



Volumen 8, Número 6, Marzo 2006

## Expertos Invitados

### PAPEL DE LAS INFECCIONES VIRALES EN EL ASMA



Columnista Experto de SIIC  
**Dr. Nikolaos G. Papadopoulos**

Lecturer in Pediatric Allergy, Atenas, Grecia

#### Introducción

Existen fuertes indicios de que los virus respiratorios tienen un papel importante como inductores y desencadenantes en enfermedades con sibilancias durante los primeros años de vida, así como en las exacerbaciones asmáticas que tienen lugar posteriormente. Sin embargo, su participación en el origen del asma es más controvertida. El tracto respiratorio y el sistema inmunitario maduran rápidamente durante los primeros años de vida y el desarrollo posnatal del pulmón se afecta y, a su vez, influye en las respuestas a las infecciones virales. Varios factores, entre ellos, edad, tipo de virus, gravedad, localización y momento de la infección, en combinación con la interacción de alergia y contaminación ambiental, han sido involucrados en la susceptibilidad de las vías aéreas inferiores a los efectos de virus respiratorios comunes. En esta revisión se analiza la información obtenida en estudios actuales sobre la interacción entre infecciones virales respiratorias, inicio y exacerbación de los síntomas asmáticos.

#### Infecciones respiratorias virales en el inicio del asma

Los estudios epidemiológicos avalan el concepto de que los síntomas asmáticos aparecen más frecuentemente durante los primeros años de vida, en particular antes de los 3 años. La infección por virus respiratorio sincitial (VRS) es responsable de alrededor del 70% de todos los casos de bronquiolitis infantil, mientras que rinovirus, metapneumovirus, virus influenza y parainfluenza son causas menos comunes aunque posiblemente con igual importancia.<sup>1-3</sup> Los estudios sobre historia natural de las enfermedades obstructivas después de la bronquiolitis grave por VRS son frecuentes en la literatura.<sup>4-6</sup> Durante el seguimiento de una cohorte en la cual la bronquiolitis grave por VRS en la infancia fue el factor más importante de riesgo de aparición de asma,<sup>7</sup> hiperreactividad de la vía aérea (HVA) y sensibilización alérgica, Sigurs y col. recientemente mostraron que este efecto continúa también en los primeros años de la adolescencia.<sup>6</sup>

En otro trabajo reciente, Korppi y col. evaluaron prospectivamente la evolución de las sibilancias infantiles en la edad adulta. El grupo de estudio estuvo integrado por 54 niños internados por bronquiolitis, 34 por neumonía sin sibilancias y 45 controles. Hallaron que los pacientes con bronquiolitis tenían mayor riesgo de presentar asma y mayor reactividad bronquial.<sup>8-9</sup> Igualmente, Gómez y col. estudiaron 71 individuos de 17 a 24 años y observaron que el antecedente de bronquiolitis puede ser un factor que predispone a elevada prevalencia de síntomas respiratorios e HVA.<sup>10</sup> Sin embargo, el hecho de que la influencia de la bronquiolitis por VRS sobre el riesgo de sibilancias recurrentes disminuya con el tiempo,<sup>4,11</sup> sugiere la participación de cofactores adicionales. Por otra parte, en uno de los trabajos más importantes, el efecto reducido del VRS a

los 13 años no ocurre con otros virus o casos en los cuales no se detectan virus, probablemente por representar infecciones por rinovirus (RV).<sup>4</sup> Los RV podrían tener un papel trascendente en las bronquiolitis y se ha sugerido que pueden estar asociados con enfermedad más grave.<sup>2</sup> Un estudio reciente de Finlandia sugirió que los lactantes internados por bronquiolitis inducida por RV tenían 4 veces más riesgo de presentar asma durante los años escolares en comparación con niños en los que no se identificaban RV, aun después del control según otros factores de confusión.<sup>12</sup> Estos resultados confirman que los RV son agentes desencadenantes importantes de sibilancias en niños de menos de 2 años y que la participación de otros virus – distintos del VRS – en la aparición de asma merece mayor evaluación.

Los modelos animales generalmente avalan la posibilidad de que la infección viral temprana podría predisponer directamente a reactividad persistente de la vía aérea.

Los estudios del efecto de la edad sobre la respuesta a la infección por VRS en un modelo murino indican que aunque la infección primaria por VRS en ratones recién nacidos seguía la misma cinética viral que en adultos, los efectos de la reinfección eran menos graves cuando la infección primaria se retrasaba, fenómeno que sugiere que la infección por VRS a edades muy jóvenes tendría el potencial de originar anomalías en el sistema inmunitario a largo plazo.<sup>13</sup>

Schwartz y col. mostraron que cuando ratones BALB/c eran infectados por vía intranasal con VRS humano, el ARN genómico y mensajero persistía en los homogeneizados de pulmón.<sup>14</sup> La persistencia de patógenos en el pulmón podría perpetuar la inflamación, a su vez exacerbada por nuevas infecciones y probablemente ocasionando las características de reactividad aérea.<sup>15</sup>

Sin duda, los estudios de intervención con agentes que evitan la infección por VRS ayudarán a distinguir entre causalidad y asociación en la aparición de enfermedades con sibilancias posbronquiolitis. Wenzel y col. mostraron que 13 niños que habían sido tratados profilácticamente 7 a 10 años antes con globulina inmune anti-VRS, en comparación con 26 controles, tenían mejor cociente entre volumen espiratorio forzado en un segundo/capacidad vital forzada, menos atopia y referían con menor frecuencia haber tenido alguna vez ataques de asma.<sup>16</sup> Se esperan estudios prospectivos más amplios y aleatorizados con anticuerpos monoclonales humanizados anti-VRS. El debate acerca de si la bronquiolitis por VRS es un factor causal de asma o simplemente identifica niños que están predispuestos a presentar patologías bronquiales obstructivas aún continúa.<sup>17</sup> En modelos teóricos y animales, las infecciones respiratorias graves que se producen durante los primeros años de vida pueden comprometer el proceso normal de maduración, la respuesta inmunológica e inflamatoria del huésped y los mecanismos de control neural.

También es posible que los lactantes susceptibles con menor función pulmonar o con vulnerabilidad genética presenten una respuesta anormal a los agentes infecciosos y, así, tengan infecciones respiratorias graves que influyen en la evolución a largo plazo.<sup>18</sup> La calidad del sistema inmunológico sistémico o de mucosas, con menor actividad antiviral o con compromiso de la regulación de la inflamación tisular, podría aumentar aún más el efecto de las infecciones virales sobre la funcionalidad pulmonar.<sup>19</sup> También es posible que la infección viral grave y los trastornos inmunológicos preexistentes, entre ellos atopia, influyan adicionalmente en la aparición de asma.<sup>20</sup>

### **¿Las infecciones por virus respiratorios protegen contra la aparición de asma?**

En familias grandes se detectaron indicios firmes de protección contra alergias y asma, un hecho que sugiere que las enfermedades infecciosas que se transmiten más probablemente en grandes familias podrían modular la maduración del sistema inmunitario y la aparición de alergia.<sup>21</sup>

También hay información que indica que la exposición repetida a infecciones virales durante la primera infancia en los centros de cuidados diurnos podría reducir el riesgo de sensibilización alérgica.<sup>22</sup> Más aun, la exposición a niveles elevados de endotoxina, como se observa en granjas, se asocia con índices más bajos de alergia y con mayor número de células productoras de interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ) en sangre periférica.<sup>23,24</sup> En los casos mencionados previamente, la "poca" higiene reflejaría la exposición a una variedad de microorganismos de patogenicidad baja o sin patogenicidad en lugar de elementos microbianos no infecciosos o en combinación con éstos. Otros factores biológicos que podrían incluirse en el mismo contexto abarcan la exposición temprana a mascotas, los efectos de la flora intestinal y el mayor uso de antibióticos y

probióticos.<sup>25,26</sup>

Los datos específicamente relacionados con infecciones virales respiratorias y el inicio de los síntomas asmáticos, sin embargo, no son concluyentes. Unos pocos trabajos refirieron que las infecciones por patógenos específicos, como sarampión o micobacterias, se asociaban con índices menores de sensibilización a alérgenos y asma; empero, estos resultados no fueron posteriormente confirmados.<sup>27-30</sup> La atopia, el asma y la fiebre del heno se relacionaron inversamente con infecciones orofecales, originadas en los alimentos, como infección por *Toxoplasma gondii*, *Helicobacter pylori* y virus A de hepatitis (VHA) pero no con virus que se transmiten por otras vías (por ejemplo, sarampión y rubéola).<sup>31</sup> Llamativamente, la sensibilización cutánea al maní fue menos frecuente en los sujetos con anticuerpos contra el VHA, un hallazgo que indicaría que los niveles bajos de higiene podrían evitar la sensibilización atópica no sólo a inhalantes sino también a alérgenos alimentarios. Los resultados de un estudio de población en adultos daneses mostraron que aunque los anticuerpos contra *Toxoplasma gondii*, *Helicobacter pylori* y VH

A se asociaban con menor prevalencia de atopia, las respuestas séricas de IgG a bacterias enteropatógenas como *Clostridium difficile*,

*Campylobacter jejuni* y *Yersinia enterocolitica* se acompañaban de una elevada prevalencia de atopia.<sup>32</sup> Estas observaciones motivan la posibilidad de que diferentes grupos de microorganismos ejerzan efectos distintos sobre el riesgo de atopia; otra alternativa es que el índice y no el tipo de infección sea más relevante, tal como lo propusieron Matricardi y Bonini.<sup>33</sup>

En un estudio prospectivo de cohorte, Illi y col. sugirieron que las infecciones leves repetidas del tracto respiratorio alto y las infecciones virales de tipo herpes en los primeros años de vida se relacionaban negativamente con asma a los 7 años.

Inversamente, cuando las infecciones ocurrían en las vías aéreas bajas, el riesgo de asma aumentaba significativamente en relación dependiente de la dosis.<sup>34</sup> Otros estudios confirmaron el efecto deletéreo de las infecciones respiratorias bajas en los primeros años de vida en la incidencia de asma posterior; sin embargo, sin que se verificase en todos los casos el papel protector de las infecciones respiratorias altas.<sup>35</sup> Es posible que el efecto de las infecciones sobre la incidencia de asma y atopia dependa de la gravedad o del número acumulado, del estadio de maduración inmunológica y de la susceptibilidad del huésped.

Estudios recientes en modelos animales mostraron que ciertos virus, como el VRS y el virus de neumonía de ratones, pueden aumentar las respuestas alérgicas de citoquinas Th2 mientras que otros (influenza) no lo harían.<sup>36</sup> Sin embargo, el pasaje a Th2 no sería el único elemento contribuyente en la aparición de enfermedades alérgicas. En un modelo murino, Dahl y col. encontraron que el IFN- $\alpha$  que surge como parte de la respuesta inmunológica primaria de adaptación a la infección por influenza aumentaba la sensibilización alérgica y la inflamación alérgica. Este efecto estaba mediado, al menos en parte, por células dendríticas (CD) polarizadas a Th1, productoras de IFN- $\alpha$ .<sup>37</sup> Se requieren más estudios para confirmar la magnitud en la cual las CD pueden influir en las respuestas inmunitarias después de las infecciones virales respiratorias. En conjunto, en lo que concierne al papel protector de las infecciones virales sobre la aparición de atopia/asma, todo indica que son necesarios estudios prospectivos con confirmación de laboratorio de las infecciones para poder evaluar el efecto individual y acumulado de diferentes microorganismos y de sus productos sobre la respuesta inmunológica y potencialmente sobre la incidencia de alergia y asma.

### **Exacerbaciones asmáticas inducidas por virus**

Si bien aún no se comprende con precisión el papel de los virus en la inducción o protección de alergia y asma, su participación en exacerbaciones asmáticas está bien establecida. El compromiso de virus respiratorios en las crisis de asma es una observación clínica frecuente; sin embargo, tal asociación sólo se estableció con certeza cuando se dispuso de métodos sensibles de detección viral, como reacción en cadena de polimerasa inversa (RT-PCR). Varios estudios recientes confirmaron la elevada proporción de casos de exacerbación asmática en asociación con infección viral, inicialmente propuesta por Johnston y col. en niños y Nicholson y col. en adultos.<sup>38-43</sup>

Si bien muchos virus respiratorios pueden causar síntomas asmáticos, los RV son los que se detectan con mayor frecuencia, especialmente durante el otoño y, menos frecuentemente, en primavera.<sup>44</sup>

Es probable que los individuos con asma no necesariamente tengan más resfríos; sin embargo es posible que presenten exageración de síntomas cuando están en contacto con virus respiratorios. Un estudio prospectivo de resfríos en parejas integradas por un sujeto atópico asmático y un individuo sano demostró que las infecciones causaban síntomas respiratorios bajos de mayor duración y más graves en los asmáticos; en cambio los parámetros sintomáticos en vías respiratorias altas no diferían entre los grupos.<sup>45</sup>

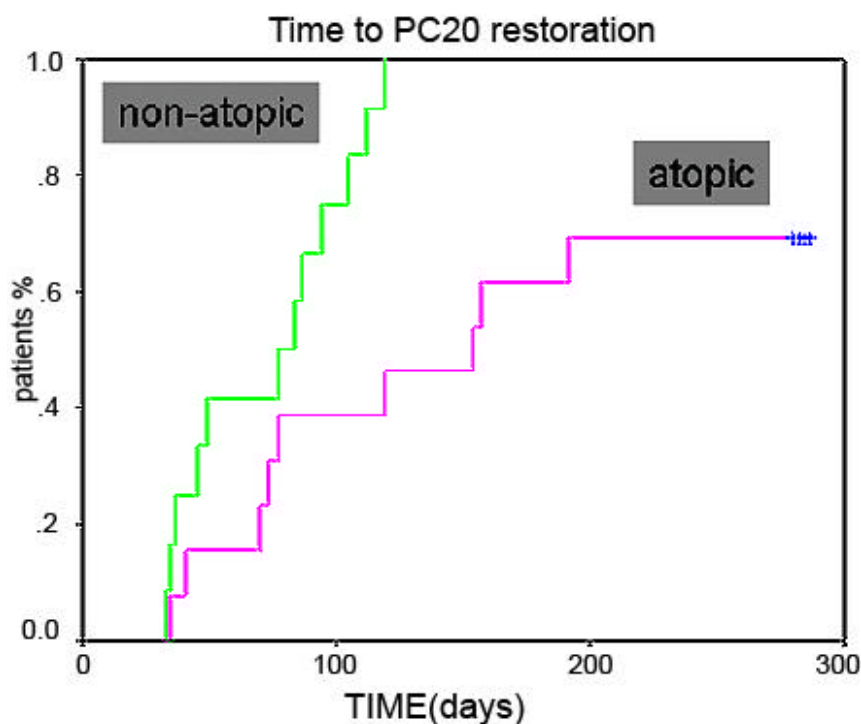
Obviamente, la comprensión de los mecanismos de las exacerbaciones inducidas por virus podría brindar información importante sobre la patogenia del asma y sobre nuevos blancos terapéuticos. El epitelio bronquial ejerce un papel importante en el inicio de la respuesta a las infecciones virales respiratorias: por un lado es el sitio de replicación viral; por otra parte allí comienzan las respuestas antivirales. La capacidad de los RV de infectar el epitelio bronquial ha sido tema de discusión durante mucho tiempo. Sin embargo, actualmente está dilucidado; se vio que el virus es capaz de alcanzar, penetrar y replicarse en el epitelio bronquial luego de resfríos experimentales con RV.<sup>46</sup> Desde entonces, la presencia de RV en los pulmones fue confirmada en varios estudios.<sup>47-49</sup> Varias citoquinas y quimioquinas, entre ellas eotaxina específica de eosinófilos y eotaxina-2, se producen en el epitelio infectado por virus.<sup>50</sup> La infección epitelial también es responsable de la producción de interleuquina (IL) 12, el principal inductor en la producción de IFN- $\alpha$  e IL-11.<sup>51-52</sup> Llamativamente, los estudios en un modelo murino de infección por paramixovirus mostraron que la infección por un único paramixovirus no sólo era causa de bronquiolitis aguda; también podía desencadenar una respuesta crónica con hiperreactividad aérea e hiperplasia de las células caliciformes aun en ausencia de inflamación mediada por ICAM-1. Estos hallazgos establecen la capacidad de las infecciones virales de cambiar el comportamiento del epitelio hacia un patrón similar al que se observa en el asma.<sup>53</sup>

Varias investigaciones evaluaron la posibilidad de que la alergia y las infecciones respiratorias puedan actuar sinérgicamente en la expresión de los síntomas asmáticos. En un estudio de casos y controles se observó que el riesgo de internación aumentaba paralelamente con la presencia de infección viral, sensibilización alérgica y exposición a alérgenos respiratorios.<sup>54</sup> Por el contrario, la exposición a alérgenos no necesariamente aumenta las respuestas mediadas por virus.<sup>55-57</sup>

Un trastorno inmunológico esencial en asma es el desequilibrio entre las respuestas Th1-Th2 a favor de la producción de citoquinas Th2. El ciclo de reparación epitelial defectuoso, característico del asma y fuertemente correlacionado con HVA, se amplifica en presencia de citoquinas Th2.<sup>58</sup>

Wark y col. demostraron que las células epiteliales bronquiales primarias derivadas de individuos atópicos tienen una respuesta innata anormal a la infección por RV con niveles reducidos de IFN- $\alpha$ , efecto que se acompaña de mayor replicación viral y lisis celular en comparación con células de controles normales sanos.<sup>59</sup>

Estudios recientes indican que las respuestas inmunológicas a los RV son defectuosas en individuos atópicos asmáticos, con una desviación a un fenotipo Th2 y menor producción de IFN- $\alpha$ , fenómeno que podría estar asociado con depuración viral incompleta y aumento persistente de la inflamación que caracteriza el asma.<sup>60</sup> Más aun, se vio que este desequilibrio de citoquinas se correlaciona con mediciones de gravedad en asma, como HVA a metacolina, un hecho que avala el concepto de que las respuestas antivirales anormales podrían estar asociadas con la gravedad del asma.<sup>61</sup> La HVA es un hallazgo crucial en asma y las observaciones a partir de estudios clínicos y en animales con infecciones virales experimentalmente inducidas sugieren que los virus son capaces de inducir HVA en personas sanas y particularmente en individuos asmáticos.<sup>62</sup>



**Figura 1.** Diagrama de Kaplan-Meier que muestra la vuelta a los valores normales de PC<sub>20</sub> después de una o más infecciones respiratorias altas naturales durante un período de 9 meses en niños asmáticos atópicos y no atópicos. La diferencia es significativa ( $p = 0.0068$ , análisis de sobrevida). A partir de datos publicados en *J Allergy Clin Immunol*.

Varias investigaciones mostraron que la infección viral induce cambios más importantes en la HVA inespecífica en pacientes con alergia respiratoria en comparación con controles normales.<sup>63</sup> Recientemente observamos que la duración de la HVA inespecífica posviral es considerablemente más prolongada que lo estimado con anterioridad: oscila entre 5 y 11 semanas (7 semanas en promedio). La duración de la HVA después de un resfriado aislado fue la misma en niños atópicos y no atópicos; sin embargo, un número mayor de episodios sintomáticos acumulados se asocia, en pacientes con asma y atopía, con HVA de mayor duración (figura 1).<sup>64</sup> Si se tiene en cuenta que la magnitud de la respuesta de la vía aérea es indicadora de la gravedad del asma y un marcador indirecto de inflamación aérea, la prolongación de la HVA inducida por virus bien puede reflejar inflamación persistente de la vía aérea después de múltiples infecciones. La perpetuación de inflamación aérea subclínica podría tener un efecto sustancial sobre el riesgo de asma persistente y brindaría una explicación posible para el papel bien establecido de atopía como principal factor de riesgo de persistencia de asma y de HVA desde la niñez hacia la edad adulta.

### Conclusión

El papel de la infección viral respiratoria en la aparición de asma aún no se comprende con exactitud. Otros diversos factores, como tipo de agente, gravedad de la enfermedad, momento de la infección y, más aun, predisposición del huésped, tienen una participación crucial. Por otro lado, existen pocas dudas de que hay una fuerte asociación entre las infecciones virales y la inducción de enfermedad sibilante y exacerbaciones asmáticas. Los mecanismos subyacentes, aunque no se conocen con precisión, probablemente sean multifactoriales e involucren la inflamación de la mucosa bronquial, la cual interactúa bajo ciertas circunstancias con la inflamación alérgica. Además, las infecciones repetidas juegan un papel importante en la perpetuación de la inflamación

y de la HVA, especialmente en presencia de atopía, fenómeno que ocasiona el pasaje de asma de la niñez hacia un fenotipo de asma más persistente.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

## BIBLIOGRAFÍA

1. Xepapadaki P, Psarras S, Bossios A, et al. Human Metapneumovirus as a causative agent of acute bronchiolitis in infants. *J Clin Virol* 2004; 30(3):267-70.
2. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(9):1285-9.
3. Peebles RS, Jr. Viral infections, atopy, and asthma: is there a causal relationship? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(1 Suppl):S15-8.
4. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354(9178):541-5.
5. Noble V, Murray M, Webb MS, et al. Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1997; 76(4):315-9.
6. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(2):137-41.
7. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(5):1501-7.
8. Korppi M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, et al. Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38(2):155-60.
9. Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, et al. Asthma and lung function 20 years after wheezing in infancy: results from a prospective follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158(11):1070-6.
10. Gomez R, Colas C, Sebastian A, et al. Respiratory repercussions in adults with a history of infantile bronchiolitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93(5):447-51.
11. Kneyber MCJ, Steyerberg EW, de Groot R, et al. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr* 2000; 89(6):654-60.
12. Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Waris M, et al. Rhinovirus-induced wheezing in infancy-the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(1):66-71.
13. Culley FJ, Pollott J, Openshaw PJ. Age at first viral infection determines the pattern of T cell-mediated disease during reinfection in adulthood. *J Exp Med* 2002; 196(10):1381-6.
14. Schwarze J, O'Donnell DR, Rohwedder A, et al. Latency and persistence of respiratory syncytial virus despite T cell immunity. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(7):801-5.
15. Openshaw PJ, Yamaguchi Y, Tregoning JS. Childhood infections, the developing immune system, and the origins of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(6):1275-7.
16. Wenzel SE, Gibbs RL, Lehr MV, et al. Respiratory outcomes in high-risk children 7 to 10 years after prophylaxis with respiratory syncytial virus immune globulin. *Am J Med* 2002; 112(8):627-33.
17. Piedimonte G. The association between respiratory syncytial virus infection and reactive airway disease. *Respir Med* 2002; 96 Suppl B:S25-9.
18. Busse WW, Banks-Schlegel SP, Larsen GL. Effects of growth and development on lung function. Models for study of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(1):314-9.
19. Gern JE, Rosenthal LA, Sorkness RL, et al. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(4):668-74; quiz 675.
20. Papadopoulos NG, Johnston SL. The role of viruses in the induction and progression of asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; 1(2):144-52.
21. Infante-Rivard C, Amre D, Gautrin D, et al. Family size, day-care attendance, and breastfeeding in relation to the incidence of childhood asthma. *Am J Epidemiol* 2001; 153(7):653-8.
22. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, et al. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343(8):538-43.
23. Gereda JE, Leung DY, Thatayatikom A, et al. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitization in infants at high risk of asthma. *Lancet* 2000; 355(9216):1680-3.
24. Liu AH. Endotoxin exposure in allergy and asthma: reconciling a paradox. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(3):379-92.
25. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *Jama* 2002; 288(8):963-72.
26. Von Mutius E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(6S):S25-32.

27. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996; 347(9018):1792-6.
28. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, et al. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275(5296):77-9.
29. Strannegard IL, Larsson LO, Wennergren G, et al. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy* 1998; 53(3):249-54.
30. Paunio M, Heinonen OP, Virtanen M, et al. Measles history and atopic diseases: a population-based cross-sectional study. *JAMA* 2000; 283(3):343-6.
31. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000; 320(7232):412-7.
32. Linneberg A, Ostergaard C, Tvede M, et al. IgG antibodies against microorganisms and atopic disease in Danish adults: the Copenhagen Allergy Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(4):847-53.
33. Matricardi PM, Bonini S. High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the Hygiene hypothesis? *Clin Exp Allergy* 2000; 30(11):1506-10.
34. Illi S, Von Mutius E, Lau S, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001; 322(7283):390-5.
35. Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, et al. Day care attendance, respiratory tract illnesses, wheezing, asthma, and total serum IgE level in early childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156(3):241-5.
36. Barends M, de Rond LG, Dormans J, et al. Respiratory syncytial virus, pneumonia virus of mice, and influenza A virus differently affect respiratory allergy in mice. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(3):488-96.
37. Dahl ME, Dabbagh K, Liggitt D, et al. Viral-induced T helper type 1 responses enhance allergic disease by effects on lung dendritic cells. *Nat Immunol* 2004; 5(3):337-43.
38. Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995; 310(6989):1225-9.
39. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993; 307:982-986.
40. Grissell TV, Powell H, Shafren DR, et al. IL-10 Gene Expression in Acute Virus- induced Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005.
41. Platts-Mills TA, Rakes G, Heymann PW. The relevance of allergen exposure to the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(2 Pt 2):S503-8.
42. Brouard J, Freymuth F, Toutain F, et al. Role of viral infections and *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in asthma in infants and young children. Epidemiologic study of 118 children. *Arch Pediatr* 2002; 9 Suppl 3:365s-371s.
43. Wark PA, Johnston SL, Moric I, et al. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur Respir J* 2002; 19(1):68-75.
44. Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(1):132-8.
45. Corne JM, Lau L, Scott SJ, et al. The relationship between atopic status and IL-10 nasal lavage levels in the acute and persistent inflammatory response to upper respiratory tract infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5):1101-7.
46. Papadopoulos NG, Bates PJ, Bardin PG, et al. Rhinoviruses infect the lower airways. *J Infect Dis* 2000; 181(6):1875-84.
47. Mosser AG, Brockman-Schneider R, Amineva S, et al. Similar frequency of rhinovirus-infectible cells in upper and lower airway epithelium. *J Infect Dis* 2002; 185(6):734-43.
48. Ghildyal R, Dagher H, Donninger H, et al. Rhinovirus infects primary human airway fibroblasts and induces a neutrophil chemokine and a permeability factor. *J Med Virol* 2005; 75(4):608-15.
49. Mosser AG, Vrtis R, Burchell L, et al. Quantitative and qualitative analysis of rhinovirus infection in bronchial tissues. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(6):645-51.
50. Papadopoulos NG, Papi A, Meyer J, et al. Rhinovirus infection up-regulates eotaxin and eotaxin-2 expression in bronchial epithelial cells. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(7):1060-6.
51. Walter MJ, Kajiwara N, Karanja P, et al. Interleukin 12 p40 production by barrier epithelial cells during airway inflammation. *J Exp Med* 2001; 193(3):339-51.
52. Zheng T, Zhu Z, Wang J, et al. IL-11: insights in asthma from overexpression transgenic modeling. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(4):489-96.
53. Walter MJ, Morton JD, Kajiwara N, et al. Viral induction of a chronic asthma phenotype and genetic segregation from the acute response. *J Clin Invest* 2002; 110(2):165-75.
54. Green RM, Custovic A, Sanderson G, et al. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002; 324(7340):763.
55. Trigg CJ, Nicholson KG, Wang JH, et al. Bronchial inflammation and the common cold: a comparison of atopic and non-atopic individuals. *Clin Exp Allergy* 1996; 26(6):665-76.
56. Avila PC. Interactions between allergic inflammation and respiratory viral infections. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:829-831.
57. de Kluijver J, Evertse CE, Sont JK, et al. Are rhinovirus-induced airway responses in asthma aggravated by chronic allergen exposure? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(10):1174-80.
58. Davies DE, Wicks J, Powell RM, et al. Airway remodeling in asthma: new insights. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2):215-25; quiz 226.

59. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005; 201(6):937-47.
60. Papadopoulos NG, Stanciu LA, Papi A, et al. A defective type 1 response to rhinovirus in atopic asthma. *Thorax* 2002; 57(4):328-32.
61. Brooks GD, Buchta KA, Swenson CA, et al. Rhinovirus-induced interferon- $\gamma$  and airway responsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1091-1094.
62. Folkerts G, Busse WW, Nijkamp FP, et al. Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(6 Pt 1):1708-20.
63. Gern JE, Calhoun W, Swenson C, et al. Rhinovirus infection preferentially increases lower airway responsiveness in allergic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(6):1872-6.
64. Xepapadaki P, Papadopoulos NG, Bossios A, et al. Duration of post-viral airway hyperresponsiveness in children with asthma: effect of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; In press.

---

## **NUEVAS ESTRATEGIAS PARA LA INVESTIGACION Y DESARROLLO DE DROGAS ANTITUBERCULOSAS**



**Columnista Experto de SIIC  
Dr. Haruaki Tomioka**

Ph. D., Professor. Mycobacteriology, Izumo, Japón

### **Introducción**

La tuberculosis (TBC) persiste mundialmente como la enfermedad infecciosa más frecuente e importante que causa morbilidad y muerte.<sup>1,2</sup> La tercera parte de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB); aproximadamente se producen entre 8 y 10 millones de nuevos casos anuales en todo el mundo, casi dos millones de muertes son atribuidas a la TBC por año y su incidencia está en aumento. Además, la incidencia de la tuberculosis resistente a múltiples drogas (MDR-TBC), especialmente en las poblaciones infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), también está en aumento en muchas regiones del mundo.<sup>3</sup>

Estos hechos, particularmente el resurgimiento global de la TBC y la rápida emergencia de la MDR-TBC, subrayan la importancia del desarrollo de drogas antituberculosas nuevas.<sup>4,5</sup>

Desafortunadamente, y a excepción de rifabutin y rifapentina, no se aprobó ningún fármaco nuevo para el tratamiento de la TBC, ni en EE.UU. ni en otros países, durante los 35 años posteriores al lanzamiento de la rifampicina. Aunque algunos nuevos agentes antimicrobianos activos contra MTB (rifalazil, linezolid, nitroimidazopirán PA-824, etc.) están en etapa de desarrollo, muy pocos fueron evaluados en estudios clínicos quimioterapéuticos en pacientes con TBC.<sup>5,6</sup>

Los puntos fundamentales de un régimen antituberculoso son: 1) la obtención de drogas de acción prolongada con intervalos de dosis amplios que permitan aumentar la adhesión del paciente; 2) evitar el surgimiento de cepas de MTB resistentes a drogas a través de la utilización de fármacos que tengan actividad microbicida temprana y 3) la erradicación de las poblaciones latentes de MTB que causan recaídas con nuevas clases de fármacos antituberculosos. Para lograr estos objetivos, urge crear nuevos fármacos a través del estudio de nuevos blancos en el MTB. Por otra parte, parece que la utilización de los protocolos de administración anti-MTB o anti-MAC (*Mycobacterium avium* complex) con las drogas comunes es más práctico que esperar la creación de nuevos fármacos antimicrobianos. Por lo tanto, es aconsejable desarrollar nuevos protocolos para el control clínico eficaz de los pacientes con TBC con los fármacos ya existentes.

Para este propósito es promisorio el perfeccionamiento de la farmacocinética de estas drogas respecto de su estabilidad *in vivo*, de su biodisponibilidad y de la ampliación de la respuesta inmune del huésped a la infección por MTB, a través de la inmunoterapia adyuvante. En esta



revisión describo las últimas estrategias para identificar y establecer los nuevos y potenciales blancos terapéuticos en MTB y la mejoría de la eficacia terapéutica de las drogas antituberculosas ya existentes a través de la utilización de sistemas de administración más adecuados o de las inmunoterapias adyuvantes.

### **Investigación y desarrollo de nuevas drogas antituberculosas sobre la base de nuevos blancos farmacológicos**

Según lo descrito, el desarrollo de nuevas drogas antituberculosas ha sido muy lento. Por lo tanto, es necesario impulsar los estudios destinados al descubrimiento de nuevos medicamentos que actúen sobre nuevos blancos farmacológicos.

Además, también es necesario crear agentes extremadamente activos que sean bactericidas contra cepas latentes de MTB, para eliminar de este modo los reservorios de MTB, especialmente en los países no industrializados. Con este objetivo, es racional diseñar compuestos capaces de interferir con blancos bacterianos específicos que participen de los mecanismos celulares de transporte y permeabilidad de membranas, los cuales están muy relacionados con el grado de virulencia micobacteriana sobre el huésped. Al respecto, la nueva información respecto del genoma completo del MTB, recientemente conocida,<sup>7,8</sup> y la mayor comprensión acerca de los genes de virulencia de varias micobacterias promueven actualmente el avance en la identificación de genes que codifiquen para los nuevos y potenciales blancos farmacológicos.<sup>9-12</sup> Con los hallazgos del genoma bacteriano y los factores de virulencia, quizá sea posible en un futuro cercano la creación de fármacos a través de la relación cuantitativa estructura-actividad. Además, esta información de la secuencia genética, junto con la tecnología del *chip* de A

DN –la cual permite el control simultáneo de la expresión de numerosos marcos de lectura– provee un enfoque muy poderoso respecto de los análisis transcripcionales, los cuales tienen un impacto muy importante en la búsqueda de blancos potenciales para las nuevas drogas antituberculosas.<sup>11,12</sup> Como se observa en la tabla 1, se clonaron varios genes de virulencia bacteriana del MTB y se evaluó su papel en la manifestación de la patogenia micobacteriana en huéspedes animales.<sup>9,10</sup>

Table 1 . Virulence genes of MTB		
Genes (products) and functions	Contribution to virulence	Mycobacterial species
<i>fbpA,B,C</i> genes: FN-binding protein (antigen 85)	Adherence to host cells? Biosynthesis of mAGP complex	MTB, MAC, MLR
<i>fap</i> gene: FN-attachment protein	Adherence to host epithelial cells	MTB, MAC, MLR
<i>ms, cfaD</i> gene: adhesin	Adherence to host cells	MTB
<i>mce</i> gene	Intracellular invasion and growth	MTB, MAC, MSG
<i>dev</i> gene	Intramacrophage growth	MTB
<i>Mramp</i> gene: transporter of metal ions	Intramacrophage growth	MTB
<i>erp</i> gene: exported repetitive protein	Intramacrophage growth	MTB, MSG, MLR
<i>icl</i> gene: isocitrate lyase	Intramacrophage growth	MTB
<i>cod</i> gene: superoxide dismutase	Intramacrophage growth (elimination of ROIs)	MTB, MAC, MSG
<i>katG</i> gene: catalase/oxidase	Intramacrophage growth (elimination of ROIs)	MTB, MAC
<i>noxR1</i> gene: NoxR1 protein	Intramacrophage growth (elimination of ROIs and RNIs)	MTB, MSG
<i>noxR3</i> gene: NoxR3 protein	Intramacrophage growth (elimination of ROIs and RNIs)	MTB
<i>idsR</i> gene: iron-dependent regulatory protein	Intramacrophage growth (elimination of ROIs)	MTB, MBV, MLR
<i>urn</i> gene: urease	Intramacrophage growth (inhibition of P-L fusion)	MTB, MBV
<i>hpa</i> gene: hemolysin, cytolysin	Intramacrophage growth (escape into cytosol)	MTB, (MAC)
<i>picABCD</i> genes: phospholipase C	Intramacrophage growth (escape into cytosol)	MTB
<i>acr2</i> gene: $\alpha$ -crystallin 2	Intramacrophage growth (resistance to ROIs and anaerobic stress)	MTB, (MLR)
<i>mbtB</i> gene: mycobactin synthesis	Extracellular and intracellular growth	MTB
<i>pps, fadD28, mmpL7</i> genes	Biosynthesis of cell wall lipids (PDIM)	MTB, MBV
<i>pkc</i> gene: phenolphthiocerol synthase	PDIM synthesis	MTB, MLR
<i>fabD, acpM, kcaA,B, accD6</i> genes: fatty acid synthases	Biosynthesis of mycolic acid	MTB, MLR
<i>mmaA4, pca</i> genes: methyl transferases	Biosynthesis of mycolic acid	MTB
<i>pgcA, pimB</i> genes: acyltransferase, mannosyltransferase	Biosynthesis of PIM, LM and LAM	MTB, MSG
<i>lip, gcp, htr, map, pep</i> genes	Invasiveness (tissue injury)	MTB
<i>sigF</i> gene: sigma factor	Resistance to ROIs and anaerobic stress	MTB, MBV, MAC
<i>virS</i> gene: VirF-like protein	Regulation of virulence gene expression	MTB, MBV

BV: *M. bovis*; MSG: *M. smegmatis*; MLR: *M. leprae*; FN: fibronectin; mAGP: mycolylarabinogalactan  
 peptidoglycan; P-L fusion: phagosome-lysosome fusion; PIM: phosphatidylinositol mannoside; LM: lipomannan.

En la actualidad, están disponibles estructuras de alta resolución de los productos genéticos (generalmente enzimas micobacterianas) que son codificados por los mencionados genes de virulencia y se está diseñando un inhibidor basado en estas estructuras, con la posibilidad de obtener nuevas clases de fármacos que sean potencialmente activos contra las micobacterias, especialmente las cepas latentes de MTB.<sup>9,11-16</sup> Estos enfoques bioinformáticos son muy promisorios como estrategia para descubrir nuevas clases de drogas antituberculosas. Los intentos más importantes que se llevaron a cabo en cuanto a los nuevos blancos farmacológicos de MTB se exponen a continuación.

#### Blancos farmacológicos en la infección MTB persistente

Se sabe que aproximadamente 2 000 millones de personas han estado expuestas a cepas patógenas de MTB y que, por lo tanto, existe un aumento del riesgo de adquirir la enfermedad activa en estas poblaciones. Debido a que las cepas de MTB latentes sobreviven *in vivo* por

periodos de hasta 10 años, las nuevas drogas efectivas contra esta clase de bacterias serán muy útiles para prevenir la reactivación bacteriológica de la enfermedad en esas personas.<sup>13,17</sup> La identificación de los mecanismos mediante los cuales MTB persiste dentro del huésped permitirá el diseño de tipos nuevos de drogas antituberculosas que impacten específicamente sobre las formas latentes (persistentes) de los bacilos tuberculosos, con lo que se podrán reducir los periodos de quimioterapia anti-TBC sin aumentar la tasa de recaídas. La administración profiláctica de drogas anti-TBC efectivas contra MTB quiescente disminuirá notablemente la incidencia de la reactivación de la TBC en 1 700 millones de personas en todo el mundo, las cuales alguna vez estuvieron infectadas por el bacilo de la tuberculosis.

Las siguientes enzimas son blancos promisorios para la infección persistente por MTB.<sup>11,12,14</sup> En primer lugar, estos organismos muestran durante este tipo de infección un cambio metabólico en el cual, la glucólisis bacteriana disminuye y aumenta la derivación hacia el glioxilato, lo que permite a las bacterias utilizar los substratos C<sub>2</sub> generados por la betaoxidación de los ácidos grasos. Por lo tanto, las enzimas de esta derivación como (1) la isocitratoliasa codificada por el gen *icl*, (2) la isocitratoliasa codificada por el gen *aceA* y (3) la malatosintetasa (la segunda enzima de la derivación glioxilato) codificada por el gen *glcB*, son necesarias para la persistencia de MTB.<sup>18,19</sup> Por lo tanto, estas enzimas son blancos farmacológicos atractivos para los nuevos antituberculosos. Por otra parte, una metiltransferasa (PcaA) recientemente descubierta, codificada por el gen *pcaA*, sintetiza un residuo ciclopropano único en los ácidos micólicos y en la bacteria esta modificación tiene lugar durante la transición desde el crecimiento activo a la fase estacionaria.<sup>20</sup> Por lo tanto se piensa que la PcaA será un blanco farmacológico adecuado para los nuevos agentes anti-TBC.

#### *Blancos farmacológicos de la biosíntesis de la pared celular micobacteriana*

Los componentes de la pared celular, ricos en lípidos complejos como lipoarabinomanano (LAM), dimicocerosato de ftiocerol (PDIM) y 6,6'-dimicolato de trahalosa (TDM) son importantes para la expresión de la patogénesis de las cepas de MTB. Se sabe que el LAM, especialmente el LAM manosilado, suprime la activación de los macrófagos activada por el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y que remueve las moléculas intermedias reactivas de oxígeno (ROI) derivadas de los macrófagos, uno de los efectores antimicrobianos principales de estas células. En este contexto, las sintetas del ciclopropano son fundamentales para la biosíntesis de la pared celular rígida rica en ácidos micólicos. En efecto, la ciclopropanación de los ácidos micólicos aumenta la resistencia de las micobacterias a los efectos antimicrobianos de las ROI.<sup>21</sup>

Por otra parte, la síntesis y el transporte del PDIM, un lípido complejo unido en forma no covalente a la membrana celular de MTB, son necesarios para la replicación *in vivo* de MTB en el pulmón del huésped.<sup>22</sup> Por lo tanto, las enzimas bacterianas y los transportadores de membrana que se necesitan para la biosíntesis del LAM [poliprenol monofosfomanosa sintasa (producto del gen *ppm1*),<sup>23</sup> manosiltransferasa (producto de los genes *pimB* y *pimF*),<sup>24</sup> etc.] y PDIM (productos de los genes *ppsA-E*, *mas*, *fad26* y *fadD28*), así como para el transporte de éste a través de la membrana celular a la superficie celular (producto del gen *mmpL7*)<sup>22</sup> son considerados como blancos farmacológicos promisorios para las nuevas drogas anti-TBC.<sup>11,12</sup> En segundo lugar, un residuo L-rhamnosilo es fundamental para la unión de un conjugado arabinogalactano ácido al peptidoglucano para formar el complejo mAGP. Debido a que este complejo constituye una barrera rígida contra las lesiones químicas y las sustancias bactericidas, las enzimas glucosa-1-fosfato timidiltransferasa (*rm1A*), dTDP-glucosa deshidratasa (*Rm1B*), dTDP-4- deshidrorhamnosa 3,5 epimerasa (*Rm1C*) y dTDP-4-deshidrorhamnosa reductasa (*Rm1D*) que forman la dTDP-rhamnosa del dTDP y la glucosa-1-fosfato, también son blancos atractivos para el desarrollo de nuevos agentes antituberculosos.<sup>25</sup>

#### *Blancos farmacológicos de la biosíntesis de aminoácidos y proteínas*

El gen *lysA* del MTB codifica una meso-diaminopimelato descarboxilasa (DAPDC) que cataliza la conversión del ácido meso-diaminopimélico en L-lisina. Debido a que esa enzima mostró ser crítica para la viabilidad *in vivo* de la bacteria, constituye un blanco farmacológico promisorio para el

diseño de nuevos agentes anti-TBC. Recientemente se estableció la estructura de la enzima mediante rayos X<sup>36</sup> y en la actualidad se están llevando a cabo estudios estructurales bioinformáticos para la detección de inhibidores específicos de la DAPDC de MTB.<sup>12</sup> Por otra parte, el gen *def* de M

TB codifica una desformilasa que cataliza la reacción de desformilación del extremo N-terminal de un residuo fMet de los péptidos recién sintetizados de las eubacterias. Ya que esta enzima es fundamental para el crecimiento bacteriano, también es considerado un blanco atractivo.<sup>12,27</sup>

### **Estrategias para alcanzar un aporte farmacológico efectivo, prolongado y dirigido**

Se utilizaron vehículos farmacológicos que permiten *in vivo* la llegada más efectiva de una droga al sitio de acción, y que también son promisorios para la quimioterapia eficaz de las infecciones micobacterianas. En el tratamiento de la TBC debería remarcarse que el agente etiológico MTB puede persistir en el ámbito intramacrofágico por periodos prolongados. Por lo tanto, el tratamiento ideal requiere la llegada de los antimicobacterianos a este ámbito por mucho tiempo. El aporte sostenido de una cantidad suficiente de drogas anti-TBC a los sitios de infección, especialmente a las vesículas fagosómicas de los macrófagos, en los cuales MTB sobrevive en forma latente, se hace necesario desde una perspectiva del control clínico de la TBC intratable – como la MDR-TBC– y del tratamiento profiláctico de los individuos infectados por MTB, portadores subclínicos que no presentan la enfermedad activa.

Con este propósito, los sistemas de aporte de drogas como los que emplean liposomas<sup>28-32</sup> o microesferas<sup>33-37</sup> y la utilización de los sideróforos como vectores farmacológicos<sup>38</sup> son promisorios, como se detalla a continuación.

En primer lugar, la tecnología liposómica permite que las drogas encapsuladas aporten las dosis requeridas por períodos prolongados, en un solo intento, sin causar toxicidad a la vez que se mantiene la capacidad de proveer la droga (molecularmente dirigida) a los macrófagos del huésped. En modelos animales de TBC, rifampicina, amikacina, clofamizina o isoniazida más rifampicina encapsuladas en vesículas liposómicas mostraron una eficacia terapéutica significativamente mayor que cada droga por separado.<sup>29-31</sup> Además, hubo intentos de asistir a los pacientes intratables con amikacina liposómica, demostrándose mejoría clínica en pacientes con MDR-TBC, pero sin obtener respuesta microbiológica.<sup>32</sup>

Segundo, la tecnología de las microesferas tiene la capacidad para obtener la quimioterapia efectiva de las TBC refractarias y la profilaxis del desarrollo de la TBC activa en individuos que portan MTB latentes y no muestran ningún síntoma.<sup>33,37</sup> Recientemente, Barrow y col. desarrollaron formulaciones microesféricas de láctidos poliméricos y copolímeros glucótidos [PLG: poli (DL-lactideco-glucólido)] como excipientes biodegradables y biocompatibles para las drogas antituberculosas.<sup>37</sup> Las microesferas cargadas con la droga permiten el control programado de la liberación del fármaco por períodos muy prolongados.<sup>33,34,37</sup> El tratamiento de los ratones infectados por MTB con las microesferas cargadas de rifampicina resultó en la eliminación eficaz de los organismos de los sitios de infección (pulmón, bazo) y la eliminación completa se obtuvo con un tratamiento combinado de estas microesferas (días 0 y 7) e isoniazida una vez al día.<sup>34</sup> Khuller y col.<sup>35</sup> y Suárez y col.<sup>36</sup> comunicaron ventajas similares con la microesfera PLG encapsulada con drogas anti-TBC.

Tercero, con la finalidad de vencer la impermeabilidad de la fuerte cubierta celular, resulta útil conjugar las drogas antimicobacterianas con ciertos vectores como los sideróforos, los cuales penetran la barrera celular hacia el interior del MTB, a través del auxilio de los sistemas de transporte. Las micobacterias producen dos clases de sideróforos, la micobactina y las exoquelinas. En este contexto, Schumann y Mollmann desarrollaron eficientes sistemas de detección de sideróforos que potencialmente pueden constituir la base para la síntesis de antibióticos conjugados con dichos vectores.<sup>38</sup> Su aprobación es promisoriosa para la obtención de nuevos tipos de sistemas de administración farmacológica en el tratamiento de la TBC.

### **Inmunoterapia adyuvante**

Aunque en la actualidad se encuentran en etapas de investigación y desarrollo algunos de los nuevos agentes antimicrobianos activos contra MTB, pocos han sido objeto de estudios clínicos en la quimioterapia de las infecciones micobacterianas.

Por lo tanto, hasta el momento, parece que el diseño de protocolos de administración con las drogas antituberculosas ya existentes es más práctico que aguardar la obtención nuevas drogas antituberculosas. Debido a que solo ocasionalmente la inmunidad antimicobacteriana disminuye significativamente en presencia de la tuberculosis activa, el aumento de la respuesta inmune del huésped a través de la inmunoterapia adyuvante puede reducir la duración de la quimioterapia de los pacientes con TBC o aumentar la eficacia global de los regímenes antimicobacterianos de aquellos con TBC intratable.

### Terapia con citoquinas

Las respuestas inmunes Th1, especialmente aquellas que incluyen las citoquinas Th1 y las citoquinas proinflamatorias similares a las Th1, IFN- $\alpha$ , IL-2, IL-12, IL-18, IL-23, IL-27, factores estimulantes de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y TNF- $\alpha$ , que directa o indirectamente promueven la actividad antimicobacteriana de los macrófagos del huésped, son críticas para el establecimiento y expresión de la resistencia del huésped a las infecciones micobacterianas.<sup>39-41</sup> Se piensa que la inmunoterapia mediante estas citoquinas sería beneficiosa en la TBC intratable, como la MDR-TBC y la TBC susceptible a los fármacos en los pacientes inmunodeprimidos.<sup>42-44</sup> Sin embargo, existen limitaciones respecto de la utilización de las citoquinas como adyuvantes en el tratamiento de las infecciones micobacterianas debido a que: 1) estas citoquinas ocasionalmente provocan efectos colaterales de larga duración, a menudo sistémicos; 2) durante el curso de la terapia con citoquinas en el largo plazo, éstas pueden inducir la expresión de otras que desactivan los macrófagos (inmunosupresoras) como el factor transformante del crecimiento (TGF) beta e IL-10, con lo cual disminuye la inmunidad antimicobacteriana del huésped;<sup>39-40</sup> 3) la inmunoterapia de las infecciones micobacterianas con estas citoquinas es muy costosa cuando se la utiliza por períodos prolongados. No obstante, la inmunoterapia adyuvante con estas moléculas puede ser muy útil para el enfoque de las micobacteriosis de difícil tratamiento o las de los huéspedes inmunodeficientes. Las citoquinas más prometedoras son las siguientes:

#### 1. IFN- $\alpha$

El IFN- $\alpha$  se utilizó en algunos ensayos clínicos de TBC intratable y en infecciones del complejo *Mycobacterium avium* (MAC).<sup>42-44</sup> Se comunicó que la terapia adyuvante con la asociación de IFN- $\alpha$  y GM-CSF fue eficaz para el tratamiento de la MDR-TBC del cerebro y médula espinal, obteniéndose mejorías neurológicas y radiológicas significativas.

Debido a los efectos colaterales sistémicos del IFN- $\alpha$ , quizá sea más adecuada su administración local a través de aerosoles. Condos y col. demostraron que el IFN- $\alpha$  en aerosol fue eficaz para controlar la MDR-TBC refractaria a través de una rápida conversión del esputo y la elevación de citoquinas.<sup>45</sup>

#### 2. IL-2

Johnson y col. comunicaron que la IL-2 fue eficaz contra la MDR-TBC cuando se la utilizó en combinación con regímenes de fármacos múltiples en pacientes con TBC.<sup>46</sup> La administración de IL-2 aumentó las células NK, las células T y su activación, además de provocar una rápida conversión del esputo y una mejoría radiológica en los pacientes con TBC.<sup>46</sup> Sin embargo, debería remarcarse que un ensayo aleatorizado reciente con IL-2 adyuvante asociada a quimioterapia estándar en adultos con TBC pulmonar sin infección por HIV, mostró que el IL-2 no promovió la eliminación bacilar ni mejoró los síntomas clínicos.<sup>47</sup>

#### 3. GM-CSF

Un estudio reciente de PedraL-Sampaio y col. mostró que el GM-CSF recombinante humano fue eficaz en algún grado para acelerar la conversión negativa del esputo en pacientes con TBC

pulmonar, sin causar efectos adversos serios, cuando se lo administró dos veces por semana asociado a un curso breve de quimioterapia anti-TBC con isoniazida, rifampicina y pirazinamida.<sup>48</sup> También se había comunicado que el tratamiento con GM-CSF de pacientes con bacteriemia por MAC asociada al sida, en combinación con azitromicina, aumentó la capacidad de producir ROI y la actividad antimicobacteriana de los macrófagos del huésped.<sup>49</sup>

#### 4. IL-12

Se sabe que la administración de la IL-12 aumenta significativamente la producción de IFN- $\gamma$  inducido por MTB en las células mononucleares de la sangre periférica de los pacientes con TBC con o sin infección por HIV.<sup>50</sup> Además, la IL promueve la eliminación inducida por drogas (claritromicina y rifabutina) de la infección por MAC en los ratones inmunodeficientes combinados (SCID) y en los del tipo salvaje.<sup>51</sup> La actividad de la IL-12 depende de la inducción del IFN- $\gamma$  endógeno. El principal inconveniente de este fármaco respecto de su utilización como adyuvante en el tratamiento de las infecciones micobacterianas está en relación con su toxicidad tisular y el mecanismo de acción inespecífico. Sin embargo, recientemente se informó que la claritromicina suprimió la toxicidad de la IL-12, la cual provoca –cuando se administra por separado– la muerte de los ratones infectados con MAC, lo que demuestra que el antibiótico tiene una actividad sinérgica-aditiva al inhibir el crecimiento micobacteriano en los ratones.<sup>52</sup>

#### *Terapia adyuvante con inhibidores de las citoquinas*

Las terapias adyuvantes de la TBC con los inhibidores de las citoquinas pueden ser divididas en dos categorías. La primera está basada en la inhibición de citoquinas inmunosupresoras o desactivadoras de los macrófagos, como el TGF- $\beta$ , IL-10, IL-4 e IL-13.<sup>39-40</sup> Por lo tanto, la remoción o la disminución del exceso en la expresión de estas citoquinas pueden ser eficaces para potenciar la resistencia del huésped a la infección por MTB.<sup>43,44</sup> Con este propósito, los inhibidores del TGF- $\beta$  [(decorina, un pequeño proteoglicano natural) y el péptido asociado a la latencia (una parte de la forma latente del TGF- $\beta$ )] y los inhibidores de la IL-10 (anticuerpo contra el receptor de la IL-10) son moléculas prometedoras.

La segunda categoría está constituida por las terapias basadas en la modulación de ciertas citoquinas proinflamatorias, especialmente el TNF- $\alpha$ . El aumento de la expresión de esta molécula y el de la IL-1 se relacionan con el daño tisular de las lesiones TBC y, por lo tanto, provocan lesiones de los órganos. De esta manera, los agentes que se citan a continuación pueden ser útiles para mejorar los resultados clínicos de los quimioterapéuticos anti-TBC, especialmente en los pacientes con TBC grave.<sup>43</sup>

#### 1. Corticosteroides

Los corticosteroides son inhibidores potentes de la expresión de las citoquinas proinflamatorias y se los utiliza generalmente para el tratamiento de meningitis y pericarditis tuberculosas y en la TBC pulmonar avanzada.<sup>53</sup> Aunque los corticoides se han utilizado asociados a la quimioterapia anti-TBC en un intento por disminuir las reacciones inflamatorias, esta estrategia ha tenido un éxito limitado.<sup>54</sup> Sin embargo, con relación al uso clínico de los corticosteroides en el tratamiento de la TBC, recientemente se comunicó que la deshidroepiandrosterona y su derivado 16- $\alpha$ -bromoepiandrosterona, con propiedades antigluco corticoideas, fueron muy eficaces para inhibir el crecimiento de MTB en los sitios de infección y para prolongar la supervivencia de los ratones infectados, presumiblemente debido a que restauran la respuesta Th1 del huésped que intenta ser suprimida en los estadios avanzados de la TBC.<sup>55</sup>

#### 2. Talidomida

La talidomida es conocida por disminuir la producción de TNF- $\alpha$  por las células mononucleares de la sangre periférica.<sup>43,56</sup> La administración de talidomida asociada a la quimioterapia anti-TBC resulta en un rápido aumento de peso y mejoría sintomática en los pacientes con TBC, además de promover una recuperación neurológica completa, especialmente en los niños con meningitis tuberculosa.<sup>56,57</sup> También se demostró en modelos experimentales de meningitis tuberculosa de

conejos que un nuevo análogo de la talidomida, la droga inmunorreguladora 3 (IMiD3) en asociación con drogas anti-TBC (isoniazida más rifampicina) fue más efectiva para limitar los cambios neurológicos patológicos y aumentar la supervivencia de los animales infectados en comparación con los que recibieron talidomida.<sup>58</sup>

### 3. Infliximab

El infliximab, un anticuerpo quimérico anti-TNF- $\alpha$ , que se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoidea, puede ser útil para reducir la expresión aumentada del TNF- $\alpha$  en los pacientes con TBC.<sup>59</sup> Sin embargo, Keane y col. indicaron recientemente la desventaja potencialmente seria respecto del infliximab para activar la TBC, en especial la enfermedad extrapulmonar, la que podría desarrollarse poco después del inicio del tratamiento con este agente.<sup>60</sup>

Esto adjudica una función crítica al TNF- $\alpha$  en cuanto a la resistencia del huésped a MTB en los humanos, aunque el exceso en la expresión de esta citoquina induce daños tisulares serios en los pacientes con TBC. Por lo tanto, en circunstancias especiales, es probable que la reducción significativa de los niveles de TNF- $\alpha$  debida al tratamiento con infliximab y –presumiblemente– otros inhibidores del TNF- $\alpha$ , como los corticosteroides, puedan provocar una respuesta no deseada en los pacientes con infecciones micobacterianas.

#### *Agentes inmunomoduladores útiles como adyuvantes en el tratamiento de la TBC*

La obtención de nuevas clases de inmunomoduladores distintos de las citoquinas, particularmente aquellos que no presentan efectos adversos serios y de bajo costo, constituye un objetivo deseado. Los modificadores de la respuesta inmune, que parecen ser útiles para potenciar la resistencia del huésped a la infección del complejo MTB, se detallan en la tabla 2.<sup>40</sup>

#### Tabla 2

##### 1. ATP

Recientemente se comunicó que el tratamiento de macrófagos humanos con ATP (ATP<sup>4-</sup>) causa la potenciación de la actividad macrófaga para destruir los organismos micobacterianos, incluidos MTB, *Mycobacterium bovis*,

BCG y MAC.<sup>61,62</sup> La eliminación de estos microorganismos inducida por el ATP dentro de los macrófagos está mediada principalmente por los receptores P2X<sub>7</sub>,<sup>61,63</sup> aunque también se vio que las señales purinérgicas regulan la actividad del macrófago para destruir los organismos BCG, a través de un mecanismo independiente de los P2X<sub>7</sub>.<sup>64</sup>

Notablemente, los mecanismos dependientes del ATP también son mediados por la fosfolipasa D, la cual ha sido vinculada a los componentes antimicrobianos de los leucocitos dependientes de la movilización intracelular de Ca<sup>++</sup>, con la consiguiente fusión lisosómica y acidificación de los fagosomas que contienen micobacterias.<sup>65, 66</sup>

La ventaja del ATP como adyuvante en la quimioterapia anti-TBC es que este agente es un compuesto esencial de todas las células y, por lo tanto, seguro para los seres humanos.

Además, el ATP actúa directamente sobre los macrófagos y provoca rápidamente no sólo la potenciación de la actividad antimicobacteriana macrófaga sino también la apoptosis concomitante de esta célula.

Por lo tanto, los macrófagos estimulados por el ATP no parecen ser capaces de servir como fuente celular de citoquinas inmunosupresoras (IL-10, IL-13, TGF- $\beta$ ), las cuales anulan las funciones antimicobacterianas macrófagas en forma autocrina o paracrina. El ATP, ventajosamente una molécula barata, constituye entonces una alternativa adecuada como agente adyuvante en combinación con las drogas antituberculosas para el tratamiento clínico de MTB intratable.

##### 2. $\alpha$ -galactosilceramida

La  $\alpha$ -galactosilceramida ( $\alpha$ -GalCer) es un glucolípido derivado de la esponja marina conocida por promover la activación de las células NKT.<sup>67</sup> La administración *in vivo* de  $\alpha$ -GalCer provoca la

movilización tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa dependiente de las células NKT limitada a las Cd11d, las cuales producen IFN- $\gamma$  en respuesta a las señales estimulantes de la  $\alpha$ -GalCer.<sup>68</sup> Curiosamente, hace poco tiempo se vio que la activación de las células NKT con este glucolípidio redujo la carga bacteriana en los pulmones, disminuyó la lesión tisular y prolongó la supervivencia de ratones infectados.<sup>67</sup> Por lo tanto, la  $\alpha$ -GalCer parece ser un agente promisorio en la inmunoterapia adyuvante de la TBC.

### 3. 1- $\alpha$ ,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>

El déficit de la 1- $\alpha$ ,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> (vitamina D<sub>3</sub>; calcitriol) se asocia con aumento del riesgo de TBC.<sup>69</sup> Se sabe que el metabolismo de la vitamina D<sub>3</sub> promueve la activación de los macrófagos y restringe el crecimiento intracelular de MTB.<sup>69</sup> La vitamina D<sub>3</sub> aumenta los intermediarios de nitrógeno reactivo (RNI) que potencian la actividad antimicrobiana de los macrófagos contra los organismos MTB intracelulares.<sup>70</sup> En un modelo de infección experimental en ratones con *M. bovis*, inducida con aerosoles, la progresión de la enfermedad –en términos de colonización bacteriana– fue más rápida en los ratones carecientes de vitamina D<sub>3</sub> que en los no carecientes.<sup>71</sup> Este efecto del calcitriol sobre la colonización micobacteriana fue más pronunciado en los ratones del tipo salvaje (NOS2<sup>+/+</sup>) que los deficientes de la óxido nítrico sintasa inducible (NOS2<sup>-/-</sup>), lo que reafirma el concepto de que la vitamina D<sub>3</sub> aumenta la eliminación micobacteriana mediada por los macrófagos a través de un mecanismo dependiente del RNI.<sup>71</sup>

### 4. *Mycobacterium vaccae* (SRL 172)

Los preparados inactivados por calor de *M. vaccae*, una de las micobacterias saprófitas no tuberculosas, llamaron recientemente la atención como adyuvantes de la quimioterapia anti-TBC.<sup>72,73</sup> De acuerdo con los resultados de muchos estudios no cegados de inmunización con *M. vaccae* de pacientes con TBC activa, la administración intradérmica de este microorganismo sumada a los regímenes antituberculosos mejora los resultados de la quimioterapia en los pacientes con TBC, según lo observado a través de parámetros clínicos, radiológicos y bacteriológicos, sin provocar toxicidad.<sup>72,73</sup>

Sin embargo, un estudio aleatorizado controlado con placebo mostró que la inmunoterapia con una dosis única de *M. vaccae* como adyuvante del tratamiento antituberculoso estándar en adultos positivos para HIV y tuberculosis pulmonar no tuvo efectos significativos sobre la supervivencia ni sobre los parámetros bacteriológicos.<sup>74</sup> En efecto, una búsqueda reciente en las bases de datos Cochrane, Medline, Embase y otras listas de referencia de artículos concernientes a estudios aleatorizados y cuasi aleatorizados que usaron *M. vaccae* inactivado por calor en pacientes con TBC sustentó la conclusión de que *M. vaccae* no beneficia a estos pacientes.<sup>75</sup> En la actualidad se está llevando a cabo en Vietnam un estudio importante con inyecciones múltiples de *M. vaccae* asociado a un tratamiento quimioterapéutico anti-TBC de corta duración.<sup>73</sup>

### *Suplementos nutricionales como terapia adyuvante de la TBC*

Aunque el apoyo nutricional se recomienda como parte del régimen terapéutico de la TBC, la importancia de éste en los pacientes con TBC nunca fue estudiada. Recientemente se comunicó que, en pacientes de la India, el suplemento con vitaminas múltiples y oligoelementos resultó significativamente eficaz en el acortamiento de los regímenes quimioterapéuticos anti-TBC estándar.<sup>76</sup> En ese contexto también se indicó que la intervención nutricional temprana en estos pacientes incrementó su peso corporal, masa magra y funciones físicas, en términos de aumento de la fuerza y de la recuperación del estado de emaciación.<sup>77</sup> Por lo tanto, el suplemento nutricional en los pacientes con TBC puede ser considerado como un tratamiento adyuvante, especialmente en los países en desarrollo.

### **Conclusiones**

Hasta el momento, el manejo clínico de los pacientes con TBC plantea problemas de difícil resolución, como la emergencia mundial y el aumento de la prevalencia de las cepas MDR-TBC, además del cumplimiento terapéutico insuficiente, especialmente en los países en desarrollo.



Aunque se realizan muchos esfuerzos para utilizar las nuevas quinolonas y los derivados de la rifampicina como parte de los regímenes con drogas múltiples para la TBC intratable, especialmente la MDR-TBC, los médicos no están satisfechos con los resultados terapéuticos de estos fármacos, en virtud de los efectos relativamente débiles debidos a la resistencia cruzada con las drogas madre y la emergencia rápida de cepas resistentes.<sup>5</sup> Además, aunque se sintetizó y descartó cierto número de agentes antituberculosos candidatos, solamente una cantidad limitada de estas drogas está siendo evaluada a través de ensayos clínicos.<sup>6</sup> Esto también se aplica a las drogas anti-MAC, actualmente en desarrollo.<sup>7,8</sup>

Para enfrentar estos problemas urge crear nuevas clases de agentes con potente actividad anti-TBC sin resistencia cruzada con los fármacos ya existentes. Con este propósito, es necesario diseñar medicamentos anti-TBC sobre la base de nuevos blancos farmacológicos. En la actualidad, con la secuenciación del genoma del MTB,<sup>7,8</sup> se pueden implementar radicalmente nuevos métodos para suprimir el crecimiento de las micobacterias. Por ejemplo, los nuevos blancos como las proteínas codificadas por los genes *icl*, *pcaA*, *mmaA4*, *mmpL7* y *rml* resultan prometedores.<sup>11,12</sup> Además, también se dispone de las estructuras de alta resolución de los productos génicos codificados por los genes de virulencia y se está diseñando un inhibidor basado en estas estructuras, lo que promovería el descubrimiento de nuevos fármacos potentes contra los bacilos tuberculosos, especialmente las cepas latentes de MTB. Estos enfoques bioinformáticos estructurales son muy prometedores en tal sentido.

Otra estrategia promisoría es la implementación de regímenes más efectivos para el tratamiento de los pacientes con TBC mediante fármacos anti-TBC ya existentes. En primer lugar, el perfeccionamiento de los sistemas de provisión farmacológica de los agentes anti-TBC a través de liposomas o de microesferas.<sup>28,37</sup> Esto puede aumentar significativamente la adhesión al tratamiento.

En segundo lugar, los regímenes de drogas antituberculosas actuales, en asociación con los inmunomoduladores adyuvantes apropiados (citoquinas inmunopotenciadoras, inhibidores de las citoquinas que desactivan macrófagos, inhibidores del TNF- $\alpha$ , ATP,  $\alpha$ -GalCer, *M. vaccae*, etc.), son muy esperanzadores.<sup>40,43,44</sup> Sin embargo, parece que la inmunoterapia adyuvante con estos agentes en asociación con la quimioterapia antituberculosa actualmente enfrenta serios problemas, como sus costos elevados, efectos adversos serios ocasionales y, en muchos casos, la baja eficacia para potenciar los mecanismos de defensa del huésped contra los bacilos tuberculosos, especialmente por la inducción de citoquinas que desactivan macrófagos a través de la administración a largo plazo.<sup>40</sup>

Como se describió, los agentes que se sintetizaron y descartaron, además de los que están actualmente en investigación, son la nueva generación de fármacos antituberculosos. Es más, se están haciendo intentos significativos para descubrir nuevos medicamentos sobre la base de los nuevos blancos farmacológicos.

En cualquier caso, el objetivo más urgente de la quimioterapia de la TBC, especialmente la asociada a la infección con HIV, es obtener drogas muy activas pero de bajo costo, las cuales no sólo puedan ser utilizadas en los países industrializados, sino también por los que están en vías de desarrollo, en donde está aumentando rápidamente la incidencia de la TBC intratable asociada al sida.

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tiruvilumala P, Reichman LB. Tuberculosis. Annu Rev Public Health 2002; 23:403-426.
2. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. Lancet 2003; 362:887-899.
3. Iseman MD. Treatment and implications of multidrug-resistant tuberculosis for the 21st century. Chemotherapy. 1999; 45

- (Suppl 2):34-40.
4. Schraufnagel DE. Tuberculosis treatment for the beginning of the next century. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3:651-662.
  5. Tomioka H. Prospects for development of new antimycobacterial drugs. *J Infect Chemother* 2000; 6:8-20.
  6. Tomioka H. Type II pneumocytes in the evaluation of drug antimycobacterial activity. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4:127-139.
  7. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 1998; 393:537-544.
  8. Fleischmann RD, Alland D, Eisen JA, et al. Whole-genome comparison of *Mycobacterium tuberculosis* clinical and laboratory strains. *J Bacteriol* 2002; 184:5479-5490.
  9. Glickman MS, Jacobs WR. Microbial pathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis*: Dawn of a discipline. *Cell* 2001; 104:477-485.
  10. Smith I. *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis and molecular determinants of virulence. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16:463-496.
  11. Duncan K. Identification and validation of novel drug targets in tuberculosis. *Curr Pharm Design* 2004; 10:3185-3194.
  12. Kantardjieff K, Rupp B. Structural bioinformatic approaches to the discovery of new antimycobacterial drugs. *Curr Pharm Design* 2004; 10:3195-3211.
  13. Chan J, Flynn J. The immunological aspects of latency in tuberculosis. *Clin Immunol* 2004; 110:2-12.
  14. Smith CV, Sharma V, Sacchetti JC. TB drug discovery: addressing issues of persistence and resistance. *Tuberculosis (Edinb)* 2004; 84:45-55.
  15. Zhang Y, Amzel LM. Tuberculosis drug targets. *Curr Drug Targets* 2002; 3:131-154.
  16. Terwilliger TC, Park MS, Waldo GS, et al. The TB structural genomics consortium: a resource for *Mycobacterium tuberculosis* biology. *Tuberculosis (Edinb)* 2003; 83:223-249.
  17. Gomez JE, McKinney JD. M. tuberculosis persistence, latency, and drug tolerance. *Tuberculosis (Edinb)* 2004; 84:29-44.
  18. Honer Zu Bentrup K, Miczak A, Swenson DL, Russell DG. Characterization of activity and expression of isocitrate lyase in *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis*. *J Bacteriol* 1999; 181:7161-7167.
  19. McKinney JD, Honer Zu Bentrup K, Munoz-Elias EJ, et al. Persistence of *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages and mice requires the glyoxylate shunt enzyme isocitrate lyase. *Nature* 2000; 406:735-738.
  20. Glickman MS, Cox JS, Jacobs WR Jr. A novel mycolic acid cyclopropane synthetase is required for cording, persistence, and virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Cell* 2000; 5:717-727.
  21. Yuan Y, Lee RE, Besra GS, Belisle JT, Barry CE. Identification of a gene involved in the biosynthesis of cyclopropanated mycolic acids in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:6630-6634.
  22. Cox JS, Chen B, McNeil M, Jacobs WR Jr. Complex lipid determines tissue-specific replication of *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Nature* 1999; 402:79-83.
  23. Gurcha SS, Baulard AR, Kremer L, et al. Ppm1, a novel polyprenol monophosphomannose synthase from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochem J* 2002; 365:441-450.
  24. Alexander DC, Jones JR, Tan T, Chen JM, Liu J. PimF, a mannosyltransferase of mycobacteria, is involved in the biosynthesis of phosphatidylinositol mannosides and lipoarabinomannan. *J Biol Chem* 2004; 279:18824-18833.
  25. Ma Y, Stern RJ, Scherman MS, et al. Drug targeting *Mycobacterium tuberculosis* cell wall synthesis: genetics of dTDP - rhamnose synthetic enzymes and development of a microtiter plate-based screen for inhibitors of conversion of dTDP - glucose to dTDP-rhamnose. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1407-1416.
  26. Almud JJ, Oliveira MA, Kern AD, Grishin NV, Phillips MA, Hackert ML. Crystal structure of human ornithine decarboxylase at 2.1 Å resolution: structural insights to antizyme binding. *J Mol Biol* 2000; 295:7-16.
  27. Clements JM, Beckett RP, Brown A, et al. Antibiotic activity and characterization of BB-3497, a novel peptide deformylase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:563-570.
  28. Khuller GK, Kapur M, Sharma S. Liposome technology for drug delivery against mycobacterial infections. *Curr Pharm Design* 2004; 10:3263-3274.
  29. Deol P, Khuller GK, Joshi K. Therapeutic efficacies of isoniazid and rifampin encapsulated in lung-specific stealth liposomes against *Mycobacterium tuberculosis* infection induced in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1211-1214.
  30. Adams LB, Sinha I, Franzblau SG, Krahenbuhl JL, Mehta RT. Effective treatment of acute and chronic murine tuberculosis with liposome-encapsulated clofazimine. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1638-1643.
  31. Dhillon J, Fielding R, Adler-Moore J, Goodall RL, Mitchison D. The activity of low-clearance liposomal amikacin in experimental murine tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:869-876.
  32. Whitehead TC, Lovering AM, Cropley IM, Wade P, Davidson RN. Kinetics and toxicity of liposomal and conventional amikacin in a patient with multidrug-resistant tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:794-797.
  33. Quenelle DC, Staas JK, Winchester GA, Barrow EL, Barrow WW. Efficacy of microencapsulated rifampin in *Mycobacterium tuberculosis*-infected mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1144-1151.
  34. Quenelle DC, Winchester GA, Staas JK, Barrow EL, Barrow WW. Treatment of tuberculosis using a combination of sustained-release rifampin-loaded microspheres and oral dosing with isoniazid. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1637-1644.
  35. Pandey R, Khuller GK. Subcutaneous nanoparticle-based antitubercular chemotherapy in an experimental model. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:266-268.
  36. Suarez S, O'Hara P, Kazantseva M, et al. Respirable PLGA microspheres containing rifampicin for the treatment of

- tuberculosis: screening in an infectious disease model. *Pharm Res* 2001; 18:1315-1319.
37. Barrow WW. Microsphere technology for chemotherapy of mycobacterial infections. *Curr Pharm Design* 2004; 10:3275-3284.
  38. Schumann G, Mollmann U. Screening system for xenosiderophores as potential drug delivery agents in mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1317-1322.
  39. Tomioka H. Profiles of cytokine network in the hosts with mycobacterial infection. *Clin Immunol (Tokyo)* 2001; 35:571-579.
  40. Tomioka H. Adjunctive immunotherapy of mycobacterial infections. *Curr Pharm Design* 2004; 10:3297-3312.
  41. Van de Vosse E, Hoeve MA, Ottenhoff TH. Human genetics of intracellular infectious diseases: molecular and cellular immunity against *Mycobacteria* and *Salmonellae*. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:739-749.
  42. Murray HW. Interferon-gamma and host antimicrobial defense: current and future clinical applications. *Am J Med* 1994; 97:459-467.
  43. Toossi Z. Adjunctive immunotherapy of tuberculosis. *Cytokine Cell Mol Ther* 1998; 4:105-112.
  44. Holland SM. Cytokine therapy of mycobacterial infections. *Adv Intern Med* 2000; 45:431-452.
  45. Condos R, Rom WN, Schluger NW. Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon-gamma via aerosol. *Lancet* 1997; 349:1513-1515.
  46. Johnson B, Bekker LG, Ress S, Kaplan G. Recombinant interleukin 2 adjunctive therapy in multidrug-resistant tuberculosis. *Novartis Found Symp* 1998; 217:99-106.
  47. Johnson BJ, Ssekasanvu E, Okwera A, et al. Randomized trial of adjunctive interleukin-2 in adults with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:185-191.
  48. Pedral-Sampaio DB, Netto EM, Brites C, et al. Use of Rhu-GM-CSF in pulmonary tuberculosis patients: results of a randomized clinical trial. *Braz J Infect Dis* 2003; 7:245-252.
  49. Kemper CA, Bermudez LE, Deresinski SC. Immunomodulatory treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with AIDS by use of recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Infect Dis* 1998; 177:914-920.
  50. Zhang M, Gong J, Iyer D, et al. T-cell cytokine responses in persons with tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *J Clin Invest* 1994; 4:2435-2440.
  51. Doherty TM, Sher A. IL-12 promotes drug-induced clearance of *Mycobacterium avium* infection in mice. *J Immunol* 1998; 160:5428-5435.
  52. Bermudez LE, Petrofsky M, Wu M, Young LS. Clarithromycin significantly improves interleukin-12-mediated anti-*Mycobacterium avium* activity and abolishes toxicity in mice. *J Infect Dis* 1998; 178:896-899.
  53. Alzeer AH, FitzGerald JM. Corticosteroids and tuberculosis: risks and use as adjunctive therapy. *Tuber Lung Dis* 1993; 74:6-11.
  54. Prasad K, Volmink J, Menon GR. Steroids for treating tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 3:CD002244.
  55. Hernandez-Pando R, Aguilar-Leon D, Orozco H, et al. 16 $\alpha$ -Bromoepiandrosterone restores T helper cell type 1 activity and accelerates chemotherapy-induced bacterial clearance in a model of progressive pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* 2005; 191:299-306.
  56. Tramontana JM, Utaipat U, Molloy A, et al. Thalidomide treatment reduces tumor necrosis factor alpha production and enhances weight gain in patients with pulmonary tuberculosis. *Mol Med* 1995; 1:384-397.
  57. Schoeman JF, Springer P, Ravenscroft A, et al. Adjunctive thalidomide therapy of childhood tuberculous meningitis: possible anti-inflammatory role. *J Child Neurol* 2000; 15:497-503.
  58. Tsenova L, Mangaliso B, Muller G, et al. Use of IMiD3, a thalidomide analog, as an adjunct to therapy for experimental tuberculous meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1887-1895.
  59. Reimold AM. TNF- $\alpha$  as therapeutic target: new drugs, more applications. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002; 1:377-392.
  60. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001; 345:1098-1104.
  61. Lamm DA, Stober C, Harvey CJ, Kendrick N, Panchalingam S, Kumararatne DS. ATP-induced killing of mycobacteria by human macrophages is mediated by purinergic P2Z(P2X7) receptors. *Immunity* 1997; 7:433-444.
  62. Tomioka H. ATP-mediated potentiation of antimicrobial activity of macrophages. *Clin Immunol (Tokyo)* 2003; 40:442-449.
  63. Fairbairn IP, Stober CB, Kumararatne DS, Lamm DA. ATP-mediated killing of intracellular mycobacteria by macrophages is a P2X7-dependent process inducing bacterial death by phagosome-lysosome fusion. *J Immunol* 2001; 167:3300-3307.
  64. Sikora A, Liu J, Brosnan C, Buell G, Chessel I, Bloom BR. Purinergic signaling regulates radical-mediated bacterial killing mechanisms in macrophages through a P2X7-independent mechanism. *J Immunol* 1999; 163:558-561.
  65. Kusner DJ, Adams J. ATP-induced killing of virulent *Mycobacterium tuberculosis* within human macrophages requires phospholipase D. *J Immunol* 2000; 164:379-388.
  66. Stober CB, Lamm DA, Li CM, Kumararatne DS, Lightman SL, McArdle CA. ATP-mediated killing of *Mycobacterium bovis* Bacille Calmette-Guerin within human macrophage is calcium dependent and associated with the acidification of mycobacteria-containing phagosomes. *J Immunol* 2001; 166:6276-6286.
  67. Chackerian A, Alt J, Perera V, Behar SM. Activation of NKT cells protects mice from tuberculosis. *Infect Immun* 2002; 70:6302-6309.

68. Burdin N, Brossay L, Kronenberg M. Immunization with galactosylceramide polarizes CD1-reactive NK T cells towards Th2 cytokine synthesis. *Eur J Immunol* 1999; 29:2014-2025.
69. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet* 2000; 355:618-621.
70. Rockett KA, Brookes R, Udalova I, Vidal V, Hill AV, Kwiatkowski D. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces nitric oxide synthase and suppresses growth of *Mycobacterium tuberculosis* in a human macrophage-like cell line. *Infect Immun* 1998; 66:5314-5321.
71. Waters WR, Palmer MV, Nonnecke BJ, Whipple DL, Horst RL. *Mycobacterium bovis* infection of vitamin D-deficient NOS2-/- mice. *Microb Pathog* 2004; 36:11-17.
72. Stanford JL, Stanford CA. Immunotherapy of tuberculosis with *Mycobacterium vaccae* NCTC 11659. *Immunobiology* 1994; 191:555-563.
73. Stanford J, Stanford C, Grange J. Immunotherapy with *Mycobacterium vaccae* in the treatment of tuberculosis. *Front Biosci* 2004; 9:1701-1719.
74. Mwinga A, Nunn A, Ngwira B. *Mycobacterium vaccae* (SRL172) immunotherapy as an adjunct to standard antituberculosis treatment in HIV-infected adults with pulmonary tuberculosis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1050-1055.
75. De Bruyn G, Garner P. *Mycobacterium vaccae* immunotherapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001166.
76. Chandra RK. Nutrient supplementation as adjunct therapy in pulmonary tuberculosis. *Int J Vitam Nutr Res* 2004; 74:144-146.
77. Paton NI, Chua YK, Earnest A, Chee CB. Randomized controlled trial of nutritional supplementation in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:460-465.
78. Tomioka H. Present status and future prospects of chemotherapeutics for intractable infections due to *Mycobacterium avium* complex. *Curr Drug Discovery Technol* 2004; 1:255-268.

---

## DIAGNOSTICO POR IMAGENES DE LA TUBERCULOSIS ABDOMINAL



**Columnista Experto de SIIC**  
**Dr. Mehraj Sheikh**

Associate Professor. Specialization field: Diagnostic Radiology., Jabriya, Kuwait

### Introducción

La tuberculosis (TBC) es una epidemia global que ha emergido nuevamente y se complica debido a la epidemia actual del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)/virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y por el uso de drogas inmunosupresoras. Esta enfermedad puede comprometer cualquier sistema del organismo y en el abdomen puede remedar una variedad de afecciones tales como enfermedad intestinal inflamatoria, neoplasias y otras enfermedades infecciosas.

Las características radiológicas, aunque no son patognomónicas, son muy sugestivas de la enfermedad cuando se las considera junto con la presentación clínica, el estado inmunológico y el perfil demográfico. Debido a la amplia variación en la presentación de la tuberculosis abdominal y a las diferentes modalidades del diagnóstico por imágenes, es necesario extraer mediante un formato basado en las pruebas existentes los aspectos importantes de cada modalidad que podrían ser útiles en la práctica radiológica. Esto es lo que propone esta revisión y el texto se divide según las áreas comprometidas dentro del abdomen:

peritoneo,  
sistema linfático,  
tracto gastrointestinal,  
órganos sólidos.

La tuberculosis genitourinaria es una entidad separada, por lo cual se excluye de esta revisión.

## **Tuberculosis peritoneal**

La peritonitis es una manifestación infrecuente de la tuberculosis, que se produce en menos del 4% de los pacientes y se presenta con distensión abdominal, dolor y fiebre. Aproximadamente el 15% de los casos se asocia con TBC pulmonar activa<sup>3,4</sup> y se considera que la mayoría es consecuencia de la reactivación de focos latentes de TBC en el peritoneo, establecidos previamente a causa de la diseminación hematogena de un foco primario pulmonar. Además, la peritonitis tuberculosa puede acontecer luego de la diseminación hematogena de los sitios con infección primaria activa cercanos o remotos o por la liberación del material caseoso de un ganglio linfático afectado, de un segmento intestinal o de las trompas de Falopio.<sup>2,5-8</sup>

### *Características generales*

Tradicionalmente se describen tres tipos de peritonitis tuberculosa: "ascítico- húmeda", "fibrótica-fija" y "plástica y seca". El tipo "ascítico húmedo" es el más común y se caracteriza por grandes cantidades de líquido ascítico libre o tabicado.

La peritonitis "fibrótica-fija" es menos frecuente y se distingue por el compromiso del epiplón, un plastrón de asas intestinales y mesenterio y a veces por ascitis tabicada. La "plástica y seca" es inusual y se caracteriza por nódulos caseosos, reacción peritoneal fibrótica y adherencias densas.<sup>2,12-16</sup> Sin embargo, esta clasificación no parece ser lo suficientemente precisa para reflejar todas las combinaciones de características radiológicas demostradas mediante las modalidades del diagnóstico por imágenes, debido a que el peritoneo, el epiplón mayor y el mesenterio del intestino delgado están sujetos a distintos grados de compromiso durante el transcurso de la enfermedad.<sup>17,18</sup>

El tipo "húmedo", que se observa en el 90% de los casos, se caracteriza por grandes cantidades (el 97% de los pacientes tienen ascitis en el momento de su presentación<sup>3,4,19</sup>) de líquido ascítico viscoso que se distribuye en forma difusa o está tabicado en bolsillos complejos.<sup>13,15</sup> El tipo "fibrótico y fijo" se manifiesta en el 60% de los casos y en la tomografía computada (TC) y en la ecografía (ECO) se caracteriza por la presencia de masas en el epiplón mayor, un plastrón de asas intestinales y mesenterio y ocasionalmente por ascitis tabicada.<sup>15</sup> La peritonitis "plástica" o "seca" se presenta en el 10% de los casos y se identifica por los nódulos caseosos, la reacción peritoneal fibrótica y las adherencias densas.<sup>15,16</sup> Estos signos sugieren tuberculosis pero no son específicos debido a que la diseminación de la neoplasia peritoneal, el mesotelioma y la peritonitis pueden ser similares en apariencia. Detectamos peritonitis en el 77% de los pacientes de nuestro estudio en los el tipo "húmedo" y "seco" eran los más comunes.<sup>20</sup> Las complicaciones de la peritonitis tuberculosa comprenden la formación de abscesos interasa, que en algunas ocasiones son detectados únicamente mediante la TC, o bandas de adhesión que producen obstrucción. En la enfermedad avanzada la pérdida de planos adiposos puede ser la causa de la falta de definición de diversas estructuras anatómicas dentro del abdomen.

### *Características específicas*

#### **Ascitis**

La ascitis libre o tabicada se manifiesta en 30% a 100% de los casos y se puede demostrar mediante la ECO o la TC.<sup>18,21,22</sup> Sin embargo, la ECO se recomienda en la investigación inicial para visualizar pequeñas cantidades de líquido ascítico libre o tabicado que no se sospechan clínicamente (figura 1). Las características de la ECO que sugieren peritonitis tuberculosa son la presencia de bandas delgadas y fibrosas en el líquido ascítico, la ascitis localizada y los nódulos linfáticos caseosos o calcificados. Los restos ecogénicos visibles en la ECO representan la presencia de bandas finas de material particulado en el líquido ascítico que se observan en el 10% al 40% de los casos.<sup>13,15-17,23</sup> La ECO permite delinear los septos múltiples, móviles y delgados y los restos de la ascitis en 10% a 100% de los pacientes (figuras 2, 3a).<sup>13,15-18,21,24-26</sup> En estudios retrospectivos de pacientes con ascitis, los tabiques se registran en el 10% al 72%,<sup>13,15-17</sup> mientras que en ensayos prospectivos estos resultados oscilan entre 30% y 100%.<sup>21,24,27</sup>

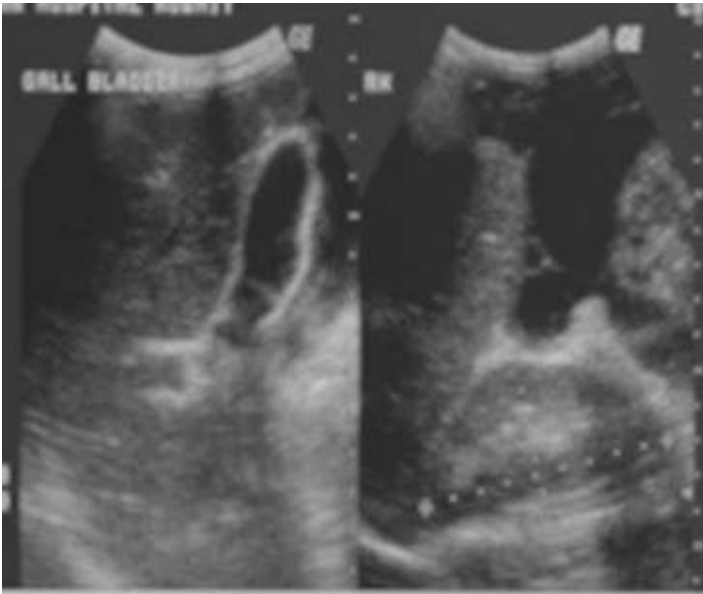


Figura 1

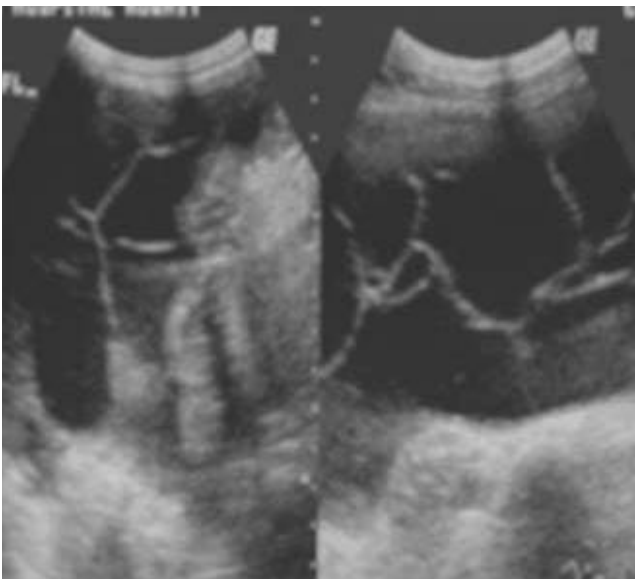


Figura 2

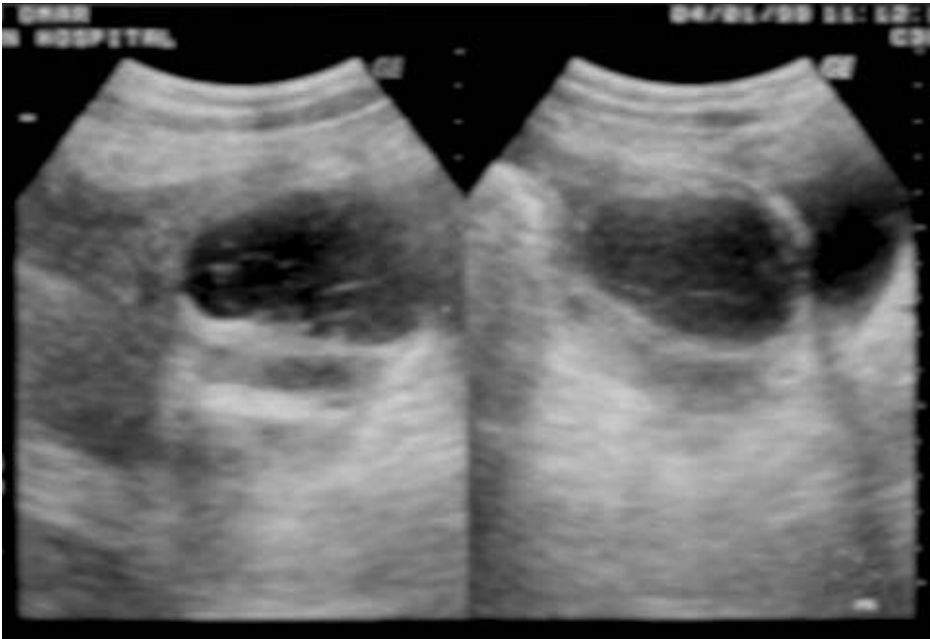


Figura 3a

En la TC, el líquido ascítico presenta valores altos de atenuación (20-45 UH) en la mayoría de los enfermos<sup>9,10,15,18,25,26</sup> debido al contenido elevado de células y proteínas. La TC simple y con contraste demuestra claramente el nivel líquido/grasa en el líquido ascítico.<sup>28</sup> El líquido ascítico de la TBC presenta valores bajos de atenuación cercanos a la densidad del agua en algunos sujetos,<sup>9,15,29</sup> lo que probablemente refleja una fase trasudativa previa por la reacción inmune.<sup>18,29</sup> Con la TC pueden encontrarse fracasos en cuanto a la detección de tabiques interconectados, múltiples y delgados en la mayoría de los pacientes, en especial en las regiones subdiafragmática y pelviana (figura 3b). En un estudio retrospectivo acerca de las características de la TC en la TBC abdominal encontramos grandes volúmenes de líquido ascítico en el 52% de los sujetos.<sup>20</sup>

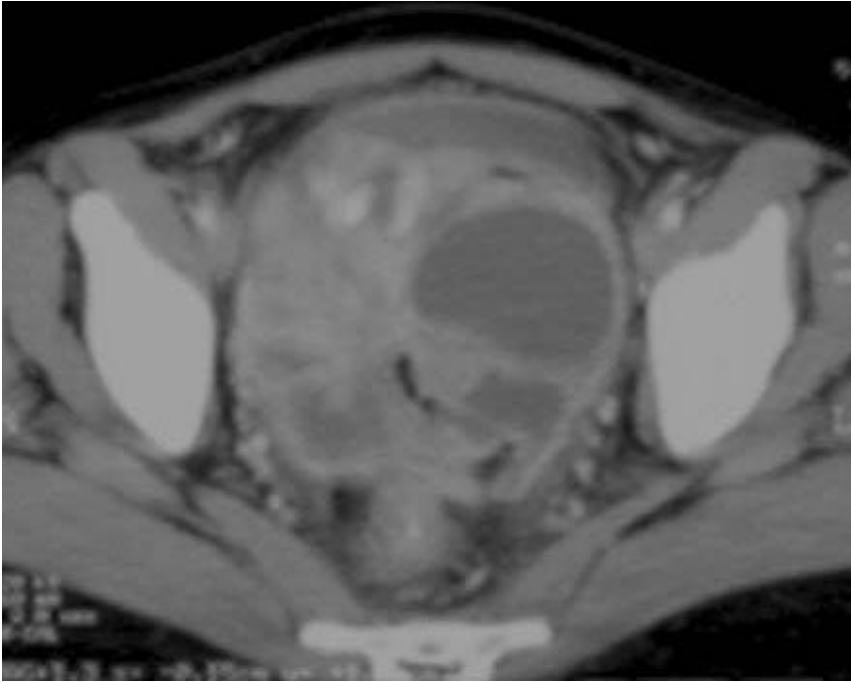


Figura 3b

#### Peritoneo

El engrosamiento del peritoneo y los nódulos pequeños se visualiza mejor ante la presencia de ascitis, tanto en la ECO (figuras 4a y 4b) como en la TC (figuras 5, 6a y 6b); sin embargo, los cambios peritoneales no fueron evaluados o descritos separadamente en la mayoría de los estudios que emplearon ECO.<sup>13,15,16,22,27</sup> El engrosamiento peritoneal difuso, regular o irregular hipoeoico con nódulos pequeños o sin éstos puede ser detectado mediante la ECO<sup>17</sup> (figura 4).<sup>21,24</sup> El peritoneo se encuentra engrosado en alrededor del 14% al 100% de los pacientes con ascitis.<sup>8,17,21,24</sup> La aparición de engrosamiento peritoneal se describió inicialmente en siete pacientes con ascitis, de los cuales tres presentaron el realce del peritoneo luego de la administración de contraste.<sup>18</sup> Desde entonces, el engrosamiento leve y uniforme del peritoneo o el realce pronunciado con el contraste se informó en la mayoría de los casos en presencia de ascitis.<sup>15,24,29,30</sup> La TC es la mejor modalidad para el diagnóstico por imágenes. Revela masas moteadas de baja densidad o el engrosamiento nodular de tejido blando a lo largo de las superficies peritoneales más vascularizadas, del mesenterio y del epiplón, como también las asas intestinales apelmazadas<sup>26</sup> (figura 6).<sup>15,23</sup>



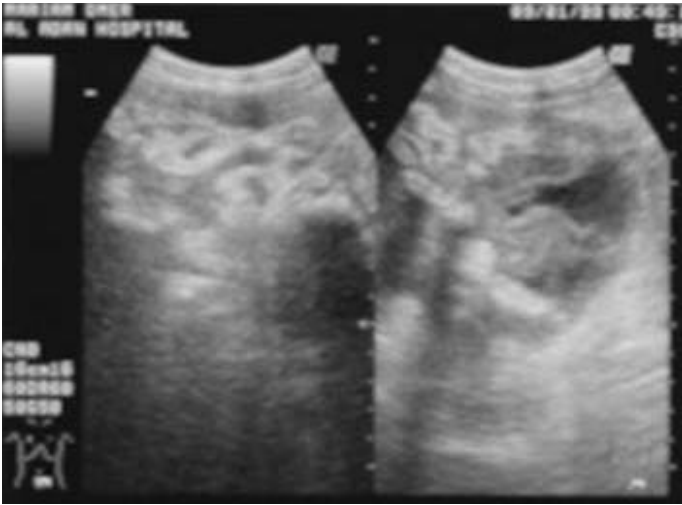


Figura 4a

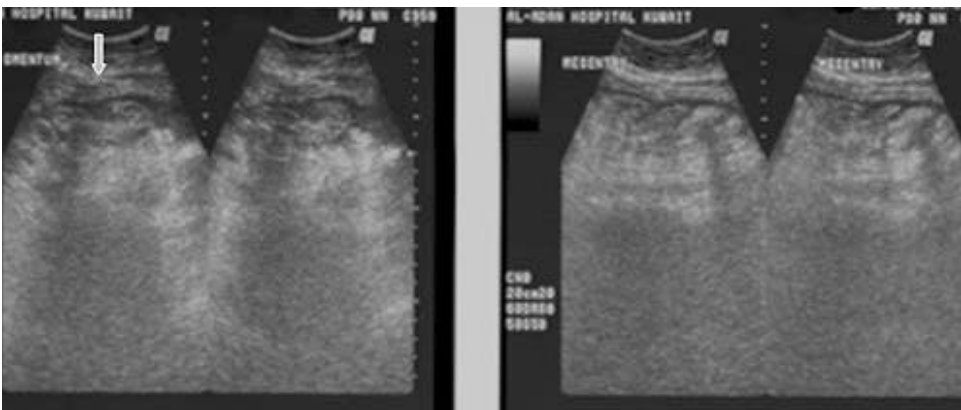


Figura 4b



Figura 5

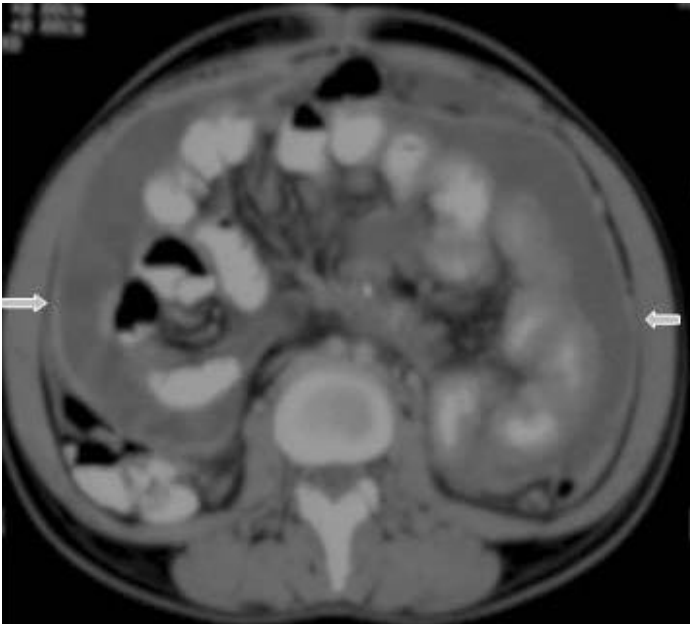


Figura 6a

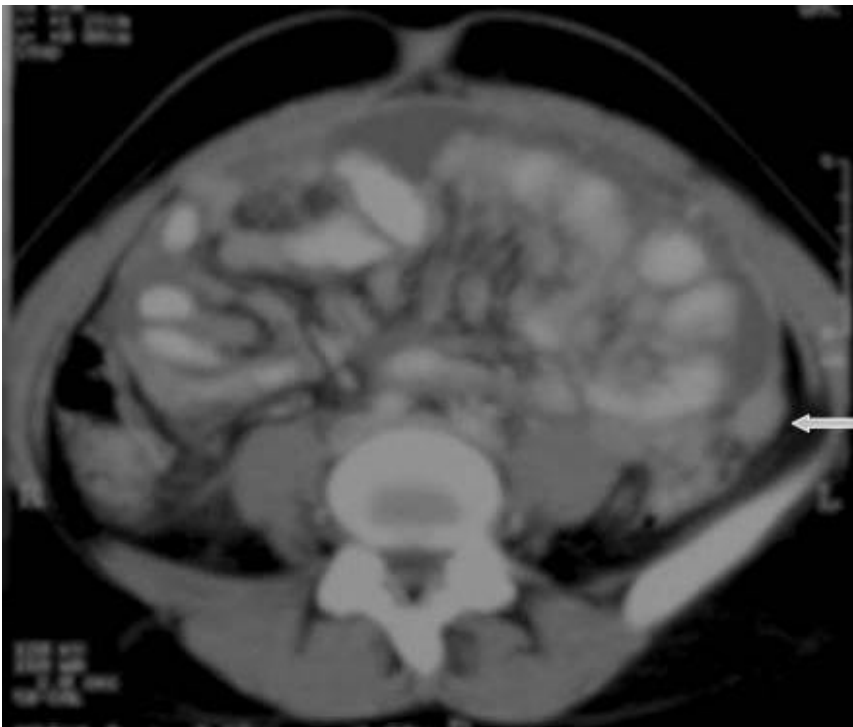


Figura 6b

### Epiplón

La localización superficial del epiplón mayor permite que sea fácilmente diferenciado mediante las modalidades del diagnóstico por imágenes. El compromiso del epiplón puede tener apariencia "nodular", "manchada" o "apelmazada" y se demostró en alrededor de 14% al 55% de los casos, según distintas series.<sup>13,16,24</sup> El engrosamiento nodular se observa en la ECO en ocasiones (figura

4) como el engrosamiento del epiplón con ecogenicidad semejante a la de una hoja, asas intestinales engrosadas y adheridas con exudado o ascitis escasa que le otorgan el aspecto en "rebanada de pan" y engrosamiento mesentérico con áreas ecogénicas bizarras e hipoeoicas<sup>13,16,31,32</sup> que se asemejan a un "emparedado de helado".<sup>25</sup> La TC aumenta la detección de cambios en el epiplón en alrededor del 36% al 82%.<sup>9,15,22,24,30,33</sup> El compromiso de tipo moteado en la TC es el más común en sujetos con compromiso del epiplón<sup>30</sup> (figuras 5 y 6).<sup>33</sup> En la resonancia magnética nuclear (RMN) es habitual el engrosamiento del epiplón con ascitis y la presencia de una masa pelviana bilateral.<sup>7</sup>

#### Mesenterio del intestino delgado

Como parte integral del peritoneo, el mesenterio del intestino delgado también se encuentra afectado en la peritonitis tuberculosa. Los cambios mesentéricos más comunes son las lesiones nodulares, el engrosamiento del mesenterio y la pérdida de la configuración normal de este último.<sup>33</sup> Las lesiones mesentéricas nodulares pueden presentarse como micronódulos (< 5 mm) o macronódulos (> 5 mm) sólidos o quísticos en los ganglios linfáticos o abscesos.<sup>18,33</sup> En la ECO y la TC las asas intestinales fijas y el mesenterio se presentan como rayos que irradian desde la raíz del mesenterio, denominado signo estrellado (figura 7a y 7b). En la ECO se observa el engrosamiento del mesenterio (> de 15 mm) con ganglios linfáticos mesentéricos y se describe esta combinación como un signo temprano de TBC abdominal.<sup>27</sup> El engrosamiento ecográfico del mesenterio con ganglios linfáticos o sin ellos también se describió en distintas series.<sup>13,17,24</sup> En nuestra experiencia, el engrosamiento peritoneal, mesentérico o del epiplón y la formación de masas (peritonitis seca) se observó en el 44% de los casos.<sup>20</sup> La enfermedad mesentérica se demostró en la TC como un aumento de la vascularización y por bandas engrosadas dentro del mesenterio, que se agrupan entre sí por la inflamación, con asas intestinales apelmazadas que forman una masa abdominal (figura 8). Esta masa también puede formarse por la ascitis, los abscesos tabicados y los ganglios linfáticos.<sup>15</sup> El signo estrellado que representa el engrosamiento y rigidez del mesenterio, el compromiso de tipo nodular y el patrón nodular o la pérdida de la configuración normal del mesenterio se detectan mejor con la TC<sup>10</sup> que con la ECO<sup>15</sup> (figura 7).<sup>18,24,30,33</sup>



Figura 7a

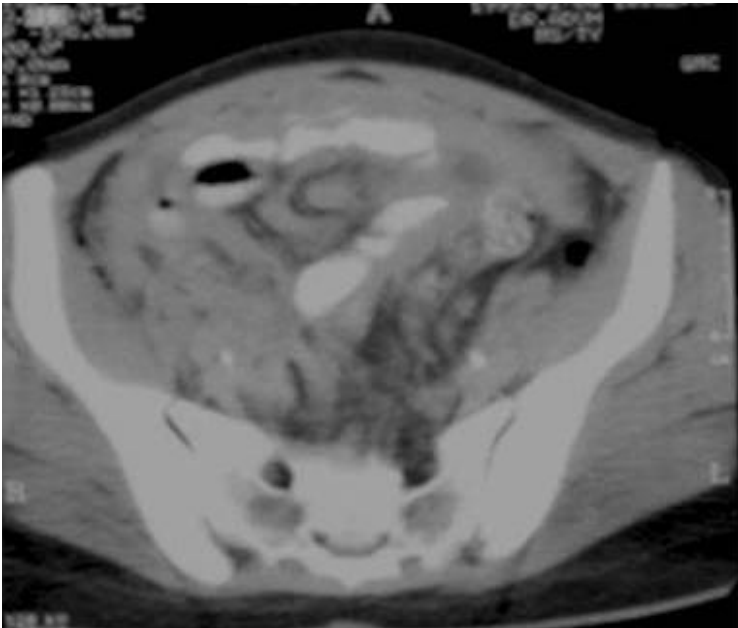


Figura 7b



Figura 8

### *Diagnóstico diferencial de la peritonitis tuberculosa*

Como el peritoneo y sus extensiones constituyen distintas partes integrales, las características radiológicas de la peritonitis tuberculosa pueden imitar las observadas en diversas enfermedades. El diagnóstico diferencial más importante debe incluir carcinomatosis peritoneal, mesotelioma peritoneal primario, peritonitis y, con menor frecuencia, linfoma.<sup>17,21,26,29,30,34</sup> Dos estudios

publicados recientemente intentaron determinar la utilidad de la TC para diferenciar la TBC peritoneal de la carcinomatosis peritoneal.<sup>30,33</sup>

El peritoneo uniforme con engrosamiento mínimo y que se realza en forma pronunciada con el contraste sugiere TBC peritoneal, mientras que las siembras nodulares y el engrosamiento irregular del peritoneo sugieren carcinomatosis peritoneal.<sup>30</sup> Además, el compromiso del mesenterio asociado con los macronódulos (mayores de 5 mm de diámetro), una línea fina en el epiplón (una pared fibrosa que cubre el epiplón infiltrado), masas peritoneales o extraperitoneales con centros hipodensos y calcificación y la esplenomegalia o calcificaciones esplénicas se observaron con mayor frecuencia en la peritonitis tuberculosa.<sup>33</sup> A su vez, la inflamación que se extiende a lo largo del peritoneo hasta el compartimiento extraperitoneal sugiere TBC. La sensibilidad global de la TC para predecir la peritonitis tuberculosa es del 69% y del 91% para la carcinomatosis peritoneal.<sup>33</sup> Las características de la peritonitis tuberculosa, como el engrosamiento peritoneal, el compromiso del epiplón y del mesenterio y la formación de tabiques en la ascitis, también se encontraron en los pacientes con mesotelioma peritoneal. Los signos sugestivos de mesotelioma peritoneal son el engrosamiento peritoneal multifocal semejante a una hoja o el tipo nodular con nódulos de hasta 3 cm, masas de tejido blando mesentéricas, del epiplón o del peritoneo, tabiques gruesos y rígidos entre las hojas del peritoneo, asas intestinales fijas y ascitis escasa que no es proporcional al grado de diseminación tumoral. Mientras que las características que sugieren peritonitis tuberculosa son la presencia de engrosamiento peritoneal mínimo y uniforme (< 5 mm) que se realza en forma pronunciada con el contraste y tabiques múltiples, finos, completos o incompletos y móviles.<sup>21,24,33,34</sup> El uso de la RMN es limitado, pero el realce que se obtiene 15 a 20 minutos después de la administración de Gd-DTPA por vía endovenosa no es una característica infrecuente en la ascitis exudativa, aunque este signo se registró en 1 de 2 pacientes con peritonitis tuberculosa.<sup>35</sup>

### **Tuberculosis de los ganglios linfáticos**

La linfadenopatía tuberculosa es la manifestación más común de la TBC abdominal que puede ser transmitida por medio de tres vías principales. La primera es la ingestión de material infectado con bacilos tuberculosos, como el esputo o la leche.

Debido a que el drenaje desde los linfáticos ubicados del lado izquierdo del colon hacia los ganglios linfáticos mesentéricos inferiores en L3 es raro, es infrecuente que los ganglios linfáticos paraaórticos inferiores estén comprometidos. El compromiso tuberculoso del duodeno no es inusual y los bacilos son transportados desde los ganglios linfáticos del duodeno hacia los del ligamento hepatoduodenal y la región peripancreática. El drenaje linfático desde el intestino explica el compromiso de los ganglios mesentéricos, pararenales anteriores, paraaórticos superiores y, en menor medida, de los ganglios linfáticos del epiplón, con excepción de los ganglios paraaórticos inferiores. La linfadenopatía retroperitoneal es infrecuente, la mayoría de los pacientes con compromiso de los ganglios linfáticos retroperitoneales presentan compromiso ganglionar en otros sitios. La segunda vía de transmisión es la diseminación hematógena. Las bacterias se propagan a partir de sitios infectados distantes, habitualmente los pulmones, hacia el sistema linfático abdominal. Debido a que este proceso es sistémico, puede ocasionar infección del mesenterio, del epiplón menor, los ganglios linfáticos pararenales anteriores y paraaórticos superiores e inferiores. La tercera vía de transmisión es la diseminación de la infección directamente a los ganglios linfáticos desde la serosa de las glándulas o de las estructuras adyacentes infectadas. La TBC de los órganos reproductivos puede diseminarse hacia los ganglios paraaórticos superiores e inferiores por el drenaje linfático.

Las características patológicas de los especímenes quirúrgicos de la linfadenopatía tuberculosa indican que las sustancias de caseificación y licuefacción en el centro de los ganglios linfáticos agrandados presentan baja atenuación y que presumiblemente son consecuencia de la irrigación insuficiente, mientras que la inflamación periférica del tejido linfático es resultado de la irrigación conservada.

Los ganglios linfáticos con TBC miden menos de 4 cm de diámetro, en promedio 2 cm, que coincide con los datos que indican que el crecimiento patológico es autolimitado. El agrandamiento

ganglionar podría ser interpretado como un tumor peritoneal o retroperitoneal y conducir a la resección quirúrgica innecesaria. La frecuencia de adenopatías en los pacientes con TBC abdominal varía considerablemente en la literatura, registrándose en el 25% al 93% de los casos.<sup>17,36-41</sup> En nuestros estudios osciló entre el 30%<sup>25,42</sup> y el 49%.<sup>20</sup> En alrededor de la mitad de los pacientes constituye una manifestación aislada sin otros indicios de compromiso abdominal.<sup>18</sup> La linfadenopatía tuberculosa se asocia habitualmente con TBC gastrointestinal y con menor frecuencia con compromiso del peritoneo o de los órganos macizos; sin embargo, puede ser el único signo de enfermedad, en especial en la región periportal.<sup>38,43,44</sup> Debido a que la TBC puede afectar todas las regiones linfáticas del abdomen, la distribución de los ganglios linfáticos aumentados de tamaño refleja simplemente el drenaje linfático de los órganos comprometidos y depende del sitio en los casos individuales.<sup>38,41</sup> En una serie de 49 pacientes examinados con TC observamos linfadenopatía en el 47% (de tipo difusa en el 48%, localizada en el mesenterio en el 28%, peripancreática y paraaórtica en el 13% cada una).<sup>20</sup> Los sitios principalmente afectados por la linfadenopatía tuberculosa son las áreas periportales y peripancreáticas, pero en los pacientes con sida el compromiso puede ser más extenso. A pesar del volumen considerable de las adenopatías en algunos sujetos, no se informaron casos de obstrucción del tracto urinario o gastrointestinal. Sin embargo, puede aparecer obstrucción biliar secundaria a la compresión ductal directa por los ganglios infectados en asociación con la inflamación y la estenosis periductal.<sup>45-47</sup> Es infrecuente que la trombosis de la vena porta y la hipertensión portal se presenten como complicaciones de la TBC abdominal que compromete los ganglios linfáticos del hilio hepático.<sup>47</sup>

#### *Características ecográficas*

A pesar de que el gas intestinal puede evitar la visualización de los ganglios abdominales,<sup>25</sup> la ECO permite visualizarlos con frecuencia, en especial los grupos paraaórticos, paracava y mesentéricos.<sup>37</sup> En la ECO, los ganglios linfáticos pueden ser discretos o presentarse como masas opacas en conglomerados. Es habitual que los ganglios agrandados contengan áreas centrales hipoeoicas<sup>37</sup> (figuras 9a y 9b).<sup>16,17,39</sup> En algunos pacientes pueden observarse calcificaciones ganglionares.<sup>17</sup>

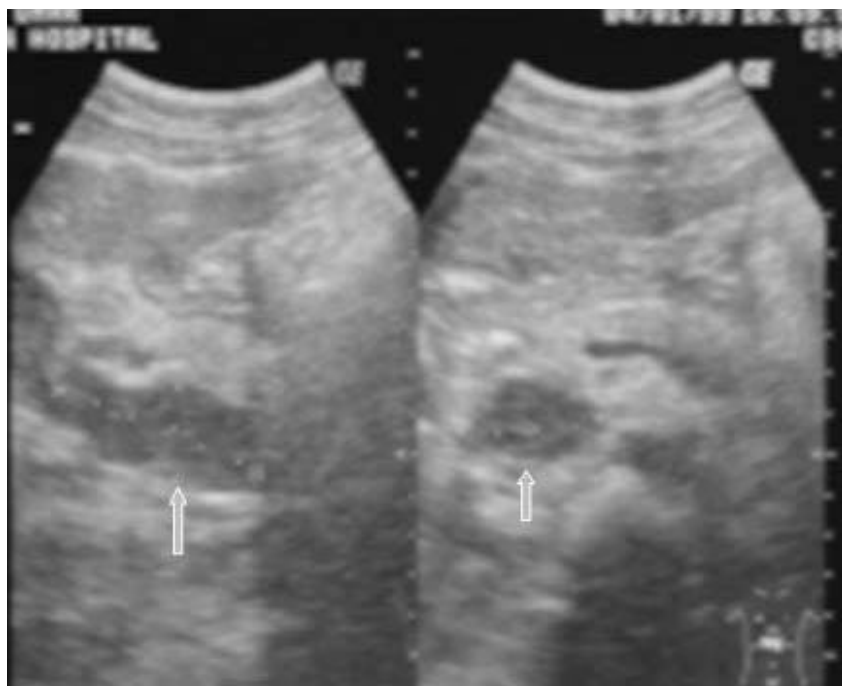


Figura 9a



Figura 9b

#### *Características en la TC*

En la mayoría de los pacientes (40% al 70%), la TC muestra ganglios agrandados con centros hipodensos y márgenes periféricos hiperdensos que se realzan con el contraste<sup>37,48</sup> (figuras 10a y 10b). Otros patrones de la morfología ganglionar en la TC comprenden: (i) masas ganglionares de densidad mixta en conglomerados, que podrían reflejar la presencia de ganglios múltiples confluentes secundarios a la diseminación perinodal de la inflamación (figura 11); (ii) ganglios agrandados de densidad homogénea, que con frecuencia se asocian con ganglios hipodensos en otros sitios, y (iii) aumento en el número (mayor de 3 en un corte de la TC) de ganglios mesentéricos de tamaño normal o ligeramente agrandados de densidad homogénea, habitualmente ubicados a lo largo de los vasos mesentéricos o adyacentes a las asas intestinales (figura 8). La atenuación en la TC de los tejidos centrales que no se realzan con el contraste oscila entre 28 y 84 UH y es compatible con sustancias de caseificación y licuefacción central. En la TC, estas características morfológicas diferentes pueden reflejar la evolución de los distintos estadios patológicos de la enfermedad, con granulomas sin caseificación al inicio seguidos de caseificación y necrosis.<sup>48</sup> El aumento de tamaño de los ganglios linfáticos se evalúa mejor con la TC que con la ECO.<sup>37</sup> En las imágenes sin contraste, los ganglios pueden presentar valores bajos de atenuación (< 30 UH) o valores de atenuación de tejidos blandos similares a los del músculo (> 35 UH).





Figura 10a



Figura 10b



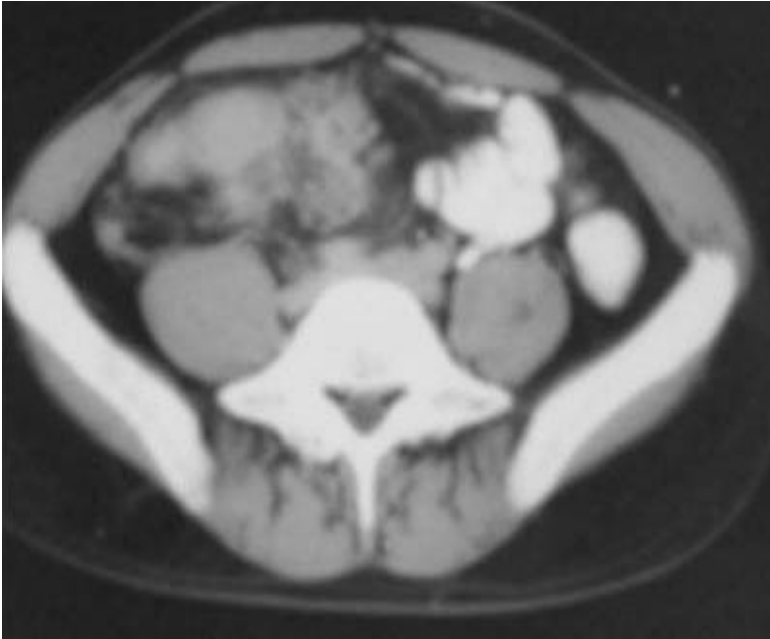


Figura 11

Se describen 4 patrones diferentes de agrandamiento ganglionar luego de la administración de contraste en los pacientes con tuberculosis.<sup>49</sup> El patrón más común es el realce periférico, que se caracteriza por aumento del contraste en la periferia del ganglio con o sin puntos de baja atenuación en el centro. Los otros incluyen zonas que se realzan en forma heterogénea debido a la presencia de áreas focales dentro de los ganglios que no se destacan con el contraste, realce homogéneo y ganglios de baja atenuación que no captan el contraste que se observan únicamente en los pacientes con sida<sup>38</sup> (figura 12).



Figura 12

### *Características de la RMN*

Moon y col.<sup>50</sup> informaron una correlación clinicopatológica con la apariencia de la linfaadenitis tuberculosa mediastinal en la RMN. En su estudio, la porción periférica que se realza con el contraste corresponde a la reacción vascular inflamatoria, mientras que la porción que no capta el contraste corresponde a la caseificación o necrosis con licuefacción, dentro de los ganglios. Otros informes describieron señales de baja intensidad en las imágenes ponderadas en T1 y T2.<sup>51</sup> La variabilidad de la intensidad de las señales en T2 puede representar la presencia de radicales libres dentro de la lesión de acuerdo con el estadio de evolución. El patrón con contraste se caracteriza por el retraso en el relleno del margen periférico en estudios con RMN dinámica con apariencia multilocular o sin ella. La RMN es útil para diferenciar los ganglios linfáticos agrandados lindantes con el páncreas diagnosticados inicialmente como una neoplasia quística en la TC abdominal; en la RMN se observa un área central necrótica con márgenes bien marcados. La RMN sirve para identificar los ganglios linfáticos agrandados y su relación con la vía biliar o las estructuras vasculares adyacentes. A pesar de que el diagnóstico de TBC es posible si estos hallazgos se acompañan de una historia clínica con otros sitios afectados por la enfermedad, la diferenciación entre la patología biliar y pancreática puede ser difícil para detectar la linfadenopatía tuberculosa periportal localizada. La RMN es útil para identificar la presencia de ganglios linfáticos aumentados de tamaño y su relación con la vía biliar y las estructuras vasculares adyacentes.

### *Calcificación de los ganglios linfáticos*

Con la eliminación de la TBC bovina como problema clínico en la mayoría de los países desarrollados, la incidencia de calcificación de los ganglios linfáticos disminuyó. Aun así, los ganglios linfáticos calcificados pueden encontrarse en una radiografía simple de abdomen en un paciente sin antecedentes de enfermedad intestinal. Es habitual que estos sujetos sean asintomáticos, pero pueden presentar dolor abdominal secundario a adherencias. La apariencia de un ganglio linfático tuberculoso calcificado puede variar, pero casi siempre exhibe las características morfológicas de una masa sólida. Los ganglios linfáticos calcificados difieren en tamaño. Unos pocos pueden alcanzar 7 cm en el eje longitudinal pero lo habitual es que oscilen entre 1 y 3 cm de diámetro. La calcificación distrófica de los ganglios linfáticos puede manifestarse en cualquier cadena ganglionar abdominal, pero por lejos los ganglios linfáticos mesentéricos son los más afectados y esto representa el efecto de la infección previa, en cada una de las etapas producidas por las micobacterias.<sup>52</sup> Anteriormente, cuando la TBC intestinal era común, el compromiso de los ganglios linfáticos mesentéricos era casi universal.

Casi todos los pacientes que presentaban ganglios mesentéricos calcificados habían tenido infección tuberculosa pulmonar en la primera infancia. Además, no todos los que poseen ganglios linfáticos mesentéricos calcificados serán reactivos a la tuberculina. La calcificación no es patognomónica de la TBC y raramente se observa en las metástasis del teratoma testicular y en el linfoma no Hodgkin luego del tratamiento. No obstante, la calcificación ganglionar en individuos de áreas endémicas ante la ausencia de un tumor primario conocido sugiere la etiología tuberculosa, en especial si se acompaña de la distribución y apariencia características de los ganglios. En los adultos, sólo unas pocas patologías diferentes de la tuberculosis dan lugar a calcificaciones ampliamente distribuidas en el abdomen. El quiste hidatídico, que se forma presumiblemente a partir de la ruptura de un quiste hepático primario dentro de la cavidad peritoneal, también puede calcificarse. Los flebolitos múltiples y pequeños algunas veces pueden distribuirse ampliamente en la hemangiomas y comprometer el mesenterio, el intestino y el epiplón. Los quistes calcificados del mesenterio o del peritoneo, los quilosos en especial, pueden presentar calcificaciones uniloculares o multiloculares.

### *Tuberculosis en comparación con linfoma*

La TC con contraste es útil para diferenciar la linfadenopatía abdominal tuberculosa de la linfadenopatía abdominal linfomatosa sobre la base de la anatomía y los patrones de captación de contraste en los ganglios linfáticos agrandados. La TBC diseminada y no diseminada afecta

principalmente los ganglios del epiplón menor, los mesentéricos, pararenales anteriores y paraaórticos superiores. Los ganglios linfáticos paraaórticos inferiores se encuentran comprometidos en el 5% de los pacientes con TBC no diseminada. En cambio, en los sujetos con linfomas, los más afectados son los ganglios linfáticos inferiores.

También se observa una diferencia distintiva entre los patrones ganglionares de captación de contraste; en la linfadenopatía tuberculosa predomina el patrón periférico y frecuentemente multilocular, en tanto que en el linfoma predomina el homogéneo.<sup>53</sup> Sin embargo, en el 12.5% de los pacientes con enfermedad de Hodgkin y en el 26% de los sujetos con linfoma no Hodgkin existe una combinación del patrón homogéneo y del periférico con el contraste. Puesto que en los pacientes con linfoma los ganglios linfáticos agrandados poseen menor densidad y fijación al mesenterio luego del tratamiento mientras que en la recaída de la enfermedad, su apariencia es homogénea, es importante saber si los individuos recibieron tratamiento que puede ser la causa de la baja atenuación central dentro de los ganglios que remedan la linfadenopatía tuberculosa. En los pacientes con linfoma no Hodgkin, la distribución anatómica es semejante a la de los sujetos con TBC diseminada, no obstante, en los pacientes con enfermedad de Hodgkin, la distribución es diferente, ya que el compromiso de los ganglios mesentéricos es menos frecuente.

### **Tuberculosis del tracto gastrointestinal**

La TBC que compromete el tracto gastrointestinal es rara y la incidencia informada en las internaciones hospitalarias es de 0.8%. La radiografía simple de tórax puede ser normal en 50% a 65% de estos pacientes.<sup>54-56</sup> El diagnóstico radiológico tradicional se realiza sobre la base de las características en los estudios con bario.<sup>2,4,5</sup> Actualmente, los hallazgos de la ECO, TC y las seriadas gastrointestinales (GI) se combinan para delinear la extensión total de la enfermedad. El diagnóstico puede obtenerse mediante la biopsia guiada por ECO o TC.<sup>57</sup> Cualquier segmento del tracto GI puede estar comprometido en la TBC, pero la región ileocecal es afectada con mayor frecuencia y se registra en hasta el 90% de los casos con TBC intestinal.<sup>17,22,54,58</sup> El compromiso de los ganglios linfáticos regionales es consecuencia de la diseminación linfática. Los ganglios regionales se adhieren a la pared intestinal enferma y forman una masa inflamatoria.<sup>2,54,58,59</sup> En nuestra serie, la TBC del tracto GI se observó en el 38% de los casos y, de éstos, el 50% presentó enfermedad ileocecal.<sup>20</sup>

#### *Tuberculosis esofágica*

La TBC del esófago es una patología rara que se manifiesta por la propagación secundaria desde sitios adyacentes como los ganglios linfáticos, la TBC pulmonar y la vertebral.<sup>60,61</sup> La ingestión de esputo infectado probablemente sea la causa de la TBC esofágica si están presente una úlcera mucosa o estenosis preexistentes. Puede ser secundaria a la diseminación linfática retrógrada<sup>60</sup> y, con menor frecuencia, a la diseminación directa desde sitios adyacentes. La TBC esofágica primaria es muy infrecuente. Los exámenes con bario demuestran la compresión extrínseca de los ganglios linfáticos agrandados sobre el esófago, la fistulas esófago-bronquiales, formación de tractos sinuosos, irregularidad de la mucosa y ulceración. La TC es un método confiable para determinar la extensión total de la enfermedad en el mediastino.<sup>61</sup>

#### *Gastritis y duodenitis tuberculosas*

El compromiso gástrico y duodenal es muy raro y tiene lugar a causa de la diseminación secundaria desde los ganglios linfáticos adyacentes o por la vía hematógena, debido a la escasez de tejido linfático en dichas áreas. Cuando existe compromiso, el antro y el cuerpo gástrico distal son los sitios afectados con mayor frecuencia (figura 13). Las manifestaciones habituales comprenden úlceras, infiltración nodular de la pared gástrica, obstrucción de la salida del estómago o una masa gástrica. Las características radiológicas son inespecíficas e imitan los signos de la úlcera benigna, en la forma ulcerativa de la TBC, y las neoplasias, en la forma hipertrófica. Puede haber obstrucción de la salida debido a los cambios inflamatorios, la fibrosis o los ganglios linfáticos agrandados.<sup>2,15,62</sup> El patrón de linitis plástica puede ser semejante al del carcinoma escirroso, sarcoidosis, sífilis, linfoma, ingestión previa de un agente cáustico o lesión por radiación.

Por lo tanto, deben ser diferenciados radiológicamente. El patrón de erosión mucosa puede asemejarse a la gastritis corrosiva, la gastritis eosinofílica, la enfermedad de Crohn, la gastritis viral y la ingestión de un agente cáustico. El patrón similar a una masa puede remedar el carcinoma, leiomioma, leiomiosarcoma o sarcoma de Kaposi. La TC es muy importante para delinear la linfadenopatía regional. La presencia de un seno o de una fístula es rara pero sugiere TBC.<sup>15</sup> Encontramos 2 casos de TBC gástrica y uno de ellos se presentó como una masa grande ulcerada y perforante.<sup>20</sup>

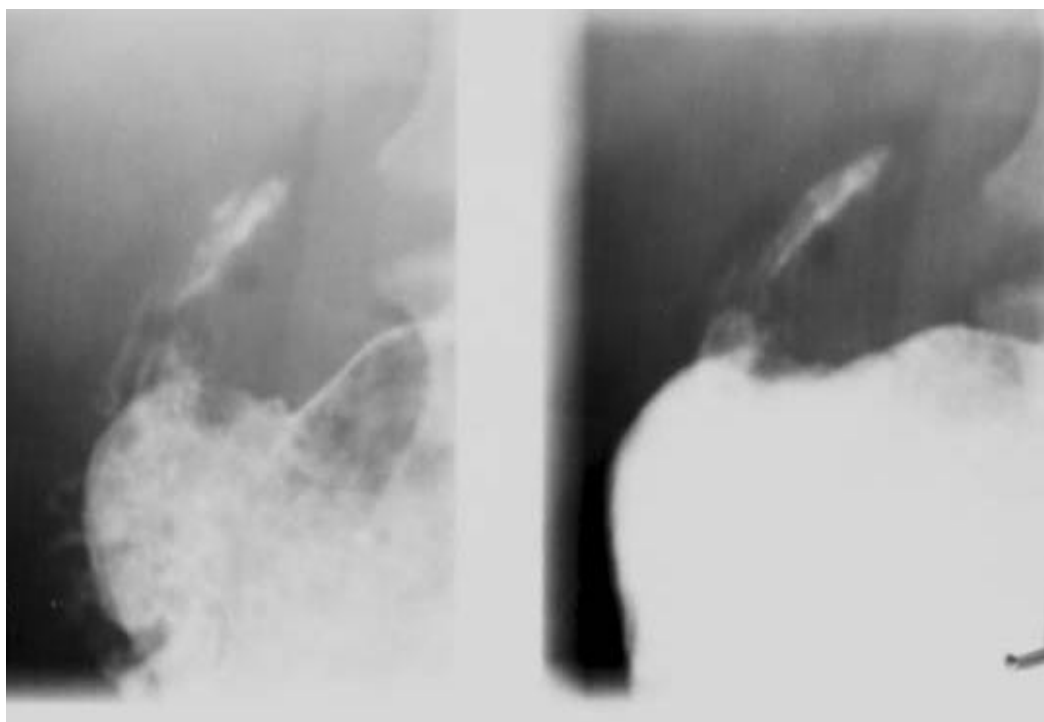


Figura 13

El compromiso duodenal es extremadamente raro y se presenta en hasta el 2% de los pacientes con TBC GI.<sup>22</sup> La obstrucción duodenal se manifiesta como una estrechez y algunas veces como una fístula debido a los ganglios linfáticos adyacentes. La estenosis duodenal debida al aumento del tamaño ganglionar se observa en la tercera o la cuarta porción del duodeno. Mediante la ECO y la TC se puede demostrar una masa apelmazada que contiene los ganglios linfáticos agrandados y la raíz del mesenterio engrosada.<sup>15,18</sup> El compromiso duodenal generalmente produce estenosis debido a la linfadenopatía adyacente.<sup>15</sup> Se han descrito ejemplos aislados de infiltración directa del duodeno, que en la TC se manifiesta por el aumento del tamaño de las asas duodenales, con engrosamiento de sus capas y un tracto fistuloso<sup>4</sup> o el engrosamiento mucoso inespecífico.<sup>26</sup>

#### *Enteritis tuberculosa*

El compromiso tuberculoso del intestino delgado aparte del íleon terminal es infrecuente y es habitual que se asocie con peritonitis. La TC y los estudios con bario demuestran cambios inespecíficos.<sup>12</sup> En los estudios con bario se observan el engrosamiento de la capa mucosa (figura 14) y los sitios exactos de estenosis con dilatación proximal prominente del intestino delgado (figuras 15). Las úlceras no estenóticas que se caracterizan radiológicamente por una mancha de bario rodeada por el engrosamiento de la pared o por pliegues convergentes también pueden encontrarse en algunos pacientes con TBC del intestino delgado.

En dos casos se informó la presencia de estenosis yeyunal única que abarcaba la circunferencia junto con una úlcera circundante en los estudios de doble contraste.<sup>63</sup> En las imágenes de la TC, el

engrosamiento de la pared intestinal puede observarse junto con el engrosamiento del mesenterio, la fijación y la linfadenopatía que lleva a la separación de las asas intestinales<sup>12</sup> (figuras 16a y 16b). Puede producirse neumatosis intestinal en los pacientes con TBC abdominal como consecuencia de la isquemia debido al compromiso mesentérico o a la enfermedad pulmonar asociada.



Figura 14



Figura 15

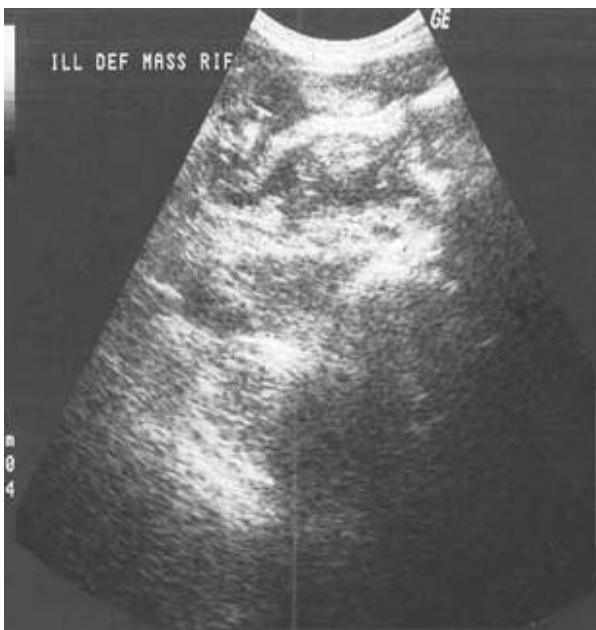


Figura 16a

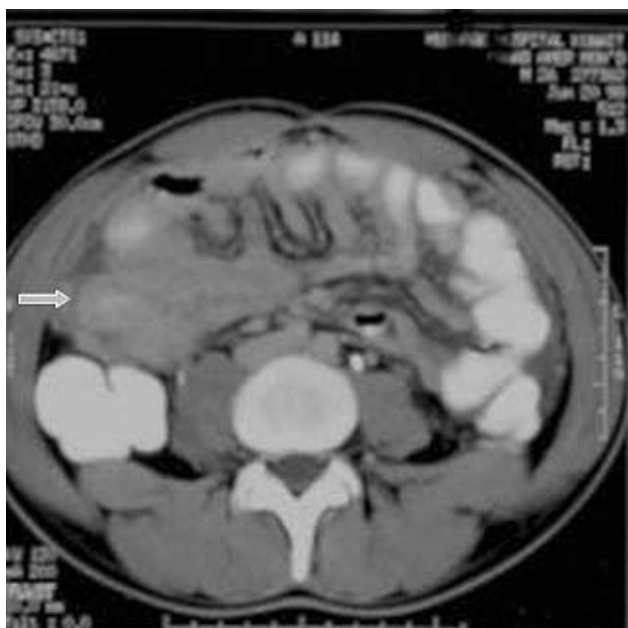


Figura 16b

#### *Tuberculosis ileocecal y colónica*

El compromiso del tracto gastrointestinal en la TBC se produce en la región ileocecal en el 90% de los casos.<sup>1,54</sup> Esto se relaciona con la abundancia de tejido linfático y con el estasis relativo. No obstante, se describió el compromiso de todas las secciones del colon.<sup>64,65</sup> La tuberculosis ileocecal se detectó en el 50% de nuestros pacientes con TBC del tracto GI.<sup>30</sup>

#### *Estudios con bario*

El compromiso inicial de la región ileocecal se manifiesta en el estudio de bario simple como el espasmo y la hipermotilidad con edema de la válvula. El engrosamiento de las valvas de la válvula ileocecal o el ensanchamiento del espacio valvular con estrechez del íleon terminal (signo de Fleischner) se describieron como características de la TBC.<sup>1</sup> El detalle de la mucosa se logra por medio de los exámenes con bario de doble contraste que permiten la visualización de la ulceración en etapas tempranas de la enfermedad. También se comunicó la presencia de ulceración aftosa semejante a la observada en la enfermedad de Crohn, que se manifiesta como manchas de bario punteadas y superficiales rodeadas por un halo translúcido en el centro de la mucosa normal.<sup>64,66</sup> El examen con bario revela el engrosamiento de las capas y la irregularidad del contorno.<sup>54</sup> También se informaron lesiones salteadas en el íleon.<sup>54,67</sup>

En la enfermedad avanzada las deformidades características comprenden la estenosis anular simétrica "en servilletero" y la obstrucción, acortamiento, retracción y formación de bolsillos.<sup>15,67</sup> El ciego se vuelve cónico, se contrae y se retrae fuera de la fosa ilíaca debido a la contracción del mesocolon.

El ángulo hepático puede ser tironeado hacia abajo por el mismo mecanismo.<sup>67</sup> También pueden observarse nódulos submucosos y polipoides con intraluminales.<sup>65,67</sup> La válvula ileocecal se vuelve fija, irregular, entreabierta e incompetente. El íleon terminal puede estar fijo y estrecho debido a la formación de estenosis (figura 15). El íleon terminal puede estrecharse debido a la irritabilidad con vaciamiento rápido del segmento enfermo a través de la válvula ileocecal entreabierta dentro del ciego acortado, rígido u obliterado (signo de Stierlin). Esto representa la inflamación aguda que se superpone en un segmento con compromiso crónico. A medida que progresa la enfermedad, pueden aparecer fisuras profundas y fístulas.

### *Características ecográficas*

La ecografía es capaz de detectar los cambios producidos por la TBC intestinal en más del 90% de los casos.<sup>68</sup> El intestino enfermo se reconoce por el engrosamiento inespecífico de su pared (un halo hipoecoico que mide más de 5 mm). El patrón de la enfermedad es difuso en el 80% de los casos y concéntrico en el 75%.<sup>68</sup> En la mayoría de los pacientes la ecografía generalmente demuestra el engrosamiento uniforme y concéntrico de la pared intestinal (figura 16a). En ocasiones se observa ulceración.<sup>12,17</sup> También pueden identificarse por la ECO las masas opacas constituidas por las asas intestinales y el peritoneo engrosados, la ascitis y los ganglios regionales.<sup>12,13,17</sup> Las masas complejas con hallazgos asociados como ascitis, linfadenopatía y un epiplón apelmazado, aunque son inespecíficos de la TBC intestinal, también pueden observarse con la progresión de la enfermedad; la localización de la enfermedad en el cuadrante inferior derecho es sugerente.<sup>17,68</sup>

### *Características en la tomografía computada*

La TC es una modalidad importante del diagnóstico por imágenes debido a que permite identificar cambios lumbinales y también características extralumbinales accesorias como las adenopatías y los cambios mesentéricos (figura 16b); sin embargo, los estudios con bario son esenciales para caracterizar la naturaleza de la patología intestinal en cada paciente.<sup>15,18,54</sup> Las características radiológicas son similares a las de la enfermedad de Crohn, linfoma, amebiasis, carcinoma e incluso sarcoidosis.<sup>2</sup> La diferenciación radiológica de las etapas tempranas de la TBC ileocecal con la enfermedad de Crohn y el linfoma es habitualmente imposible; no obstante, las características en la TC de la TBC ileocecal avanzada no son compatibles con la enfermedad de Crohn y son inusuales en el linfoma ileocecal.<sup>54</sup> Se acepta que la TC es capaz de identificar cambios en la pared intestinal y el mesenterio, lo que provee algunos factores de diferenciación entre la TBC intestinal y la enfermedad de Crohn. En la TBC los cambios de la pared intestinal que varían y reflejan las distintas etapas de la enfermedad son las masas exofíticas de tejido blando que rodean la luz comprimida y ulcerada, el engrosamiento mínimo y asimétrico de la pared con el contorno mucoso puntiagudo y fijo, el engrosamiento mínimo y simétrico de la pared y la ausencia de engrosamiento de la pared. La estratificación mural no se manifiesta en estos casos. En cambio, en la enfermedad de Crohn el engrosamiento de la pared es uniforme, concéntrico y simétrico y oscila entre 0.6 y 1.7 cm. Algunos de los pacientes presentan estratificación mural.<sup>58</sup> Si bien la amebiasis produce el acortamiento típico del ciego que se observa en la TBC, la asociación de compromiso del intestino delgado es rara en la amebiasis. El carcinoma cecal siempre está limitado por la válvula ileocecal.

### *La apendicitis tuberculosa*

La tuberculosis limitada al apéndice es infrecuente, no se asocia con ninguna característica clínica particular, se la confunde habitualmente con la apendicitis y la enfermedad inflamatoria pelviana y puede conducir a la perforación con la consiguiente diseminación del patógeno. En consecuencia, se sugiere la apendicectomía en todos los pacientes con tuberculosis abdominal que son sometidos a una laparotomía.

## **Organos sólidos**

### *Páncreas*

La TBC pancreática es extremadamente rara y sólo se comunicaron pocos casos en la bibliografía.<sup>4,18,69-71</sup> A pesar de que el páncreas se compromete en la TBC miliar, puede ser el único sitio de reactivación de la TBC luego de muchos años.<sup>71</sup> Las lesiones tuberculosas en el páncreas suelen estar localizadas en la cabeza y con menor frecuencia en el cuerpo y la cola. En la ECO las lesiones de la tuberculosis pancreática solitarias se visualizan como una masa bien definida hipoecoica y en la TC como una masa expansible e hipodensa de márgenes irregulares con o sin agrandamiento de todo el páncreas; la periferia de la lesión puede realzarse luego de la inyección de contraste endovenoso.<sup>15,22,70</sup> Es infrecuente que la ECO y la TC muestren un agrandamiento difuso del páncreas junto con áreas hipodensas.<sup>71</sup> Los ganglios linfáticos peripancreáticos están presentes en algunas ocasiones y se visualizan tanto con la ECO como con la TC. La



colangiopancreatografía retrógrada endoscópica puede demostrar el desplazamiento y la estenosis del conducto pancreático principal que suele confundirse con el tumor de páncreas.<sup>69</sup> También se informó que la TBC pancreática se asocia con calcificación. A veces pueden observarse calcificaciones pequeñas.<sup>15</sup> Las burbujas de gas en la TBC pancreática, que le otorgan apariencia enfisematosa, pueden representar un signo de sobreinfección.<sup>72</sup> Se debe considerar en el diagnóstico diferencial la neoplasia pancreática, los abscesos y la pancreatitis crónica y el diagnóstico de tuberculosis pancreática debe realizarse mediante biopsia percutánea.

#### *Hígado, vesícula y bazo*

La TBC del hígado y del bazo es extremadamente frecuente en las autopsias de los pacientes con enfermedad diseminada; no obstante, no es habitual que se identifique en la presentación inicial.<sup>2</sup> Cuando esto ocurre, suele encontrarse la diseminación miliar hepatoesplénica en asociación con la TBC miliar pulmonar. En esta forma de TBC se observa el compromiso hepatoesplénico micronodular, que se detecta como hepatoesplenomegalia moderada.<sup>4,16,18,26</sup> Las lesiones individuales suelen encontrarse por debajo de la capacidad de resolución de las modalidades del diagnóstico por imágenes, pero en la TC pueden presentarse como pequeños focos de baja densidad ampliamente distribuidos en el hígado (figura 17) y el bazo. La ecografía puede revelar el aumento de la ecogenicidad, patrón de "hígado brillante". Estas características radiológicas no son específicas y se observan en diversas patologías benignas y malignas.



Figura 17

La forma macronodular (seudotumor o tuberculoma) es una manifestación rara de la TBC hepática o esplénica.<sup>18,73,74</sup> Suele ocurrir sin compromiso manifiesto pulmonar o del tracto gastrointestinal, lo que sugiere una fuente de infección hematógena. Se puede visualizar como el agrandamiento difuso del hígado o del bazo, con contienen lesiones redondas múltiples de baja atenuación (15-50 UH) de 1 a 3 cm o como una masa única semejante a un tumor. La necrosis de estas lesiones puede conducir a la formación de un absceso. En etapas tempranas de la lesión, su apariencia típica es semejante a la del absceso con lesiones únicas o múltiples, de baja densidad tabicadas o "en panal" con márgenes irregulares mal definidos.<sup>56,74-76</sup> Luego de la administración endovenosa de contraste se observa captación central mínima o escasa. Con su evolución, la región central se torna homogénea, pero se puede observar el relleno en la periferia.<sup>74</sup> En la ECO detectamos que estas lesiones se presentan como lesiones redondas, tabicadas y ecogénicas (figuras 18a y 18b).<sup>42,25</sup> No es habitual que los tabiques se visualicen con la TC (figura 18c), pero algunos autores demostraron que la apariencia en la TC y la ECO es similar.<sup>77</sup> Con el tiempo la lesión se calcifica (en ocasiones con calcificación extensa).<sup>56,75,78</sup>

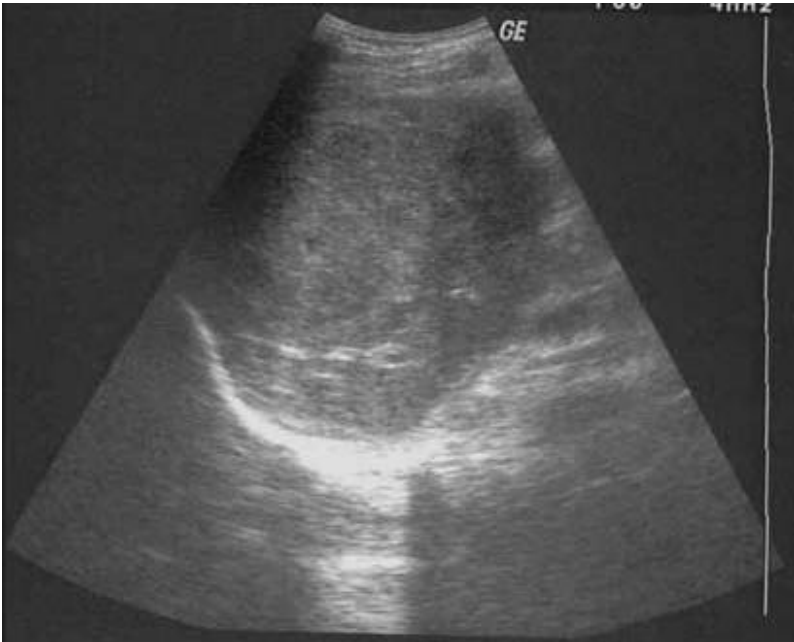


Figura 18a



Figura 18b

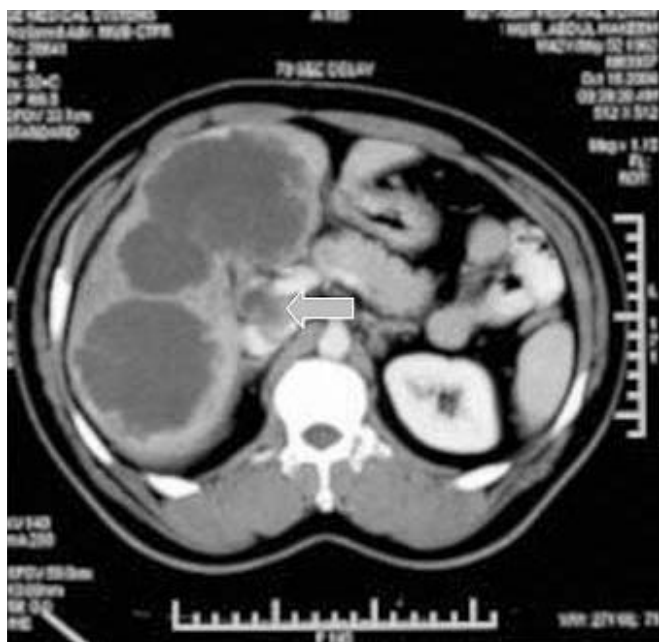


Figura 18c

En la RMN el tuberculoma solitario aparece hipointenso con márgenes hipointensos en las imágenes ponderadas en T1 e hiperintenso con márgenes menos intensos en las imágenes ponderadas en T2.<sup>79</sup> Murata y col.<sup>80</sup> informaron que en la RMN los tuberculomas hepáticos macronodulares se presentan como lesiones de baja intensidad en las imágenes ponderadas en T1 y T2, con relleno heterogéneo en las imágenes con contraste. Las lesiones esplénicas pueden ser el único signo de compromiso tuberculoso. En estos casos se debe considerar el linfoma en el diagnóstico diferencial.

#### **HIV relacionado con la tuberculosis abdominal**

En los pacientes con sida, el agente causal de la enfermedad por micobacterias es habitualmente *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) y en ocasiones el complejo *M. avium* (CMA) es el agente responsable.<sup>54</sup> La infección por MTB en los pacientes con sida produce imágenes radiográficas similares a las observadas en los pacientes sin sida, excepto en la enfermedad avanzada.<sup>54,67</sup> El compromiso linfático es la característica más común en las personas con sida. En estos casos, los ganglios generalmente se localizan en la región mesentérica y en la peritoneal.<sup>81</sup> La apariencia radiológica de la linfadenitis tuberculosa en los pacientes con sida o sin sida es similar. La mayoría presenta ganglios agrandados múltiples con realce periférico en la TC con contraste y centros de baja atenuación de tejido blando debido a la necrosis.<sup>82</sup> No obstante, un cuarto de los sujetos con sida puede presentar ganglios agrandados de baja atenuación que no captan el contraste, un patrón que no se observa en los individuos sin sida.<sup>83</sup> Esta posibilidad refleja la falta de reacción inflamatoria secundaria a la disfunción inmunológica.

La apariencia de los ganglios linfáticos abdominales es de gran utilidad para diferenciar la infección por MTB de la infección por el CMA,<sup>84-85</sup> y estas diferencias podrían ser atribuidas a la respuesta del huésped al MTB y al CMA.

El CMA desencadena una menor respuesta tisular, con la formación del granuloma y caseificación, por lo que la necrosis (de baja atenuación) de los ganglios linfáticos es menor. La frecuencia de ganglios linfáticos con baja atenuación central es tan alta como del 93% en los pacientes con infección por MTB.<sup>84,85</sup> La infección por CMA en los pacientes con sida produce linfadenopatías retroperitoneales y mesentéricas de gran tamaño, similares a las observadas en el linfoma y en el sarcoma de Kaposi metastásico.<sup>86,87</sup>

En la TBC del tracto GI, el sida puede comprometer el esófago con ulceración profunda,

inflamación transmural y formación de fistulas y senos.<sup>88,89</sup> En el estómago puede presentarse como una gran masa ulcerada en la pared gástrica con características benignas y malignas en las seriadas con bario del tracto GI superior y en la TC.<sup>90</sup> Esto se manifiesta en la radiografía con bario como bario diluido debido al aumento de secreciones, dilatación difusa del intestino delgado con engrosamiento irregular de sus capas, habitualmente de distribución proximal que remedan la enfermedad de Whipple.<sup>91</sup> El engrosamiento difuso de la pared yeyunal en la TC se informó en el 18% de los pacientes con infección por CMA.<sup>84</sup> En estadios avanzados, la región ileocecal es el sitio que se compromete en forma primaria, las anomalías colónicas son más extensas, el compromiso inflamatorio en la circunferencia del mesenterio circundante es mayor y aparecen las linfadenopatías de gran tamaño.<sup>54</sup> También puede observarse la afección de sitios que no se comprometen con frecuencia, como el duodeno.<sup>67</sup> El intestino grueso se encuentra afectado en el 9% de los casos sin la participación del intestino delgado.<sup>2</sup> La enfermedad colónica puede presentarse con intususcepción, espasmo y rigidez de la lesión segmentaria. La estenosis, pequeña o extensa, se manifiesta en los casos avanzados y debe diferenciarse de la colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, amebiasis, colitis isquémica, colitis pseudomembranosa y cáncer de colon.<sup>92</sup> La complicación de la TBC colónica es la perforación que produce peritonitis.<sup>92</sup> La infección por CAM en los pacientes con sida provoca hepatomegalia importante en el 20% de los pacientes y esplenomegalia en el 14%.<sup>84</sup> La infección por CAM también puede ser la causante de abscesos focales dentro del bazo y del hígado y en cualquier otro órgano macizo del abdomen.<sup>84</sup> En el tipo miliar, la esplenomegalia se presenta en la ECO como el agrandamiento inespecífico y homogéneo del bazo. El compromiso esplénico macronodular se manifiesta en el 15% de los casos HIV positivos. La infección por MTB del páncreas en los pacientes con sida conduce a la formación de abscesos focales.<sup>84</sup> La infección por CAM habitualmente produce un cuadro de pancreatitis crónica, que se visualiza en la pancreatografía como estrechamiento y dilatación de los conductos pancreáticos.<sup>93</sup> La colangitis por CMA en los pacientes con sida provoca la estenosis ductal intrahepática y extrahepática y dilatación similar a la que se observa en la colangitis esclerosante primaria. Estas características son indistinguibles de las producidas por infecciones más comunes como la infección por citomegalovirus o por *Cryptosporidium*. El compromiso de la vesícula biliar es muy infrecuente y se puede visualizar el engrosamiento de la pared, tabiques ásperos e irregulares y linfadenopatía regional. El diagnóstico se realiza en mayor medida mediante la histopatología más que por los hallazgos radiológicos.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carrera GF, Young S, Lewicki AM. Intestinal tuberculosis. *Gastrointest Radiol* 1976; 1:147-55.
2. Thoeni RF, Margulis AR. Gastrointestinal tuberculosis. *Semin Roentgenol* 1979; 14:283-94.
3. Manohar A, Simjee AE, Haffejee AA, Pettengell KE. Symptoms and investigative findings in 145 patients with tuberculous peritonitis diagnosed by peritoneoscopy and biopsy over a five year period. *Gut* 1990; 31:1130-2.
4. Bhansali SK. Abdominal tuberculosis. Experiences with 300 cases. *Am J Gastroenterol* 1977; 67:324-37.
5. Al-Hadeedi S, Walia HS, Al-Sayer HM. Abdominal tuberculosis. *Can J Surg* 1990; 33:233-7.
6. Jakubowski A, Elwood RK, Enarson DA. Clinical features of abdominal tuberculosis. *J Infect Dis* 1988; 158:687-92.
7. Crowley JJ, Ramji FG, Amundson GM. Genital tract tuberculosis with peritoneal involvement: MR appearance. *Abdom Imaging* 1997; 22:445-7.
8. Yapar EG, Ekici E, Karasahin E, Gokmen O. Sonographic features of tuberculous peritonitis with female genital tract tuberculosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6:121-5.
9. Epstein BM, Mann JH. CT of abdominal tuberculosis. *AJR Am J Roentgenol* 1982; 139:861-6.
10. Hanson RD, Hunter TB. Tuberculous peritonitis: CT appearance. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 144:931-2.
11. Batra A, Gulati MS, Sarma D, Paul SB. Sonographic appearances in abdominal tuberculosis. *J Clin Ultrasound* 2000; 28:233-45.

12. Leder RA, Low VH. Tuberculosis of the abdomen. *Radiol Clin North Am* 1995; 33:691-705.
13. Lee DH, Lim JH, Ko YT, Yoon Y. Sonographic findings in tuberculous peritonitis of wet-ascitic type. *Clin Radiol* 1991; 44:306-10.
14. Jadvar H, Mindelzun RE, Olcott EW, Levitt DB. Still the great mimicker: abdominal tuberculosis. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 1455-60.
15. Denton T, Hossain J. A radiological study of abdominal tuberculosis in a Saudi population, with special reference to ultrasound and computed tomography. *Clin Radiol* 1993; 47:409-14.
16. Ramaiya LI, Walter DF. Sonographic features of tuberculous peritonitis. *Abdom Imaging* 1993; 18:23-6.
17. Kedar RP, Shah PP, Shivde RS, Malde HM. Sonographic findings in gastrointestinal and peritoneal tuberculosis. *Clin Radiol* 1994; 49:24-9.
18. Hulnick DH, Megibow AJ, Naidich DP, Hilton S, Cho KC, Balthazar EJ. Abdominal tuberculosis: CT evaluation. *Radiology* 1985; 157:199-204.
19. Jorge AD. Peritoneal tuberculosis. *Endoscopy* 1984; 16:10-2.
20. Sinan T, Sheikh M, Ramadan S, Sahwney S, Behbehani A. CT features in abdominal tuberculosis: 20 years experience. *BMC Med Imaging* 2002; 2: 3
21. Akhan O, Demirkazik FB, Demirkazik A, Gulekon N, Eryilmaz M, Unsal M, et al. Tuberculous peritonitis: ultrasonic diagnosis. *J Clin Ultrasound* 1990; 18:711-4.
22. Lundstedt C, Nyman R, Brismar J, Hugosson C, Kagevi I. Imaging of tuberculosis. II. Abdominal manifestations in 112 patients. *Acta Radiol* 1996; 37:489-95.
23. Zirinsky K, Auh YH, Kneeland JB, Rubenstein WA, Kazam E. Computed tomography, sonography, and MR imaging of abdominal tuberculosis. *J Comput Assist Tomogr* 1985; 9:961-3.
24. Demirkazik FB, Akhan O, Ozmen MN, Akata D. US and CT findings in the diagnosis of tuberculous peritonitis. *Acta Radiol* 1996; 37:517-20.
25. Sheikh M, Abu-Zidan F, al-Hilaly M, Behbehani A. Abdominal tuberculosis: comparison of sonography and computed tomography. *J Clin Ultrasound* 1995; 23:413-7.
26. Dahlene DH Jr, Stanley RJ, Koehler RE, Shin MS, Tishler JM. Abdominal tuberculosis: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1984; 8:443-5.
27. Jain R, Sawhney S, Bhargava DK, Berry M. Diagnosis of abdominal tuberculosis: sonographic findings in patients with early disease. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165:1391-5.
28. Prasad S, Patankar T. Computed tomography demonstration of a fat-fluid level in tuberculous chylous ascites. *Australas Radiol* 1999; 43:542-3.
29. Bankier AA, Fleischmann D, Wiesmayr MN, Putz D, Kontrus M, Hubsch P, et al. Update: abdominal tuberculosis--unusual findings on CT. *Clin Radiol* 1995; 50:223-8.
30. Rodriguez E, Pombo F. Peritoneal tuberculosis versus peritoneal carcinomatosis: distinction based on CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20:269-72.
31. Ozkan K, Gurses N, Gurses N. Ultrasonic appearance of tuberculous peritonitis. *J Clin Ultrasound* 1987; 15:350-2.
32. Wu CC, Chow KS, Lu TN, Huang FT. Sonographic features of tuberculous omental cakes in peritoneal tuberculosis. *J Clin Ultrasound* 1988; 16:195-8.
33. Ha HK, Jung JI, Lee MS, Choi BG, Lee MG, Kim YH, et al. CT differentiation of tuberculous peritonitis and peritoneal carcinomatosis. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167:743-8.
34. Akhan O, Kalyoncu F, Ozmen MN, Demirkazik FB, Cekirge HS, Sahin A, et al. Peritoneal mesothelioma: sonographic findings in nine cases. *Abdom Imaging* 1993; 18:280-2.
35. Arai K, Makino H, Morioka T, Yagi H, Minabe K, Takeyama S, et al. Enhancement of ascites on MRI following intravenous administration of Gd-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17:617-22.
36. Skendros P, Kamaria F, Kontopoulos V, Tsitouridis I, Sidiropoulos L. Intradural, extramedullary tuberculoma of the spinal cord as a complication of tuberculous meningitis. *Infection* 2003; 31:115-7.
37. Rossner R. [50 years of x-ray mass screening]. *Rontgenpraxis* 1990; 43:376-9.
38. Kinoshita T, Yashiro N, Yoshigi J, Ihara N, Fukuma E, Narita M. Inflammatory intramammary lymph node mimicking the malignant lesion in dynamic MRI: a case report. *Clin Imaging* 2002; 26:258-62.
39. Gasparetto EL, Tazoniero P, de Carvalho Neto A. Disseminated tuberculosis in a pregnant woman presenting with numerous brain tuberculomas: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61:855-8.
40. Ebert DL, Olivier KN. Nontuberculous mycobacteria in the setting of cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2002; 23:655-63.
41. Aggarwal D, Suri A, Mahapatra AK. Orbital tuberculosis with abscess. *J Neuroophthalmol* 2002; 22:208-10.
42. Sheikh M, Moosa I, Hussein FM, Qurttom MA, Behbehani AI. Ultrasonographic diagnosis in abdominal tuberculosis. *Australas Radiol* 1999; 43:175-9.
43. Da Costa H, Adatrao V, Merchant S. A radiocolloid study of the reticulo-endothelial system in tropical diseases. *Nuklearmedizin* 1979; 18:130-2.
44. Neufang KF, Beyer D. [Conventional diagnosis of lymphadenopathies--value of conventional roentgen examination and supplementation of other imaging technics]. *Rontgenblätter* 1983; 36:30-44.
45. Stanley JH, Yantis PL, Marsh WH. Periportal tuberculous adenitis: a rare cause of obstructive jaundice. *Gastrointest Radiol* 1984; 9:227-9.

46. Alvarez SZ, Carpio R. Hepatobiliary tuberculosis. *Dig Dis Sci* 1983; 28:193-200.
47. Caroli-Bosc FX, Conio M, Maes B, Chevallier P, Hastier P, Delmont JP. Abdominal tuberculosis involving hepatic hilar lymph nodes. A cause of portal vein thrombosis and portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25:541-3.
48. Reichard AA, Lobato MN, Roberts CA, Bazerman LB, Hammett TM. Assessment of tuberculosis screening and management practices of large jail systems. *Public Health Rep* 2003; 118:500-7.
49. Pombo F, Rodriguez E, Mato J, Perez-Fontan J, Rivera E, Valvuela L. Patterns of contrast enhancement of tuberculous lymph nodes demonstrated by computed tomography. *Clin Radiol* 1992; 46:13-7.
50. Moon WK, Im JG, Yu IK, Lee SK, Yeon KM, Han MC. Mediastinal tuberculous lymphadenitis: MR imaging appearance with clinicopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166:21-5.
51. Kim SY, Kim MJ, Chung JJ, Lee JT, Yoo HS. Abdominal tuberculous lymphadenopathy: MR imaging findings. *Abdom Imaging* 2000; 25:627-32.
52. Vidal ML, del Castillo F, Arroba ML, Borque C, Garcia Hortelano J. [Abdominal tuberculosis in children. A review apropos of 13 cases]. *An Esp Pediatr* 1986; 24:227-31.
53. Yang ZG, Min PQ, Sone S, He ZY, Liao ZY, Zhou XP, et al. Tuberculosis versus lymphomas in the abdominal lymph nodes: evaluation with contrast-enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172:619-23.
54. Balthazar EJ, Gordon R, Hulnick D. Ileocecal tuberculosis: CT and radiologic evaluation. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154:499-503.
55. Brown JH, Berman JJ, Blickman JG, Chew FS. Primary ileocecal tuberculosis. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160:278
56. Denath FM. Abdominal tuberculosis in children: CT findings. *Gastrointest Radiol* 1990; 15:303-6.
57. Suri R, Gupta S, Gupta SK, Singh K, Suri S. Ultrasound guided fine needle aspiration cytology in abdominal tuberculosis. *Br J Radiol* 1998; 71:723-7.
58. Mankanjuola D. Is it Crohn's disease or intestinal tuberculosis? CT analysis. *Eur J Radiol* 1998; 28:55-61.
59. Tandon HD, Prakash A. Pathology of intestinal tuberculosis and its distinction from Crohn's disease. *Gut* 1972; 13:260-9.
60. McNamara M, Williams CE, Brown TS, Gopichandran TD. Tuberculosis affecting the oesophagus. *Clin Radiol* 1987; 38:419-22.
61. Tornieporth N, Lorenz R, Gain T, Rosch T, Classen M. An unusual case of active tuberculosis of the oesophagus in an adult. *Endoscopy* 1991; 23:294-6.
62. Okoro EO, Komolafe OF. Gastric tuberculosis: unusual presentations in two patients. *Clin Radiol* 1999; 54:257-9.
63. Fukuya T, Yoshimitsu K, Kitagawa S, Masuda K, Ueyama T, Haraguchi Y. Single tuberculous stricture in the jejunum: report of 2 cases. *Gastrointest Radiol* 1989; 14:300-4.
64. Healy JC, Gorman S, Kumar PJ. Case report: tuberculous colitis mimicking Crohn's disease. *Clin Radiol* 1992; 46:131-2.
65. Nakano H, Jaramillo E, Watanabe M, Miyachi I, Takahama K, Itoh M. Intestinal tuberculosis: findings on double-contrast barium enema. *Gastrointest Radiol* 1992; 17:108-14.
66. Downey DB, Nakielnny RA. Aphthoid ulcers in colonic tuberculosis. *Br J Radiol* 1985; 58:561-2.
67. Bargallo N, Nicolau C, Luburich P, Ayuso C, Cardenal C, Gimeno F. Intestinal tuberculosis in AIDS. *Gastrointest Radiol* 1992; 17:115-8.
68. Lee DH, Ko YT, Yoon Y, Lim JH. Sonographic findings of intestinal tuberculosis. *J Ultrasound Med* 1993; 12:537-40.
69. Fischer G, Spengler U, Neubrand M, Sauerbruch T. Isolated tuberculosis of the pancreas masquerading as a pancreatic mass. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:2227-30.
70. Desai DC, Swaroop VS, Mohandas KM, Borges A, Dhir V, Nagral A, et al. Tuberculosis of the pancreas: report of three cases. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:761-3.
71. Desai SR, Bhanthunmavin K, Hollands M. Primary pancreatic tuberculosis: presentation and diagnosis. *Aust N Z J Surg* 2000; 70:141-3.
72. Morris DL, Wilkinson LS, al Mokhtar N. Case report: emphysematous tuberculous pancreatitis diagnosis by ultrasound and computed tomography. *Clin Radiol* 1993; 48:286-7.
73. Choi BI, Im JG, Han MC, Lee HS. Hepatosplenic tuberculosis with hypersplenism: CT evaluation. *Gastrointest Radiol* 1989; 14:265-7.
74. Kapoor R, Jain AK, Chaturvedi U, Saha MM. Ultrasound detection of tuberculomas of the spleen. *Clin Radiol* 1991; 43:128-9.
75. Buxi TB, Vohra RB, Sujatha Y, Chawla D, Byotra SP, Gupta PS, et al. CT appearances in macronodular hepatosplenic tuberculosis: a review with five additional new cases. *Comput Med Imaging Graph* 1992; 16:381-7.
76. Wilde CC, Kueh YK. Case report: Tuberculous hepatic and splenic abscess. *Clin Radiol* 1991; 43:215-6.
77. Blangy S, Cornud F, Sibert A, Vissuzaine C, Saraux JL, Benacerraf R. Hepatitis tuberculosis presenting as tumoral disease on ultrasonography. *Gastrointest Radiol* 1988; 13:52-4.
78. Malde HM, Chadha D. The "cluster" sign in macronodular hepatic tuberculosis: CT features. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17:159-61.
79. Kawamori Y, Matsui O, Kitagawa K, Kadoya M, Takashima T, Yamahana T. Macronodular tuberculoma of the liver: CT and MR findings. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158:311-3.
80. Murata Y, Yamada I, Sumiya Y, Shichijo Y, Suzuki Y. Abdominal macronodular tuberculomas: MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20:643-6.
81. Schanaider A, Madi K. Intra-abdominal tuberculosis in acquired immunodeficiency syndrome. Diagnosis and management.

- Int Surg 1995; 80:147- 51.
82. Kaplan MM, Boice JD Jr, Ames DB, Rosenstein M. Thyroid, parathyroid, and salivary gland evaluations in patients exposed to multiple fluoroscopic examinations during tuberculosis therapy: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:376- 82.
  83. Greenberg AK, Knapp J, Rom WN, Addrizzo-Harris DJ. Clinical presentation of pulmonary mycetoma in HIV-infected patients. *Chest* 2002; 122:886-92.
  84. Radin DR. Intraabdominal Mycobacterium tuberculosis vs Mycobacterium avium-intracellulare infections in patients with AIDS: distinction based on CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156:487 -91.
  85. Nyberg DA, Federle MP, Jeffrey RB, Bottles K, Wofsy CB. Abdominal CT findings of disseminated Mycobacterium avium-intracellulare in AIDS. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 145:297-9.
  86. Prasad RS, Fraser MH, Urquhart GD, McLean AN. Rupture of tuberculous spinal abscess resulting in tuberculous empyema and chylothorax. *Spinal Cord* 2003; 41:410 -2.
  87. Von Kummer R, Storch B, Rauch H, Krause KH. [A case of multiple intracranial tuberculoma followed by serial computerized tomography (author's transl)]. *Nervenarzt* 1981; 52:344-7.
  88. De Silva R, Stoopack PM, Raufman JP. Esophageal fistulas associated with mycobacterial infection in patients at risk for AIDS. *Radiology* 1990; 175:449-53.
  89. Goodman P, Pinero SS, Rance RM, Mansell PW, Uribe-Botero G. Mycobacterial esophagitis in AIDS. *Gastrointest Radiol* 1989; 14:103-5.
  90. Brody JM, Miller DK, Zeman RK, Klappenbach RS, Jaffe MH, Clark LR, et al. Gastric tuberculosis: a manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *Radiology* 1986; 159:347-8.
  91. Vincent ME, Robbins AH. Mycobacterium avium-intracellulare complex enteritis: pseudo-Whipple disease in AIDS. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 144:921-2.
  92. Gupta NM, Motup T, Joshi K. Isolated colonic tuberculous perforation as a rare cause of peritonitis: report of a case. *Surg Today* 1999; 29:273-5.
  93. Farman J, Brunetti J, Baer JW, Freiman H, Comer GM, Scholz FJ, et al. AIDS- related cholangiopancreatographic changes. *Abdom Imaging* 1994; 19:417 -22.

---

Trabajos Distinguidos, Serie Infectología, integra el Programa SIIC de Educación Médica  
Continuada



[Bienvenidos a siicsalud](#)  
[Acerca de SIIC](#) [Estructura de SIIC](#)

---

[Sociedad Iberoamericana de Información Científica \(SIIC\)](#)  
Av. Belgrano 430, (C1092AAR), Buenos Aires, Argentina  
[atencionlector@siicsalud.com](mailto:atencionlector@siicsalud.com); Tel: +54 11 4342 4901; Fax: +54 11 4331 3305.  
Casilla de Correo 2568, (C1000WAZ) Correo Central, Buenos Aires.  
Copyright siicsalud© 1997-2006, Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)