

ACTUALIZACION EN TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR.

David Moreno Pérez, Francisco Jesús García Martín, Marta Cruz Cañete, Antonio Jurado Ortiz.
Unidad de Infectología Pediátrica e Inmunodeficiencias. Hosp Materno-Infantil Carlos Haya,
Málaga.

1. Introducción.

La existencia de un tratamiento eficaz no ha evitado que la tuberculosis (TBC) siga representando uno de los mayores problemas sanitarios en el mundo, siendo responsable de 8 millones de casos nuevos de enfermedad y 2 millones de muertes cada año, según datos de la OMS. En los últimos años, se ha observado un incremento de la tuberculosis en los países en vías de desarrollo debido a la pobreza, la falta de recursos sanitarios y al ascenso progresivo de la infección por VIH como cofactor. Asimismo, la existencia de cepas multirresistentes ha aumentado la falta de control de esta enfermedad. A esta situación se ha ido añadiendo un resurgimiento de la tuberculosis en los países desarrollados, debido a la mayor movilidad de la población por intereses económicos, turísticos o humanitarios.

Paralelamente a esto, se ha observado un incremento en el diagnóstico de casos de tuberculosis extrapulmonar en adultos debido a diversos factores, como la creación y el perfeccionamiento de diversas técnicas diagnósticas y el incremento de personas susceptibles, como inmunodeprimidos, sobre todo infectados por VIH, e inmigrantes de zonas con alta incidencia. En niños, asistimos a una incidencia decreciente en países desarrollados, aunque podría estar rebrotando por la inmigración. La forma más grave de TBC sigue siendo la meningitis tuberculosa (MT), enfermedad de diagnóstico difícil y tardío, con una alta morbimortalidad a pesar de tratamiento específico.

2. Manifestaciones clínicas y pruebas diagnósticas.

2.1. Diseminación linfohematógena.

Se produce en todas las infecciones por *M tuberculosis*, ya sean sintomáticas o no. La expresión clínica de esta diseminación depende fundamentalmente de la respuesta inmunitaria del huésped, lo que hace que sean los niños pequeños y los inmunodeprimidos los más frecuentemente afectados. Los síntomas suelen aparecer a los meses o años de la infección inicial: fiebre prolongada, fallo de medro, hepatoesplenomegalia, adenitis, lesiones cutáneas papulonecroticas (tuberculides), tubérculos coroides y afectación pulmonar difusa. Puede aparecer meningitis o peritonitis en el 20-40 %, siendo obligada la punción lumbar en todos ellos. El término de TBC miliar consiste en la afectación de dos o más órganos.

Hasta en un 30 % de casos, la prueba de Mantoux puede ser negativa. *M tuberculosis* suele aislarse en sangre y orina, pero no en jugo gástrico.

2.2. Linfadenitis tuberculosa.

La afectación de los ganglios superficiales es la manifestación extrapulmonar más frecuente de la TBC en la infancia (60-70 %). La escrófula suele aparecer en la zona supraclavicular, cervical anterior o submandibular, y suelen ser adenitis firmes, adheridas a planos profundos, con tendencia a la fistulización. Puede acompañarse de fiebre y síntomas generales. El Mantoux suele ser positivo. En un 30-70 % de casos hay afectación pulmonar en la radiografía de tórax, habitualmente sin síntomas. Suele requerir la extirpación quirúrgica. El diagnóstico diferencial hay que realizarlo fundamentalmente con la adenitis por micobacterias ambientales, donde no hay afección pulmonar y el Mantoux suele ser negativo o positivo débil.

2.3. TBC del sistema nervioso central.

Es la complicación más seria de la TBC, llevando sin tratamiento al fallecimiento. Puede presentarse como meningitis o como tuberculomas (intracerebrales o intramedulares).

La combinación de vasculitis, infartos, edema cerebral, e hidrocefalia, puede llevar hacia una clínica de aparición subaguda o rápidamente progresiva, siendo esto último más frecuente en niños más pequeños

2.3.1. Meningitis TBC.

Es una de las formas de TBC más graves en el niño, con un 20- 60 % de mortalidad y 10-35 % de secuelas entre los supervivientes según las series. Aparece en el 0.5 % de todas los casos de primoinfección TBC en niños. La edad más frecuente de aparición es de 6 meses a 4 años.

Normalmente, las manifestaciones clínicas se suceden a lo largo de las semanas, pudiendo diferenciarse tres estadios clínicos, definidos principalmente por el nivel de consciencia.

El retraso diagnóstico es frecuente, agravando la clínica de presentación y aumentando las secuelas y la mortalidad. El inicio precoz del tratamiento es crucial para el pronóstico. Así, ante todo niño con meningitis junto a hidrocefalia o alteración de pares craneales, sin otra causa aparente, se debe iniciar tratamiento específico. La reacción de Mantoux es positiva únicamente en el 40 %. La radiografía de tórax es normal hasta en un 50 %, sobre todo en menores de 2-3 años, pudiendo ayudar al diagnóstico la realización de una TC torácica en estos casos. En el LCR suele haber de 10 a 500 cels/mm³, con predominio linfocitario, aunque inicialmente puede ser de PMN. La glucosa puede estar disminuida, sobre todo en fases avanzadas. La hiperproteinorraquia es un dato característico, habitualmente superior a 4 gr/dl.

Es recomendable realizar en todos los casos una TC o RMN, dada la gran incidencia de hidrocefalia comunicante en un 70-80 %, signos de edema cerebral o isquemia focal.

El diagnóstico definitivo con el aislamiento de *M tuberculosis* en el SNC no siempre es posible. Cuando se obtienen 10 mL de LCR, la baciloscopia y el cultivo son positivos en el 30% y 70% respectivamente.

2.3.2. Tuberculomas.

Suele aparecer en niños menores de 10 años. Suelen ser lesiones únicas a nivel infratentorial. La sintomatología suele consistir en fiebre, cefalea y convulsiones. El Mantoux suele ser positivo, y la radiografía de tórax normal. La TC con contraste y la RNM tienen una sensibilidad similar, aunque ésta última es superior y más precoz para la mejor visualización de tuberculomas infratentoriales e intramedulares.

Un fenómeno paradójico bien descrito es la aparición de tuberculomas durante el tratamiento de la MT, siendo un hallazgo ocasional o secundario a aparición de clínica neurológica. Probablemente es una reacción inmune, respondiendo bien a corticoides.

2.4. Afectación cardiaca.

La pericarditis es la forma más frecuente, pudiendo aparecer en el 1 % de todas las TBC en la infancia. En un 10-20 % de casos evoluciona hacia una pericarditis constrictiva. La detección de BAAR en el líquido pericárdico suele ser negativa, y el cultivo es positivo en 30-70 % de casos. El Mantoux es negativo hasta en 25 %.

2.5. Afectación osteo-articular.

Ocurre como consecuencia de la diseminación linfohematógena o la extensión local. La afectación normalmente se inicia en la metáfisis ósea. La columna vertebral, sobre todo dorsal baja y lumbar, constituye la afectación ósea más frecuente, clásicamente llamada “mal de Pott”, que puede originar espondilitis, destrucción vertebral, afectación discal. En niños las manifestaciones clínicas más frecuentes son la fiebre baja, irritabilidad, inquietud, dolor de espalda, contractura muscular paravertebral, alteración en la marcha o rehusos de la misma, y en casos avanzados incluso cifosis. Por otro lado, la extensión local puede ocasionar abscesos a nivel paraespinal, retrofaríngeo o en psoas. A la afectación vertebral, le siguen las grandes articulaciones, como rodilla, cadera, codo y tobillo. Una forma peculiar de TBC ósea en

lactantes es la dactilitis. El Mantoux es positivo en 80-90 % de casos. El cultivo del líquido articular o de la biopsia de hueso suele ser positivo.

2.6. Afectación abdominal y gastrointestinal.

La afectación del aparato digestivo puede deberse a leche contaminada y es excepcional en países desarrollados. En nuestro medio es más frecuente por diseminación linfohematógena o por ingestión de bacilos de origen pulmonar. La localización más frecuente es el yeyuno y el ileon, pudiendo producir fiebre prolongada, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal y pérdida de peso. La adenitis mesentérica suele complicar la situación, y ocasionalmente aparece peritonitis y ascitis. El Mantoux suele ser positivo. Para el diagnóstico definitivo debe aislarse *M tuberculosis* en líquido peritoneal o biopsia de tejidos afectos.

2.7. Afectación genitourinaria.

La TBC renal es rara en niños, dado el largo periodo de incubación, normalmente de años. Inicialmente no suele dar síntomas, pero suele acabar produciendo disuria, dolor abdominal y/o lumbar, hematuria y leucocituria. La aparición de estenosis ureteral e hidronefrosis son las complicaciones más frecuentes. La prueba de Mantoux suele ser positiva y *M tuberculosis* se aísla en orina en 80-90 % de casos. La afectación del aparato genital (endometritis, tubaritis, ooforitis; epididimitis, orquitis) es rara antes de la adolescencia.

3. Novedades en el diagnóstico de la TBC extrapulmonar.

El crecimiento de *M tuberculosis* en el cultivo de Lowenstein-Jensen es muy lento. Para ello se han diseñado nuevos sistemas, como el BACTEC 460TB radiométrico, que aunque se sigue utilizando en muchos laboratorios, sobre todo en EEUU, la utilización de isótopos radioactivos limita su uso. Por otro lado, la combinación del cultivo de Lowenstein con un medio líquido ha supuesto una revolución, ya que acelera el crecimiento de la micobacteria.

En el caso de la MT, en el LCR tanto la tinción de Ziehl-Nielsen como el cultivo tienen una baja sensibilidad: 10-20 % y < 50% respectivamente. Esto, junto a las dificultades clínicas y analíticas iniciales, hace que el diagnóstico precoz sea complicado. En este contexto, han surgido las técnicas de amplificación de ácido nucleicos, siendo la PCR a partir de muestras clínicas la más prometedora. Se pueden obtener resultados en 3-6 horas. Inicialmente se trataban de técnicas "caseras" con sensibilidad y especificidad muy variables. Posteriormente, se han comercializado diversas técnicas para muestras respiratorias, aprobadas por la FDA, con una sensibilidad superior al 90% cuando en la muestra de un paciente bacilífero se observaron BAAR. Cuando la tinción es negativa la sensibilidad se reduce al 60-70 %, siendo E-MTD® (GenProbe, San Diego, CA) la que mejores resultados ha ofrecido, con una sensibilidad del 75 %. La especificidad en todos ellos es del 99 %. La principal limitación es el alto coste, la inexistencia de kits comercializados para muestras de origen no respiratorio así como la existencia de estudios en niños. Las técnicas caseras de PCR para *M tuberculosis* en muestras no respiratorias como LCR tienen una alta especificidad, pero se observa una gran variabilidad en cuanto a la sensibilidad. Esto hace que con una PCR negativa a *M tuberculosis* en LCR no se pueda descartar la posibilidad de MT, no debiéndose tomar como dato aislado para la suspensión del tratamiento. La decisión de la discontinuación de la terapia en estos casos debería estar basada finalmente en el resultado del cultivo del LCR, o en su defecto en la alta sospecha clínica-epidemiológica.

Existen estudios sobre detección de ac anti-*M tuberculosis* en LCR, con una sensibilidad del 65-85 %, que podrían ser de ayuda junto al resto de pruebas complementarias. Parece que sólo es positiva en casos de TBC activa, pero no está clara su interpretación en zonas de alta endemicidad, donde los anticuerpos podrían atravesar con facilidad la barrera hematoencefálica en cualquier meningitis bacteriana.

4. Tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar.

En general, la TBC extrapulmonar en niños puede tratarse con los mismos regímenes que la TBC pulmonar, excepto ciertas formas, como la MT, que precisan algunas

consideraciones especiales. Las pautas comentadas a continuación son las recomendadas en caso de no existir resistencia a isoniacida y/o rifampicina, situación muy poco frecuente en menores de 15 años (<7%), observándose sobre todo en población procedente de Africa subsahariana o India.

4.1. Meningitis tuberculosa.

No hay ensayos clínicos en niños para el tratamiento de la MT debido a su seriedad y baja incidencia. El consenso actual es que debe incluir **cuatro fármacos**: isoniacida (10-15 mg/kg/día oral o iv, máx 300 mg/día; recomendable asociar piridoxina, sobre todo si malnutrición) y rifampicina (10-20 mg/kg/día oral o iv, máx 600 mg/día) durante todo el tratamiento; pirazinamida (30-40 mg/kg/día oral, máx 2 gr/d) durante los 2 primeros meses; y como cuarto fármaco durante los 1-2 primeros meses: etambutol (15-30 mg/kg/día oral, máx 2,5 gr/d) o estreptomina (30 mg/kg/día im, máx 1 gr/d). Estos dos últimos fármacos atraviesan con dificultad la barrera hematoencefálica, mejorando durante la inflamación de las meninges. La OMS recomienda estreptomina im durante un mes. Otros organismos oficiales (CDC, American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America) recomiendan etambutol. Otras alternativas son la etionamida (que alcanza una aceptable concentración en LCR, sobre todo a 20 mg/kg/día), la capreomicina y las fluorquinolonas. Se deben realizar análisis periódicos del LCR, con especial atención a la proteinorraquia, para evaluar la respuesta inicial al tratamiento.

El consenso general a cerca de la duración recomendable del tratamiento de la MT es de 12 meses, aceptando una duración mínima de 9 meses. La OMS acepta un mínimo de 6 meses si se utiliza un régimen que incluya isoniacida y rifampicina. Algunos autores opinan que un tratamiento durante 6 a 9 meses en el que se incluya rifampicina durante todo el tiempo, así como pirazinamida y un cuarto fármaco (estreptomina u otro aminoglucósido, etionamida) en la fase inicial, sería suficiente.

Otra cuestión crucial para el pronóstico es la detección precoz de hidrocefalia, así como la colocación precoz de un **drenaje ventricular externo**. Muchos de estos pacientes acaban precisando una válvula de derivación ventrículo-peritoneal.

El papel de los **corticoides** en la MT ha sido un gran tema de debate. No hay ensayos prospectivos, controlados, randomizados, con un número amplio de niños y en los que se emplee un régimen que incluya rifampicina, en los que se evalúe su efecto. En un reciente meta-análisis, en el que se incluían dos conocidos estudios realizados en niños (Girgis et al, 1991; Shoeman et al, 1997), se observó un discreto efecto protector de los corticoides sobre la mortalidad y sobre las secuelas neurológicas a largo plazo. En el estudio de Girgis et al, el beneficio mayor se obtuvo en los pacientes en estadio II (letargia) en el momento de presentación, con una mortalidad menor en el grupo tratado con corticoides: 4/27 (15 %) vs 14/35 (40%), $p < 0.02$. Para los pacientes en estadio III (coma) no se apreciaron diferencias en la supervivencia. Así pues, basados en los datos disponibles, el tratamiento adyuvante con corticoides podría ser beneficioso en la MT, particularmente en aquellos con alteración del nivel de consciencia, siendo recomendado por la mayoría de organismos oficiales y expertos. Clásicamente, se ha utilizado prednisona a 1-2 mg/kg/día. Actualmente, el corticoide más recomendado y utilizado es la **dexametasona**, normalmente por vía intravenosa. Las dosis recomendadas son: 0.15 mg/kg/6 hs (máximo 8 mg/día en <25 kg; 12 mg/día en >25 kg). Estas dosis deben mantenerse durante 3 semanas, con pauta de retirada paulatina posterior durante otras 3 semanas (con dexametasona o prednisona oral). No hay estudios en niños inmunodeprimidos, como los infectados por VIH, por lo que no hay recomendaciones en la actualidad a este efecto.

4.2. Otras formas de tuberculosis extrapulmonar.

Las recomendaciones actuales están basadas en ensayos en adultos, que aportan buenos resultados con el tratamiento standard de 3 fármacos durante 6 meses como el empleado en la TBC pulmonar, si no hay resistencias. Algunos estudios en niños sobre TBC pulmonar en los que se introdujeron casos de TBC ganglionar y diseminada tratados con 3 fármacos durante 6 meses, la evolución fue favorable. Algunos organismos (CDC de Atlanta) apoyan el régimen de

6 meses para TBC diseminada en niños, mientras que otros apoyan los de 9 meses (AAP). Para la TBC con afectación pericárdica, genitourinaria, abdominal o peritoneal no parece haber dudas, y el régimen de 6 meses parece suficiente para todos. Sin embargo, otras formas como la TBC osteoarticular, sobre todo aquellas que requieren tratamiento quirúrgico, deberían tratarse durante 9-12 meses según algunas recomendaciones oficiales (AAP).

En cuanto al tratamiento corticoideo, existe un meta-análisis reciente que concluye que podría ser beneficioso en el derrame pericárdico por *M tuberculosis*. No existe evidencia para su recomendación en el derrame pleural, y es muy discutido su beneficio en la peritonitis y en la estenosis ureteral.

5. Prevención.

El control de la TBC se basa fundamentalmente en el diagnóstico precoz, el tratamiento correcto y el seguimiento de los casos hasta su curación, y su prevención se basa en la vacunación con el bacilo de Calmette y Guérin (BCG) y en el tratamiento de la infección tuberculosa latente o probable.

La vacuna BCG no impide la infección por *M tuberculosis* ni la reactivación de una infección pulmonar latente, pero ayuda a limitar y retrasar la multiplicación de los bacilos en el foco de infección primario y previniendo la diseminación hematogena y las formas clínicas más graves. En recién nacidos e individuos de otras edades sin infección micobacteriana previa, el BCG induce una protección de alrededor del 80 % frente a la TBC diseminada y la MT. Su eficacia es muy limitada o nula frente a las formas pulmonares y a las reactivaciones/reinfecciones.

En **países con alta incidencia de tuberculosis** (RAI $\geq 1\%$), se recomienda una dosis de vacuna BCG sistemáticamente a todos los recién nacidos y niños. Actualmente es obligatoria en 64 países, está recomendada en otros 123 y se halla incluida en Programa Ampliado de Vacunación de la OMS desde 1974. La revacunación no está indicada al ser ineficaz. Recibirán también la vacuna los niños VIH positivos asintomáticos, ya que los efectos adversos de la BCG son extremadamente infrecuentes (OMS). En los **países con baja carga de tuberculosis** (RAI $\leq 0.3\%$), la vacunación sistemáticamente no está indicada, y es discutible la vacunación de neonatos y lactantes de grupos de población en los que el riesgo de infectarse sea $\geq 1\%$. Los **países en situación intermedia** (RAI 0.3-1 %), sería recomendable la vacunación en grupos de riesgo.

En España, sólo el País Vasco la mantiene en su calendario vacunal para su aplicación a recién nacidos. Tras unos años de seguimiento y análisis, la suspensión de la BCG en el resto de CCAA, no ha repercutido de forma negativa; en cambio, permite mejorar el estudio de los contactos, reduciendo los errores en la interpretación del Mantoux a aquellas personas expuestas a una fuente de contagio, procediendo a quimioprofilaxis o tratamiento si procede. Por tanto, no estaría indicada la vacunación sistemática con BCG en nuestro medio, ni siquiera a personas de riesgo.