meníngea supone una de las complicaciones más graves de la TBE. El tiempo en el cual esta ocurre es variable, y puede ser ocasionada como activación de focos primarios o como complicaciones de TB primarias per se^{4,25}. La variabilidad de su presentación clínica fue descrita y clasificada según Gordon y Parson como se muestra a continuación²⁵:

Estadio 1: alerta y orientado, cambios de personalidad⁴.

Estadio 2 (2 a 3 semanas): somnolencia, confusión, tienden a aparecer signos de focalización⁴.

Estadio 3: estupor o coma²⁶.

Dentro de los diferentes hallazgos clínicos y paraclínicos de los pacientes que debutaron con compromiso meníngeo están: fiebre, hiponatremia, episodios convulsivos y alteración de pares craneales²⁷. Sin embargo, es necesario tener presente cuadros clínicos atípicos con rápida evolución de los síntomas y desarrollo de procesos demenciales⁴, por lo que es preciso tener una alta sospecha médica para intervenir a tiempo e iniciar tratamiento anti-TB sin esperar el resultado confirmatorio del laboratorio⁴; junto con la TB miliar, son las dos únicas formas de TBE en las que se indica tratamiento empírico según el criterio clínico^{4,8}. Un ejemplo se presenta en el estudio de Arciniegas y Orjuela⁷ en Pereira, donde 14 de los 19 casos de TB meníngea recibió tratamiento bajo criterio clínico.

Los hallazgos del LCR muestran linfocitosis inicial de predominio neutrofilico pero que luego vira a una respuesta linfocítica, típica de procesos por MT. Así mismo, se ve importante proteinorraquia con consumo de glucosa⁴; sin embargo, estos hallazgos son muy inespecíficos y solo en un contexto clínico adecuado sería indicativo del inicio del tratamiento anti-TB, siendo necesario en casos de baja sospecha médica pruebas adicionales como ADA, que en valores superiores a

los 9 U/l presenta una sensibilidad y especificidad mayor del 80%, siendo este el punto de corte para Colombia². Ahora, la infección por la micobacteria no es la única causa de elevación de ADA en el LCR; otras infecciones como la neurosífilis, citomegalovirus, criptococo y la misma meningitis bacteriana pueden dar falsos positivos²⁶, por lo que la interpretación está sujeta al juicio y experticia clínica.

Por último, el cultivo es una herramienta coste-efectiva aunque con algunas limitaciones, en especial en los tiempos de incubación. Por su carácter paucibacilar el estudio de ZN ofrece un bajo rendimiento⁹, por lo que existen técnicas moleculares disponibles como la PCR para micobacterias, la cual presenta una sensibilidad y especificidad variables, en general con sensibilidad que ronda el 70% y especificidad del 94%¹³. En cuanto a neuroimágenes, existen varios hallazgos sugestivos, como engrosamiento leptomeníngeo o aracnoiditis, colecciones (abscesos o tuberculomas), infarto cerebral e hidrocefalia²⁷, siendo el engrosamiento meníngeo el hallazgo más frecuente y que requiere de una resonancia magnética con realce de contraste para evidenciarlo.

Papel del Gene-Xpert en el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar

Es reconocido el problema de las limitaciones en el diagnóstico de la TB, consecuencia de pruebas anticuadas e inexactas²⁸, motivo por el cual han surgido pruebas moleculares más rápidas, fiables y que detectan resistencia antibiótica en pocos minutos, permitiendo decisiones clínicas más rápidas y fiables que impactan en la sobrevida de nuestros pacientes^{9,28}.

Las pruebas Gene-Xpert son ensayos moleculares en reacción de cadena de polimerasa en tiempo real que amplifican secuencias específicas de ácido nucleico, en el caso de Xpert MTB/RIF secuencias del gen *rpoB*, detectando simultáneamente la presencia de MT y la sensibilidad a rifampicina en tan solo 2 h^{28,29}. En el estudio publicado por Boehme et al.²⁹, de 2010, al evaluar 1.462 pacientes (341 de Perú) con sospecha de TB pulmonar se encontró una sensibilidad del 98,2% con baciloscopia positiva y del 72,5% con baciloscopia negativa, con una especificidad del 99,2% y una correlación para identificar paciente con resistencia a rifampicina del 97,6%, datos que se han replicado en distintos estudios, encontrando su utilidad en el diagnóstico de TB pulmonar asociado o no la presencia de VIH y que cuenta con el aval de la OMS para su uso³⁰.

Las ventajas metodológicas de la prueba Gene-Xpert en las que mantiene una buena sensibilidad en baciloscopias negativas, baja contaminación cruzada, mínimas medidas de bioseguridad para su manipulación y su realización por técnicos con bajo entrenamiento^{28,31}, hacen de estas pruebas una franca opción para el estudio de formas extrapulmonares de TB³¹. En un estudio de Vadwai et al.³¹ se comparó la utilidad en diagnóstico de Xpert MTB/RIF en pacientes con sospecha de TBE comparado con la presencia o no de baciloscopias positivas y el compuesto de estándar de referencia (estudio directo, cultivo, hallazgos clínicos, citología/histología, TC o RM según caso y seguimiento a 3 meses), encontrando sensibilidad del 61% para las baciloscopias (B) en pacientes con cultivos positivos y del 51% en pacientes con el estándar de referencia (ER), para Xpert MTB/RIF una sensibilidad del 81% versus ER(+); del

64% versus ER(+) con B(-) y del 96% para ER(+) y B(+), con una especificidad del 99,6% y con una correcta determinación de resistencia a rifampicina en el 94% de los casos confirmados, considerando por los previos hallazgos la utilidad de las pruebas Gene-Xpert en el diagnóstico de TBE.

Cuando se discrimina la capacidad diagnóstica de Xpert MTB/RIF, la sensibilidad varía del 86 al 100% en los especímenes de líquido sinovial, pericárdico y peritoneal, con una disminución en su sensibilidad (63 al 73%) cuando la muestra se toma por aspiración de aguja fina o la muestra es pus y una pobre sensibilidad en tejido linfático y líquido pleural (29%)³¹. Esto constituye una desventaja, ya que las principales formas de TBE en Colombia son de origen pleural y linfático, y conviene conocer su gran versatilidad y potencial uso cuando se sospeche de estas patologías. En Colombia, el reciente estudio de Peñata et al.³², de la ciudad de Medellín, evaluó el rendimiento del uso de la prueba de Xpert MTB/RIF en muestras de pacientes con sospecha de TBE, y al tomar como referencia el cultivo (Ogawa kudoh) la sensibilidad y la especificidad fueron del 94 y del 97%, respectivamente, encontrando buena correlación con las muestras de líquido pleural, así como en tejidos de pulmón y hueso, y solo disminuyendo la sensibilidad y la especificidad en los tejidos ganglionares (S: 75%; E: 66%).

Discusión

En Colombia se han documentado lesiones típicas de TB en cementerios prehispánicos con identificación de ADN de MT, por lo que esta antigua enfermedad ya se presentaba antes de la colonización española¹. Al inicio de la endemia de TB en Colombia se observaban dos patrones de infección, uno por *Mycobacterium bovis*, de predominio en áreas rurales y asociado con la ingesta de leche, en la cual predominaban las formas extrapulmonares, en especial los tubérculos abdominales; y una forma pulmonar, asociada con áreas urbanas y que involucran al MT, el cual con el paso del tiempo fue la forma predominante con la urbanización y el abandono paulatino de las áreas rurales³, así como el incremento acentuado de los casos de TB, en especial en Bogotá, por los registros del Hospital San Juan de Dios de la Universidad Nacional³³.

Para el siglo XX la TB era una enfermedad con expansión a nivel nacional, creando instituciones para la atención de estos pacientes (hospitales de Santa Clara y San Carlos en Bogotá), con incremento en políticas para la lucha contra la TB y la instauración del tratamiento ambulatorio supervisado de corta duración (DOTS), con lo cual disminuyó el número de pacientes hospitalizados por TB³³. Con esto se reconoce a la TB como una enfermedad muy ligada a las historias de Colombia, con una alta incidencia y carga económica por el impacto en pacientes en edad productiva laboral^{2,33}, por lo que la labor del médico internista es la identificación temprana de las distintas manifestaciones —para algunos la nueva gran simuladora después del auge de la sífilis⁸— para impactar en forma positiva la morbimortalidad.

En el presente reporte se discute como el ejercicio diagnóstico y la sospecha clínica con un uso racional de pruebas diagnósticas, teniendo en cuenta sus limitaciones, son útiles en el manejo adecuado de pacientes con patologías complejas, que llevó al inicio oportuno del tratamiento anti-TB, pero así

mismo a suspender este cuando se descartó la patología sospechada, o en casos puntuales el inicio y manutención de este por la confirmación de laboratorio que permitió el adecuado tratamiento anticipado de estos pacientes, disminuyendo la morbilidad asociada con la TBE. Se reconoce la necesidad de implementar y acercarnos a las nuevas pruebas moleculares rápidas y eficientes en pro del diagnóstico oportuno, rápido inicio del manejo terapéutico y control parcial de la epidemia de TB.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Idrovo AJ. Raíces históricas, sociales y epidemiológicas de la tuberculosis en Bogotá, Colombia. *Biomedica*. 2004;24:356-65.
2. Ministerio de la Protección Social, Programa de Apoyo a la Reforma de Salud - PARS, Universidad Nacional de Colombia. Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública. Guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. Bogotá: Editorial Scripto; 2007, pp. 27-93.
3. Idrovo AJ. Notas sobre el inicio de la epidemia de tuberculosis pulmonar en Bogotá (1870-1920). *Biomedica*. 2001;21:216-23.
4. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: An overview. *Am Fam Physician*. 2005;72:1761-8.
5. Fanning A. Tuberculosis: Extrapulmonary disease. *CMAJ*. 1999;160:1597-603.
6. Instituto Nacional de Salud. Semana epidemiológica. *Boletín epidemiológico semanal*. 2015;52:1-72.
7. Arciniegas W, Orjuela DL. Tuberculosis extrapulmonar: revisión de 102 casos en el Hospital Universitario San Jorge de Pereira, 2000-2004. *Biomedica*. 2006;26:71-80.
8. Fuentes ZM, Caminero JA. Controversias en el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:194-201.
9. Lee JY. Diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2015;78:47-55.
10. Sida-Díaz J, Nuñez-Fragoso JC, Martínez-Burciaga J, Valles-Guerrero A, Deras-Cabral ST, Flores-Ramos MA, et al. Pericarditis tuberculosa. Informe de un caso y revisión de la literatura. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011;49:75-8.
11. Hutchin P, Nino HV, Suberman R. Electrolyte and acid-base composition of pericardial fluid in man. *Arch Surg*. 1971;102:28-30.

12. Kyriakakis CG, Mayosi BM, de Vries E, Isaacs A, Doubell AF. An approach to the patient with suspected pericardial disease. *S Afr Med J*. 2016;106:151-5.
13. Guirat A, Koubaa M, Mzali R, Abid B, Ellouz S, Affes N, et al. Peritoneal tuberculosis. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology* 2011. 2011;35:60-9.
14. Gómez-Aldana AJ. Tuberculosis peritoneal con niveles elevados de CA 125. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*. 2013;61:311-4.
15. Tortorelli AP, Rosa F, Papa V, Alfieri S, Pacelli F, Doglietto GB. Peritoneal tuberculosis. *Surgery*. 2012;151:488-9.
16. Salas O, Cusidó M, Pascual MA, Grasesa PJ, Fábregas R. Tuberculosis peritoneal. Descripción de un caso. *Prog Obstet Ginecol*. 2002;45:408-14.
17. Valencia Molina MC, Soto Velásquez M, Estrada Mesa S. Estandarización de la técnica adenosin deaminasa, un aspecto crítico en la ayuda diagnóstica para tuberculosis. *Medicina y Laboratorio*. 2006;12:1-11.
18. Solier Insuasty J, Bolívar A, Calvo LS, Roberto SL. Tuberculosis peritoneal simulando cáncer de ovario. *Acta Med Colomb*. 2014;39:383-7.
19. Mehta PK, Raj A, Singh N, Khuller GK. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by PCR. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;66:20-36.
20. Porcel JM. Tuberculous pleural effusion. *Lung*. 2009;187:263-70.
21. McGrath EE, Anderson PB. Diagnostic tests for tuberculous pleural effusion. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:1187-93.
22. 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.
23. Instituto Nacional de Salud. Ministerio de Salud y Protección Social. Protocolo de vigilancia en salud pública. Tuberculosis. Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2016. p. 38.
24. Ministerio de la Protección Social. Instituto Nacional de Salud. Organización Panamericana de Salud. Plan Estratégico Colombia libre de tuberculosis 2010-2015 para la expansión y fortalecimiento de la estrategia alto a la TB. Colombia: Ministerio de la Protección Social; 2009. p. 60.
25. Gordon A, Parsons M. The place of corticosteroids in the management of tuberculous meningitis. *Br J Hosp Med*. 1972;7:651-5.
26. Asociación Colombiana de Neurología. Guía neurológica 1. Infecciones del sistema nervioso central: meningitis y encefalitis. Colombia: Asociación Colombiana de Neurología. p. 172-88.
27. Lasso BM. Meningitis tuberculosa: claves para su diagnóstico y propuestas terapéuticas. *Rev Chil Infectol*. 2011;28:238-47.
28. Small PM, Pai M. Tuberculosis diagnosis time for a game change. *N Engl J Med*. 2010;363:1070-1.
29. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*. 2010;363:1005-15.
30. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cocharane Database Syst Rev*. 2014 Jan 21.
31. Vadwai V, Boehme CC, Nabeta P, Shetty A, Alland D, Rodriguez C. Xpert MTB/RIF: A new pillar in diagnosis of extrapulmonary tuberculosis? *J Clin Microbiol*. 2011;49:2540-5.
32. Peñata A, Salazar R, Castaño T, Bustamante J, Ospina S. Diagnóstico molecular de tuberculosis extrapulmonar y sensibilidad a rifampicina con un método automatizado en tiempo real. *Biomedica*. 2016;36:78-89.
33. Ordóñez Sánchez SA, López Osma FA. Tuberculosis en Colombia, de la historia al entendimiento de la enfermedad. *Med UNAB*. 2013;16:127-42.