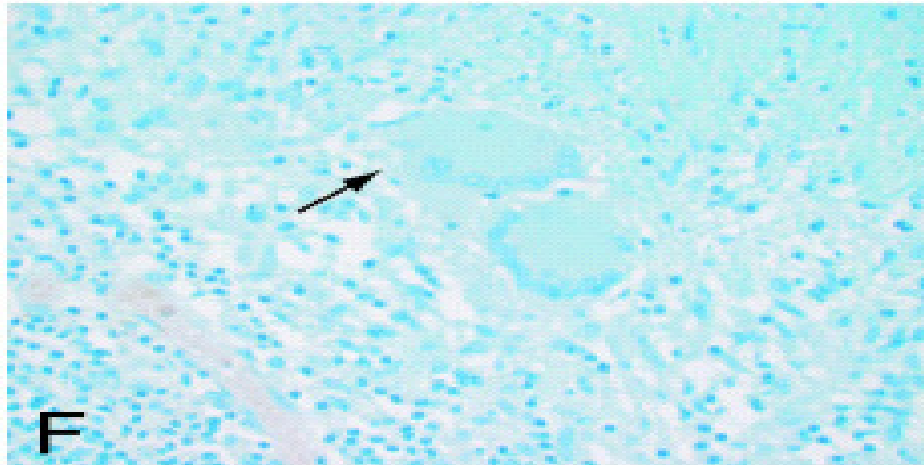
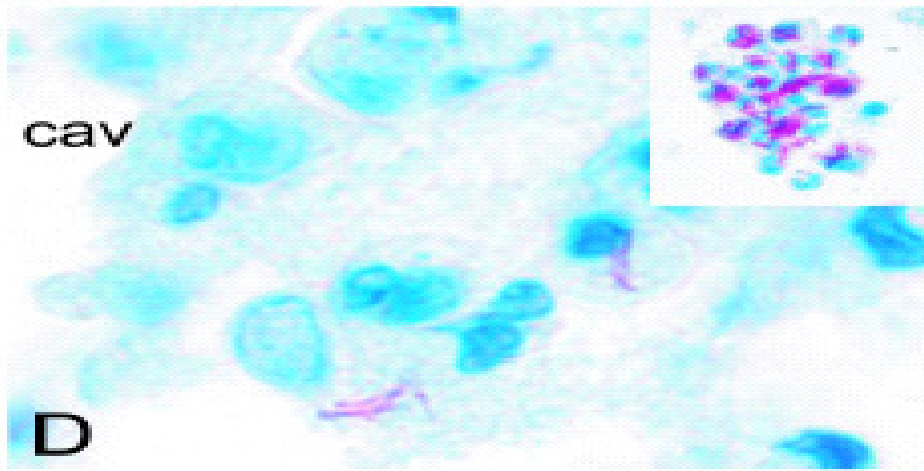
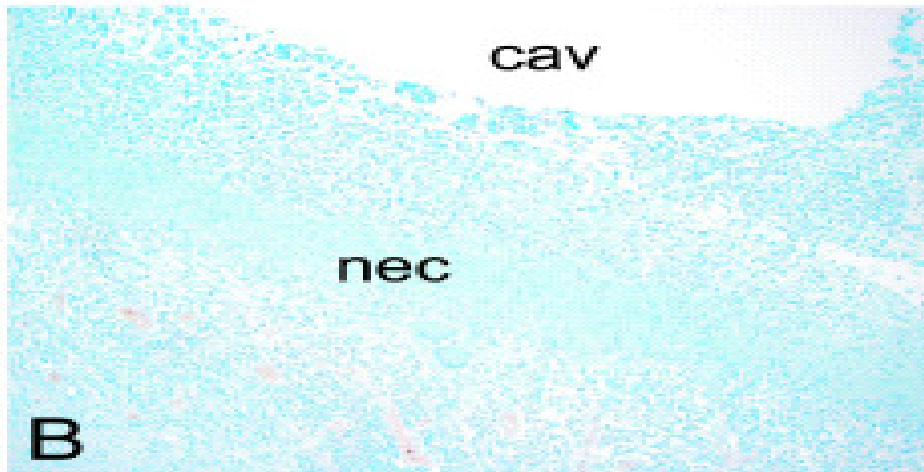


Tuberculosis extrapulmonar

JA Martínez

**Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Clínic
Barcelona**



Macrófagos con abundantes BK intracelulares, ausencia de linfocitos ($\approx 10^8$ UFC/mL)

Kaplan G. Infect Immun 2003;71:7099

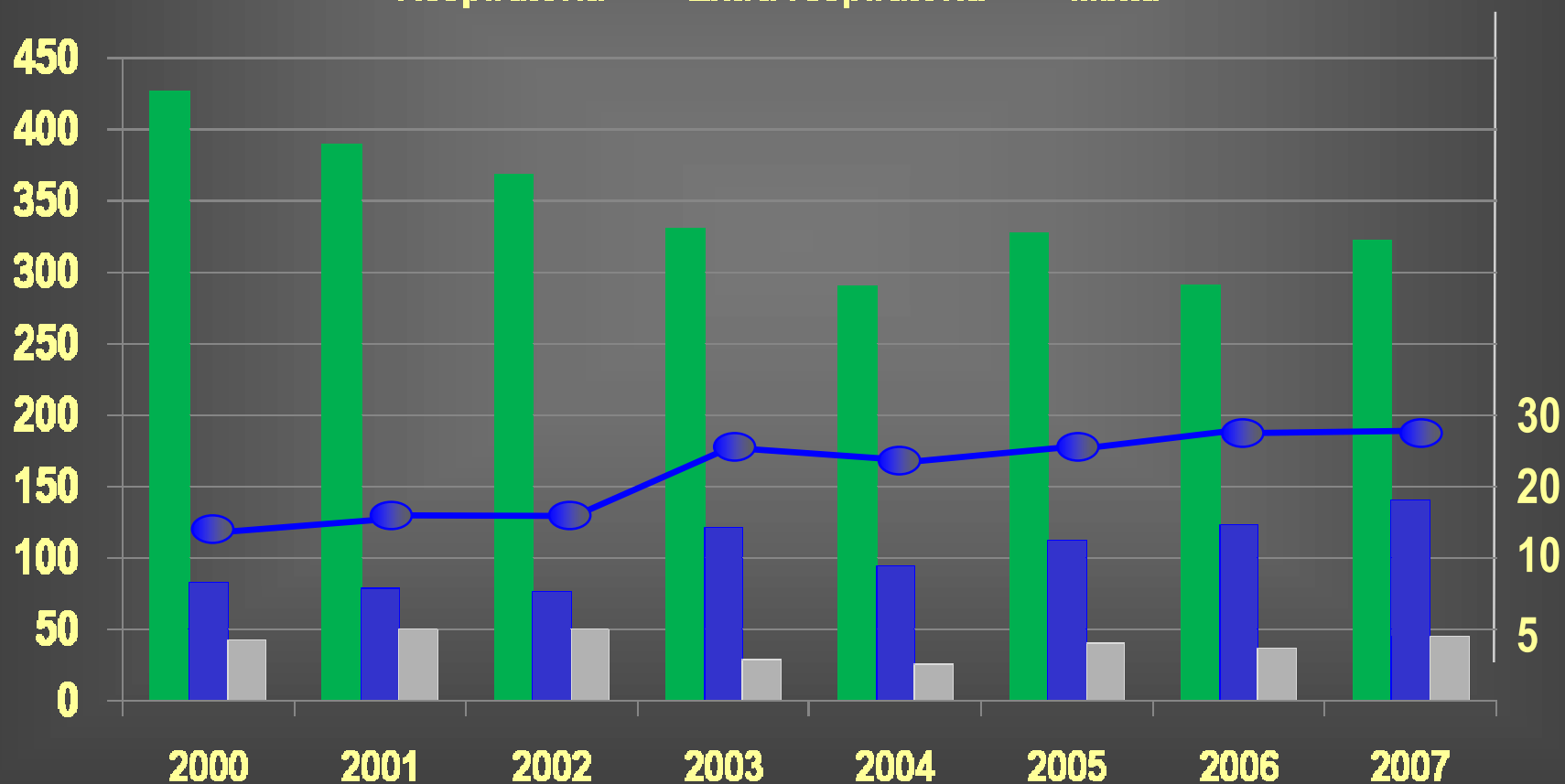
Granulomas con escasos BK ($< 10^5$ UFC/mL)

Evolución de la tuberculosis respiratoria y extra-respiratoria en Barcelona

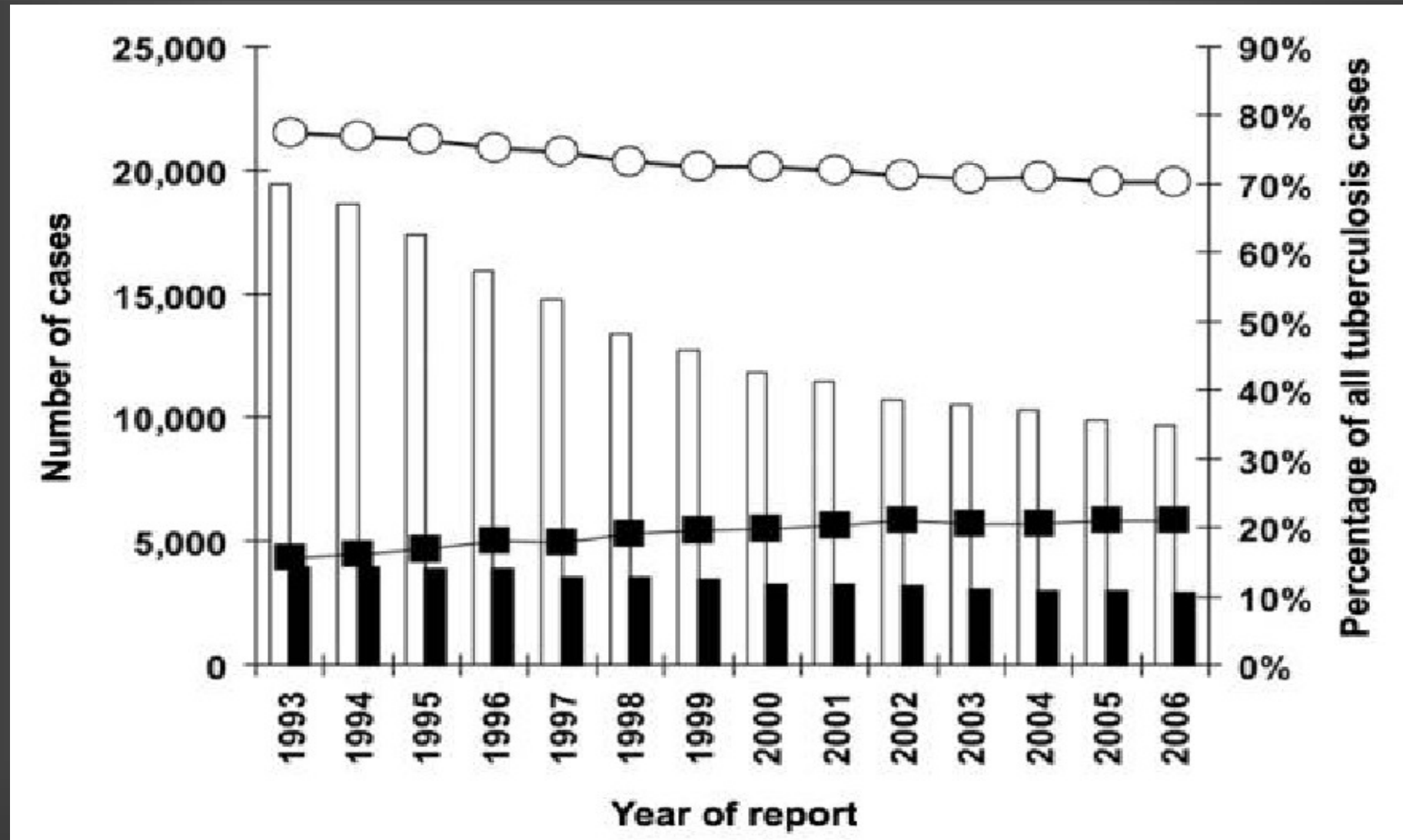
Número de casos

■ Respiratoria ■ Extra-respiratoria ■ Mixta

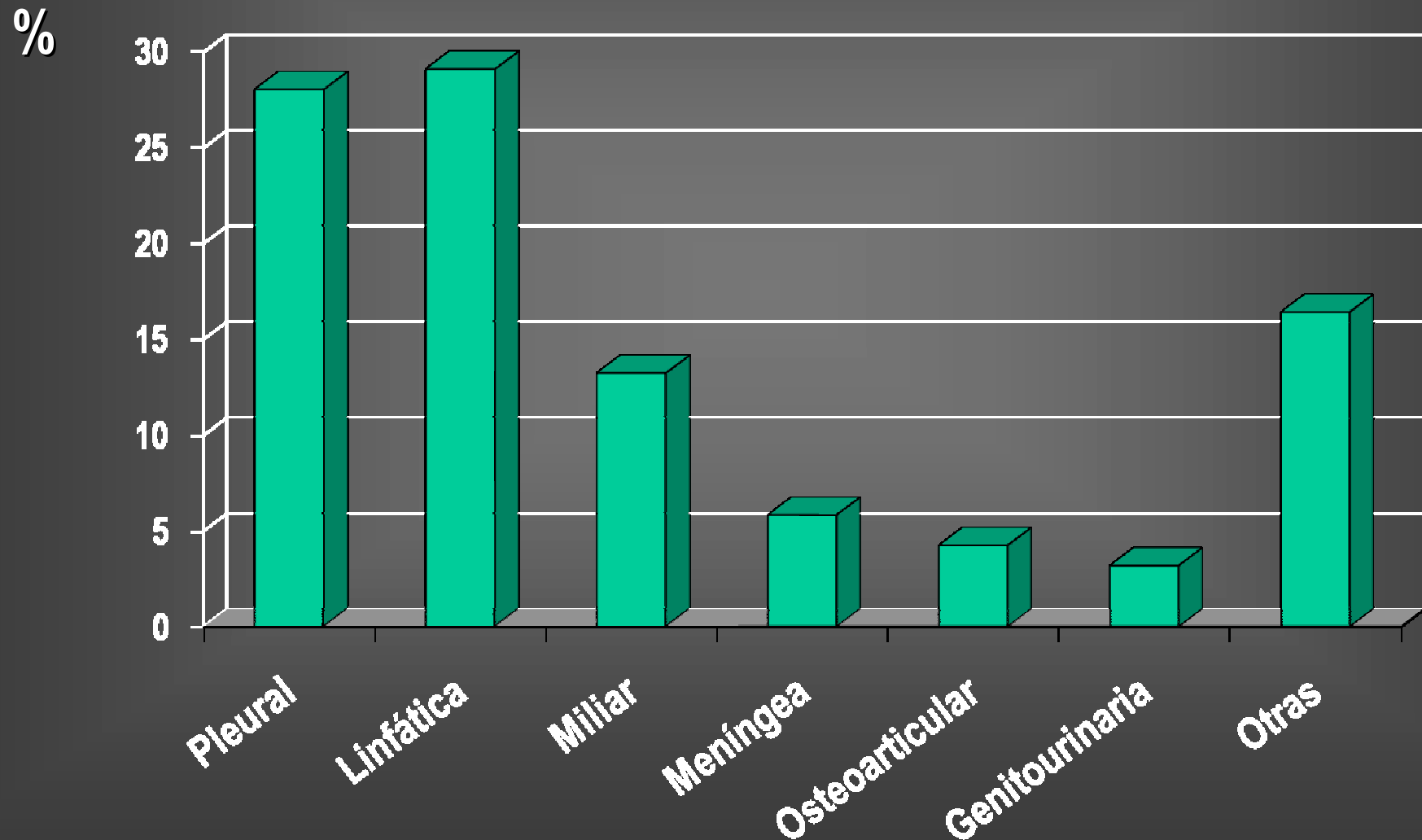
% Extra-respiratorias



Peto HM et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. Clin Infect Dis 2009;49:1370.



Distribución de localizaciones de la tuberculosis extrapulmonar (Barcelona, 2007)



Factores asociados a la tuberculosis extrapulmonar

	<u>Riesgo relativo</u>
• Sexo femenino	1,7-3,7
• Natural de un país no europeo	
- Norte Africa, Turkía	1,5-2
- Raza negra africana	2-3
- Asia	1,7-2
- América	1,3-1,4
• Menor edad (<25 años)	1,7-2
• VIH, anti-TNF, hemodiálisis, cirrosis	2-3

Peto HM. CID 2009;49:1358. Lin JN. Int J Tuberc Lung Dis 2009;13:620. Forssbohm M. Eur Respir J 2008;31:99. Screeramareddy CT. BMC Infect Dis 2008;8:8.

Factores asociados a la tuberculosis extrapulmonar

	<u>Riesgo relativo</u>
• Polimorfismos genéticos:	
- <i>ff del Fok1 del RVD y IL-1Ra A2 (hindús)</i>	5
- <i>1513 A-C del receptor P2X7 (asiáticos)</i>	3-4
- <i>IL-1Ra A2 - / IL-1β (+3953) A1 + (pleuritis en hindús)</i>	8
- <i>GG (INT4) / 3'UTR (TGTTG ++) del gen NRAMP1 (pleuritis en chinos)</i>	6-8
- <i>No alelo B del gen MBP (meningitis en Sudáfrica)</i>	4-5
- <i>TLR2 (597CC), TIRAP (C558T) (meningitis Vietnam)</i>	3

Wilkinson RJ. J Exp Med 1999;189:1863. Wilkinson RJ. Lancet 2000;355:618. Kim JH. Int J Tuberc Lung Dis 2003;7:370. Fernando SL. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:360. Hawn TR. J Infect Dis 2006;194:1127. Thuong NT. Genes Immun 2007;8:422

Factores asociados a la tuberculosis extrapulmonar

Riesgo relativo

- **Características microbianas intrínsecas**

- **Familia Beijing/W (formas extratorácicas) 3**

- **Mutación en gen D de la fosfolipasa C (*plcD*) 2**

(formas extratorácicas)

- **Mayor capacidad para infectar macrófagos**

(in vitro y en modelos experimentales)

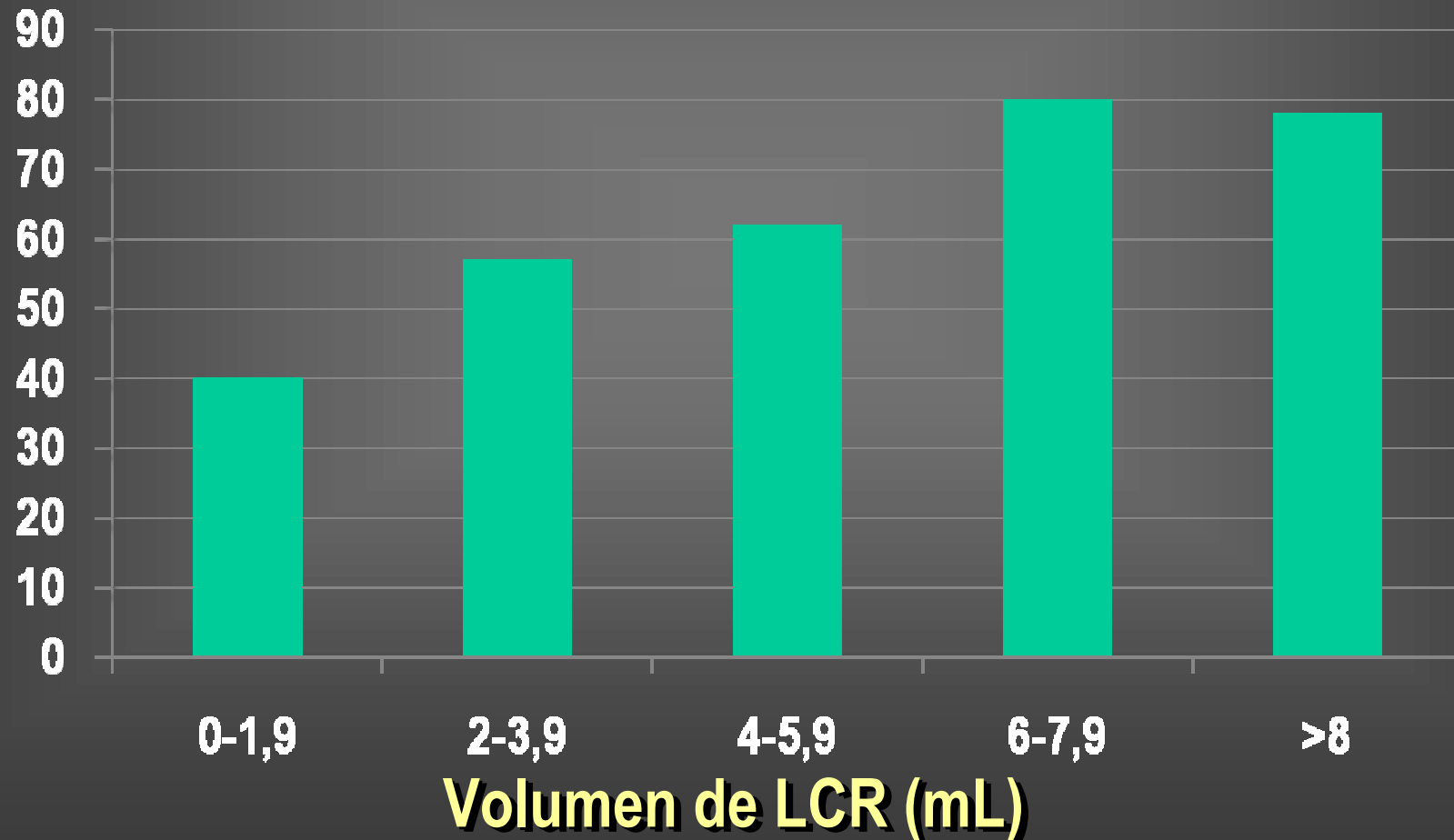
*Kong Y. J Clin Microbiol 2007;45:409. Yang Z. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:1436.
García de Viedma D. J Infect Dis 2005;192:2059.*

Rendimiento de las pruebas microbiológicas en la tuberculosis extrapulmonar

Forma clínica	Tinción	Cultivo (fluido/biopsia)	PCR
• Linfática	15-50%	35-89%	40-93%
• Pleural	<10%	36% / 60-80%	40-80%
• Genitoruinaría	50-70%	70-90%	85-96%
• Osteoarticular	20	≤80% / 90%	?
• Meníngea	5-52%	25-70%	50-60%
• Peritoneal	<10%	10-20% / 56-70%	60-100%

Thwaites GE et al. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. J Clin Microbiol 2004;42:378

Frecuencia de aislamiento (%)



Alternativas diagnósticas en TB extrapulmonar. PCR en orina

Estudio	VIH+		VIH -		
	S	E	S	E	E
• Torrea, 2005 (n=84)	67%	96%	46%		100%
• Rebollo, 2006 (n=30)	31%	100%	14%		100%

Torrea G. J Med Microbiol 2005;54:39. Rebollo MJ. Diag Microb Infect Dis 2006;56:141

Alternativas diagnósticas en TB extrapulmonar. TIGRAS en sangre

Autor (n), test	S	E	LR+	LR-
• Kim, 2007 (72)				
- Mantoux (≥ 10 mm)	47%	86%	3,28	0,62
- ELISPOT TB	94%	88%	7,73	0,07
• Liao, 2009 (138), ELIS-TB	80%	82%	4,34	0,25
• Song, 2009 (100), QUAN-TB-G	69%	82%	3,90	0,38

*Kim SH. Arch Intern Med 2007;167:2255. Liao MJ. J Infection 2009;59:402.
Song KH. Diag Microb Infect Dis 2009;63:182*

Alternativas diagnósticas en TB extrapulmonar. TIGRAS en fluidos biológicos

Estudio (fluido)	S	E	LR+	LR-
• Losi, 2007 (pleural)	19/20 (95)	16/21 (76)	4	0,06
• Thomas, 2008 (LCR)	9/10 (90)	7/7 (100)	∞	0,1
• Liao, 2009				
- Pleural	6/7 (86)	5/15 (33)	1,2	0,42
- LCR	2/5 (40)	6/6 (100)	∞	0,6
- Peritoneal/pericárdico	5/5 (100)	3/4 (75)	4	0

Losi M. Eur Respir J 2007;30:1173. Thomas MM. Int J Tuberc Lung Dis 2008;12:651. Liao MJ. J Infection 2009;59:402.

Tratamiento de la linfadenitis con pautas HRZ

	n	6 m		9 m	
		% curación	% recaída	% curación	% recaída
• Campbell IA, 1993 (1)	107	98	5,9	98	3,6
• Yuen APW, 1997 (2)	113	95	4,9	98	2,1

1. 2HRZ/4-6RH. *Campbell IA. Respir Med 1983;87:621*

2. 4H₃R₃Z₃S₃/2-5 H₃R₃Z₃S₃. *Yuen APW. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;116:189*

Intestinal: experiencia controlada con HRZ

	n	6 m		9 m	
		% curación	% recaída	% curación	% recaída
• Tony J, 2008 (1)	47	100	?	100	?
• Park SH, 2009 (2)	90	93	2,4	91	0

1. 2H₃R₃Z₃E₃/4H₃R₃Z₃E₃ vs 2HRZE/7HR. *Tony J. Indian J Gastroenterol 2008;27:19*

2. *Park SH. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:4167.*

Pleuritis: no existe experiencia controlada. Eficacia de HR

	n	6 m		9 m	
		% curación	% recaída	% curación	% recaída
• Dutt AK, 1986 (1)	143			98	0
• Malik APW, 1997 (2)	91			100	0
• Dutt AK, 1992 (3)	198	99	0		
• Cañete C, 1994 (4)	115	100	0		

1. 1HR/8H₂R₂. 64% con afección pulmonar. *Dutt AK. Chest 1986;90:112*

2. 9HRE. *Malik SK. Chest 1987;92:904.*

3. 1HR/5H₂R₂. 46% con TB pulmonar. *Dutt AK. Am Rev Respir Dis 1992;145:1429.*

4. 6HR. *Cañete C. Thorax 1994;49:1160*

Meningitis: 2HRZ/4HR o más?

Característica

**2HRZ/4HR
(n=197)**

**2-6HRZ/6-10 HR
u otras
(n=675)**

• Mortalidad	32 (16%)	41 (6%)
• Tratamiento completado	160 (81%)	577 (85%)
- Curación	120 (75%)	91 (61%)
- Secuelas neurológicas	40 (25%)	57 (39%)
• Seguimiento	131 (82%)	591 (88%)
- Recaída	2 (1,5%)	0

Espondilitis: 6HRZ o más?

Característica	6HRZ (n=82)	≥9HRZ (n=245)
• Mortalidad	0	8 (3%)
• Tratamiento completado	82 (100%)	227 (93%)
- Curación	82 (100%)	245 (100%)
- Secuelas neurológicas	8 (10%)	57 (39%)
• Cirugía	82 (100%)	181 (61%)
• Seguimiento	82 (100%)	218 (96%)
- Recaída	0	4 (2%)

Respuesta “paradójica” durante el tratamiento (no VIH)

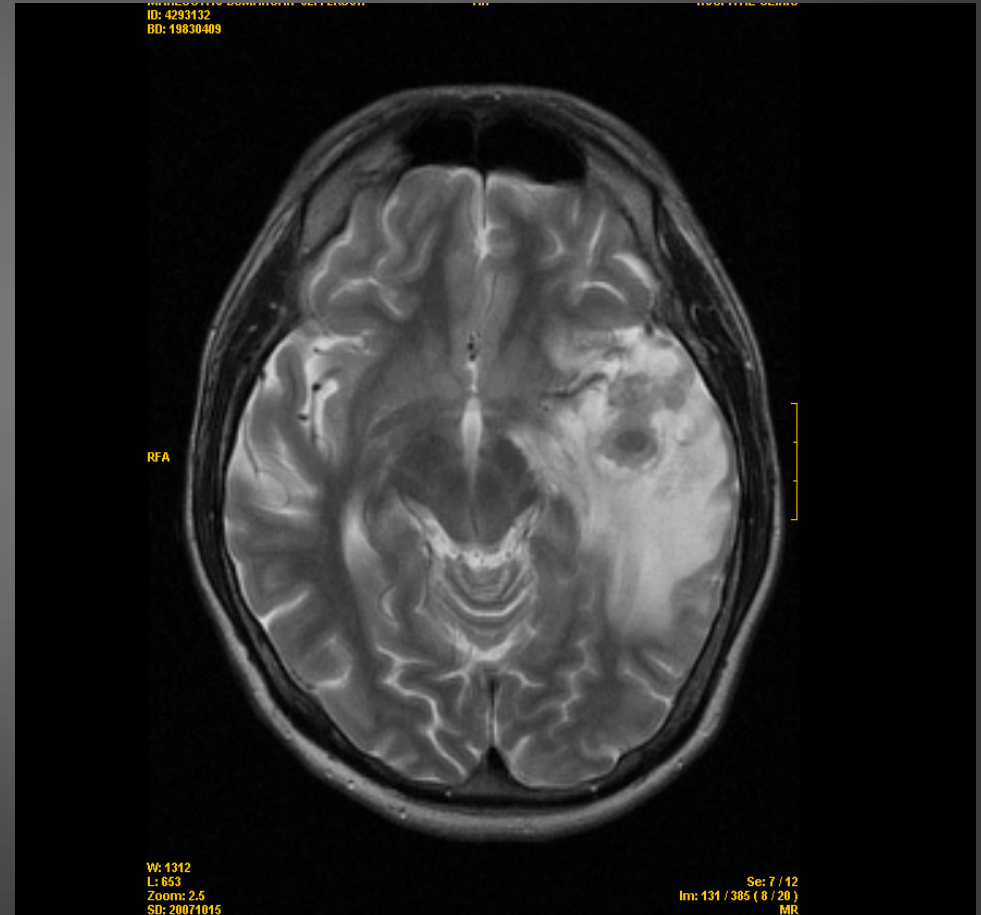
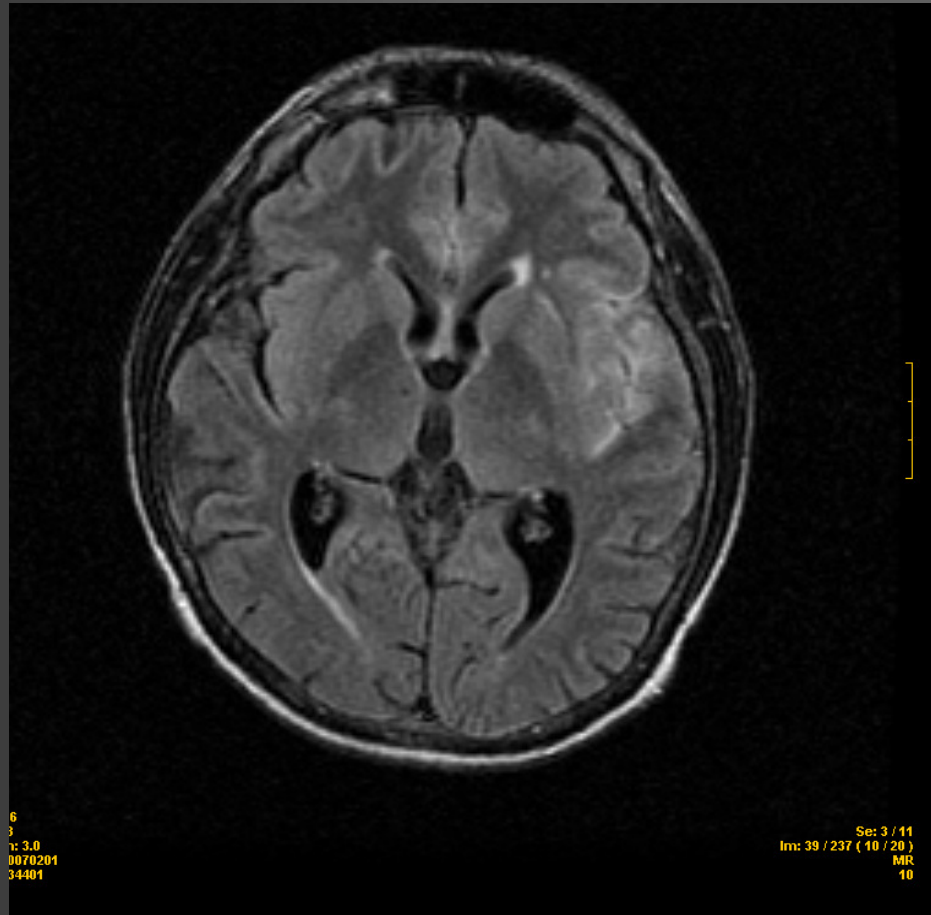
Lugar respuesta paradójica	Lugar afectación inicial	Tipo respuesta paradójica
• SNC (n=60)	SNC (n=52) Miliar (n=6) Pulmón (n=2)	Tuberculomas (n=46)
• Respiratorio (n=44)	Respiratorio (n=34) Linfática (n=4) Otros (6)	Pleuritis (n=44)
• Otras (n=18)	Linfática (n=4) Miliar (n=10) Otras (n=4)	Abscesos partes blandas, ↑ lesión previa o nueva

Evolución de la linfadenitis durante el tratamiento

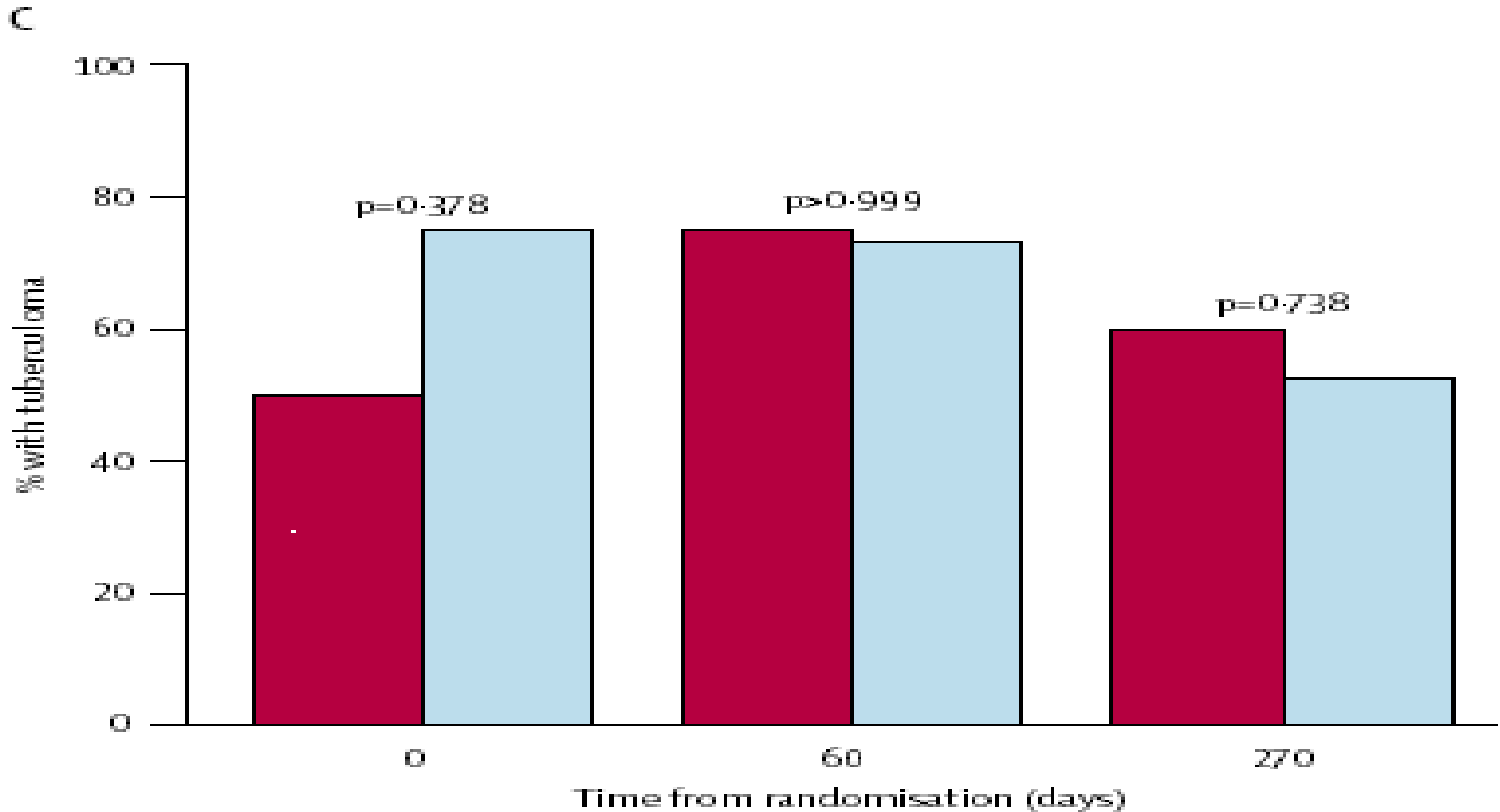
	BTS, 1985 (n=113)	Geldmacher, 2002 (n=60)
• Complicaciones durante el trat.	29 (26%)	18 (30%)
- Nuevos ganglios	13 (12%)	12 (20%)
- ↑ tamaño previos	13 (12%)	
- Fistulización	3 (3%)	6 (8%)
• Complicaciones tras el trat.	12 (11%)	
- Nuevos ganglios	2 (2%)	
- ↑ tamaño previos	10 (9%)	

Diagnóstico de meningitis TB

9 m después (2HRZ/7HR)



Thwaitis GE et al. Serial MRI to determine the effect of dexamethasone on the cerebral pathology of tuberculosis. Lancet Neurol 2007;6:230.





inhalación

(1-10 UFC)


<math><5 \mu</math>

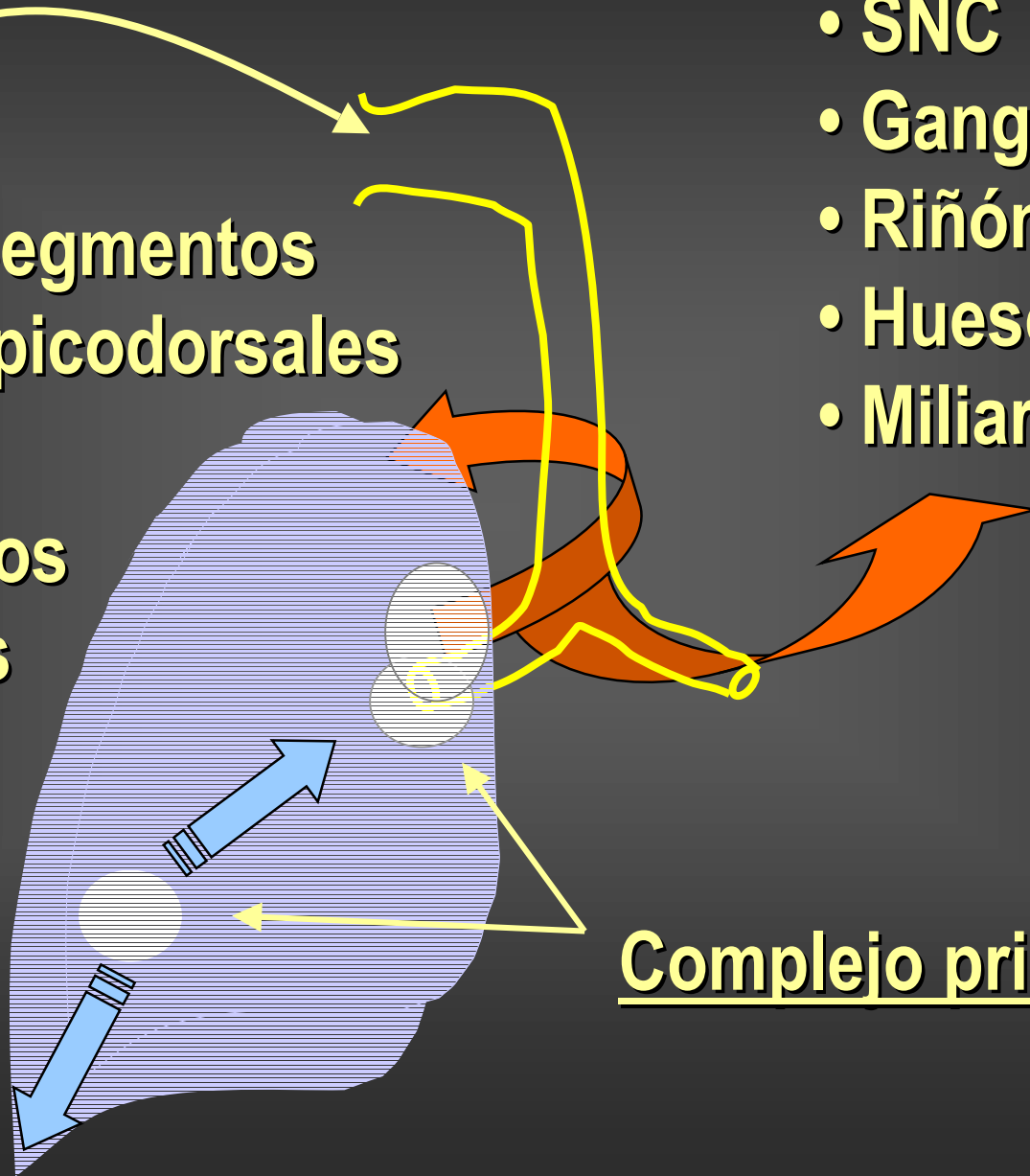
• Segmentos apicodorsales

• Ganglios hiliares

• Pleura

- SNC
- Ganglios linfáticos
- Riñón
- Huesos
- Miliar

Complejo primario



Thwaitis GE et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. N Engl J Med 2004;35:1741.

Outcome and Group	Dexamethasone <i>no./total no. (%)</i>	Placebo <i>no./total no. (%)</i>	Relative Risk (95% CI)	P Value
Death				
All patients	87/274 (31.8)	112/271 (41.3)	0.69 (0.52–0.92)	0.01
Grade				
I	15/90 (16.7)	26/86 (30.2)	0.47 (0.25–0.90)	0.02
II	38/122 (31.1)	50/125 (40.0)	0.71 (0.46–1.1)	0.11
III	34/62 (54.8)	36/60 (60.0)	0.81 (0.51–1.29)	0.38
Relative risk of death stratified according to grade [†]			0.68 (0.52–0.91)	0.007
Death or severe disability				
All patients	121/274 (44.2)	134/271 (49.4)	0.81 (0.58–1.13)	0.22
Grade				
I	19/90 (21.1)	30/86 (34.9)	0.50 (0.25–0.98)	0.04
II	57/122 (46.7)	61/125 (48.8)	0.92 (0.56–1.52)	0.74
III	45/62 (72.6)	43/60 (71.7)	1.05 (0.47–2.31)	0.91
Odds ratio stratified according to grade [‡]			0.79 (0.56–1.13)	0.20

Ntsekhe M et al. Adjuvant corticosteroids for tuberculous pericarditis: promising but not proven. Q J Med 2003;96:593.

Desenlace

OR Cortis frente a Placebo

- | | |
|--|-------------------------|
| • Mortalidad (n=350) | 0,65 (0,36-1,16) |
| • Pericardiocentesis (n=350) | 0,45 (0,2-1,05) |
| • Pericardiectomía (n=378) | 0,85 (0,51-1,42) |
| • Muerte o síntomas persistentes a los 2 años (n=350) | 0,48 (0,29-0,8) |

Meta-análisis de 4 estudios (1 en pacientes infectados por el VIH) de asignación aleatoria; enfermos totales=469.

45 años, nativo catalán, VIH negativo: 2 semanas de fiebre, 4 días de dolor precordial y disnea

