



Trabajo final.  
Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica.  
Facultad de Ciencias Médicas.  
Universidad Nacional de Rosario.  
Centro formador: Hospital Intendente Carrasco.

# Descripción y análisis de casos de Tuberculosis extra-pulmonar y diseminada en pacientes internados en el Hospital Intendente Carrasco de Rosario.

Autora: Analuz Fernández.

Directoras: Celia Jaimet<sup>1</sup>.

Eliana Virga<sup>2</sup>.

Rosario. 2022.

---

<sup>1</sup> Especialista en Clínica médica y Terapia Intensiva. Maestría en Gestión y Servicios de Salud. Staff del Servicio de Clínica médica del Hospital Intendente Carrasco.

<sup>2</sup> Especialista en Clínica médica. Staff del Servicio de Clínica médica del Hospital Intendente Carrasco.

# Índice.

ABREVIATURAS.....	3
RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.....	4
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>9</b>
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>10</b>
3-a) Diseño.....	10
3-b) Ámbito.....	10
3-c) Población y criterios de selección de muestra.....	10
3-d) Muestreo.....	11
3-e) Procedimientos.....	11
3-f) Definiciones.....	11
3-g) Variables.....	16
3-h) Análisis estadístico.....	19
3-i) Consideraciones éticas.....	19
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>20</b>
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>30</b>
5-a) Limitaciones.....	41
5-b) Conclusiones.....	41
AGRADECIMIENTOS.....	44
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
ANEXO 1.....	48

## Abreviaturas.

ADA: Adenosin desaminasa.  
BAAR: Bacilos ácido alcohol resistentes.  
DE: Desvío estándar.  
E: Etambutol.  
H: Isoniacida.  
LCR: Líquido cefalorraquídeo.  
MTB: Mycobacterium tuberculosis.  
PCP: Neumonía por Pneumocystis jirovecii.  
PCR: Proteína C reactiva.  
PVVIH: Personas que viven con VIH.  
R: Rifampicina.  
TAR: Tratamiento antirretroviral.  
TB: Tuberculosis.  
TBD: Tuberculosis diseminada.  
TBEP: Tuberculosis extra-pulmonar.  
TBMDR: Tuberculosis multi resistente.  
TBP: Tuberculosis pulmonar.  
TBRD: Tuberculosis resistente a drogas.  
TBRH: Tuberculosis mono – resistente a Isoniacida.  
TBRRif: Tuberculosis mono – resistente a Rifampicina.  
TBSD: Tuberculosis sensible a drogas.  
TBXDR: Tuberculosis extensamente resistente.  
VES: Velocidad de eritrosedimentación.  
Z: Pirazinamida.

## Resumen.

**INTRODUCCIÓN.** La tuberculosis (TB) continúa siendo un importante problema de salud en el mundo, y en Argentina. El diagnóstico y el tratamiento tempranos disminuyen el tiempo de contagio y las secuelas y mejoran la sobrevida. La tuberculosis extra-pulmonar (TBEP) y diseminada (TBD) así como la TB en PVVIH plantean desafíos, ya que suelen tener presentaciones atípicas y el aislamiento del germen es, en ocasiones, dificultoso. Esto retrasa el diagnóstico y el inicio del tratamiento. Se estima que en Argentina, la proporción de TBEP es del 11,2%. La falta de publicaciones de nuestro país que detallen esta enfermedad motivó la elaboración de este trabajo. **OBJETIVO.** Describir los casos de TBEP, TBEP que coexiste con TBP y TBD en personas que se internaron en el Hospital Intendente Carrasco entre 2012 y 2018. **MATERIALES Y MÉTODOS.** Se realizó un estudio cuantitativo; descriptivo y analítico; observacional, de corte transversal; con recolección de datos retrospectiva. Se analizaron historias clínicas de pacientes de cualquier género, mayores de 14 años con diagnóstico de TBEP, TBEP que coexiste con TBP, y TBD que se internaron en la sala del Hospital Carrasco entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2018. **RESULTADOS.** Se analizaron 115 casos. El 62,6% era cis-varón. La edad promedio fue de 33,4 años. El 73,0% clasificó como TBD, el 18,2% como TBEP y el 8,6% como TBEP que coexiste con TBP. El 36,5% tenía antecedente previo de TB, y el 19,0% tratamiento completo. El 60,8% eran tabaquistas, el 27,0% etilistas y el 31,3% consumía drogas, con baja frecuencia de comorbilidades tales como diabetes, hipertensión arterial o cirrosis. El 97,3% tuvo al menos un síntoma sugestivo de TB según la OMS; la fiebre fue el más frecuente (78,2%). El 90,4% evidenciaron anemia; el 70,4% cifras normales de y el promedio de VES fue 78,9. El 93,9% tenían infiltrado en la radiografía de tórax. Se hallaron 81 casos de TBEP, los órganos más frecuentes fueron pleura (25,9%) ganglios (23,4%) y meninges (18,5%). El 34,7% tenían VIH, el 20% adherían al tratamiento antirretroviral (TAR) y el 90% tenían menos de 200 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>. La infección por VIH se asoció a TB meníngea y ganglionar en forma estadísticamente significativa. El 91,3% tuvieron rescate microbiológico, y se obtuvo antibiograma en 104 casos: el 19,3% tuvo alguna forma de resistencia (TBRD). El 92% alcanzaron el alta hospitalaria. **CONCLUSIONES.** Este trabajo caracterizó personas internadas con TBEP, TBEP+TBP y TBD. La mayoría fueron cis-varones adultos jóvenes con pocas comorbilidades y alta frecuencia de hábitos tóxicos. Destacó alto porcentaje con TB previa sin tratamiento. Un tercio tenía VIH en su mayoría mal controlado. Se aisló el germen en la mayoría de las muestras, con un porcentaje alto de TBRD. La mortalidad fue baja. **Palabras claves:** Tuberculosis extrapulmonar; Mycobacterium tuberculosis; Tuberculosis miliar; Tuberculosis diseminada; Tuberculosis y VIH.

# 1. Introducción.

El complejo *Mycobacterium tuberculosis* abarca siete especies del género *Mycobacterium*, familia *Mycobacteriaceae* y orden *Actinomycetales* (1). La especie *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) desencadena la inmensa mayoría de los casos de tuberculosis (TB) humana (2).

Las micobacterias son bacilos aerobios estrictos que no forman esporas, no poseen flagelos ni cápsula, ni producen toxinas (3).

La infección por MTB se adquiere por inhalación de microgotas aerosolizadas por una persona enferma. Al inicio, los bacilos alcanzan los alvéolos y proliferan en los macrófagos y en los espacios aéreos, generando muy pocos o ningún síntoma en las personas afectadas. (2, 4.) Aproximadamente 3 semanas después se organiza una respuesta granulomatosa que controla la infección. Sin embargo, en inmunodeprimidos la infección progresa dando lugar a la destrucción tisular masiva, la caseificación y la cavitación, pudiendo además diseminarse por vía linfo-hematógena a cualquier órgano. (4, 5) En quienes la respuesta granulomatosa logra controlar la infección, la re-exposición al bacilo da lugar a la rápida movilización del sistema inmune que conlleva a un aumento de la lesión tisular. Por otra parte, la pérdida de hipersensibilidad en personas con factores predisponentes tales como VIH, malnutrición, alcoholismo, o diabetes, puede llevar a la reactivación de la infección con un período de latencia variable. Tanto en situaciones de re-exposición como de reactivación, la enfermedad puede progresar localmente y/o diseminarse por vía linfo-hematógena y dar lugar a la tuberculosis extra-pulmonar (TBEP) y/o miliar (4-6).

La TBEP puede afectar a cualquier órgano y tiene manifestaciones clínicas muy variadas que dependen de la localización. La presencia de signos y síntomas generales definidos como sospechosos de TB por la OMS tales como pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna y tos cónica, son menos frecuentes en estos pacientes por lo que requiere un alto índice de sospecha (6-8).

Asimismo, las personas que viven con VIH (PVVIH) plantean un desafío particular, fundamentalmente aquellas con recuentos de CD4 inferiores a 200 por mm<sup>3</sup>. En ellas, la presentación de todas las formas de TB puede ser atípica, y manifestarse como una enfermedad febril crónica inespecífica. Aún en quienes tienen enfermedad pulmonar, la radiografía de tórax puede ser normal (6, 8).

Tanto en TBEP como en PVVIH, el diagnóstico microbiológico plantea aún más desafíos. En muestras pulmonares, la sensibilidad global de la tinción de Ziehl-Neelsen es de un 60%, y la de Auramina-rodamina 70%; mientras que en PVVIH caen a un 50%, y en muestras extra-pulmonares puede llegar al 10% (6, 8-11). Existen diferentes medios para el cultivo: con base de huevo (por ej., Lowenstein-

Jensen), con base de agar sólido (por ej., Middlebrook 7H10) y caldo líquido (p. ej. Middlebrook 7H12), la sensibilidad global es de alrededor del 90 – 95% en muestras pulmonares (2, 6), mientras que en tejidos extra-pulmonares es del 59% (12).

Todo esto genera retrasos en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento de estos pacientes.

Según el Global Tuberculosis Report publicado en 2021 (13), en el mundo, 9,9 millones de personas contrajeron TB en 2020, lo cual equivale a 127 casos/ 100 000 habitantes/ año. El último año durante el cual la OMS ha publicado estimaciones de muertes globales por una sola causa es 2019. Las mismas mostraron que la TB era la principal causa de fallecimiento por un solo agente infeccioso y la decimotercera en todo el mundo. En 2020, se prevé que la TB ocupe el segundo lugar como causa de muerte por un solo agente infeccioso, después de la COVID-19 (14). En este sentido, en 2020 se notificaron 1.3 millones de fallecimientos por TB en personas que no viven con VIH, sumadas a los 214000 en PVVIH. Estas cifras generaron alarma en la comunidad científica, debido a que evidenciaron el primer aumento anual en el número de personas que mueren de TB desde 2005 (13).

La enfermedad puede afectar a cualquier persona en cualquier lugar, pero la mayoría de quienes desarrollan TB en el mundo son hombres adultos (56%), seguidos de mujeres adultas (33%), con un menor porcentaje de niños (11%). El 8% del total son PVVIH. Las tasas de casos en diferentes países varían de menos de 50 a más de 5000 por millón de habitantes por año. Con respecto a la sensibilidad a drogas, en 2020 se notificaron 132222 personas con tuberculosis multirresistente (TBMDR) o resistente a rifampicina (TBRRif), y 25681 casos de tuberculosis extensamente resistente (TBXDR) en el mundo (13).

Durante el primer año de pandemia por COVID-19, las notificaciones de casos de TB han disminuido considerablemente debido a las interrupciones de los servicios. Como se ha mencionado previamente, por primera vez en más de una década, la mortalidad por TB ha aumentado. La OMS estimó que si el número de personas con TB detectada y tratada se redujo entre un 25 y un 50% durante 3 meses en 2020 (rango observado en países con alta carga de TB), podría haber entre 200000 y 400000 muertes adicionales por TB en 2021, lo que elevaría el total a aproximadamente 1,6 - 1,8 millones. Además, consideraron probable que la pandemia de COVID-19 tenga un impacto en el número de personas que desarrollan TB cada año. Si bien las políticas de distanciamiento físico podrían ayudar a reducir la transmisión de la TB, este efecto podría contrarrestarse con una mayor duración de la contagiosidad, una mayor exposición de los hogares a personas bacilíferas, y empeoramiento de los resultados del tratamiento (13). El estudio Stop TB Partnership (15) sugirió

que la pandemia de COVID-19 podría causar 6.3 millones de casos adicionales de TB en todo el mundo entre 2020 y 2025. Otros efectos negativos relacionados con la pandemia incluyen una reducción del 15 % en la cantidad de personas tratadas por TB resistente a medicamentos (TBRD), una disminución del 21 % en las personas que reciben tratamiento para TB latente y una disminución en el presupuesto para TB entre 2019 y 2020 (16).

En Argentina, la estadística oficial más reciente es el Boletín de Tuberculosis, publicado en marzo de 2021 con los datos de 2019 (17). En ese año se notificaron 12499 nuevos casos de TB, con una tasa de 27,8 por cada 100000 habitantes por año. El 58% fueron hombres. Del total de enfermos, 668 fallecieron a causa de la enfermedad. Similar al resto del mundo, la mayoría de los casos ocurrieron en adultos jóvenes, con un 60% en personas de entre 15 y 44 años. Se realizó prueba de sensibilidad a drogas al 22% de los nuevos casos de TB y al 35% de aquellos que habían recibido tratamiento previamente, y se encontró un porcentaje de algún tipo de resistencia a fármacos del 13% en el primer grupo y del 29% en quienes habían recibido tuberculostáticos. Ese mismo año, la provincia de Santa Fe notificó 597 nuevos casos, con una tasa de 19.8 cada 100.000 habitantes al año (7).

Por otra parte, del total de casos notificados en Argentina en 2019, sólo un 16,3% obtuvieron el resultado del test de VIH. De éstos, un 37,1% resultaron positivos. A su vez, de las 720 personas fallecidas por TB, un 13.4% eran PVVIH (17).

Varios países tales como Estados Unidos, China, Alemania, Inglaterra y Gales, y Brasil, han publicado grandes series que incluyeron casos TBEP, en las que definen las localizaciones más frecuentes, sus hallazgos clínicos, sus factores demográficos y patologías asociadas, con el fin de favorecer la sospecha y el diagnóstico oportuno. En este sentido, la proporción de TBEP varía según las publicaciones de cada país, entre el 49% y el 13% (7, 9, 12, 18, 19). En Argentina, según el último Boletín sobre Tuberculosis es del 11,2%, lo cual corresponde a 1390 casos (17). En el análisis estadístico del mismo no se detalla si los casos clasificados como pulmonares presentaban además afectación extra-pulmonar, o si tenían patrón radiológico compatible con TB miliar, lo cual tal vez aumentaría la proporción de éstos.

Se realizó una búsqueda en Science direct, Pubmed y Cochrane Library utilizando las siguientes palabras claves: “Tuberculosis extrapulmonar”, “Mycobacterium tuberculosis”, “Tuberculosis miliar”, “Tuberculosis diseminada”, “Tuberculosis y VIH”, en inglés y español. Se encontraron sólo 2 publicaciones argentinas que hablan de TBEP: un trabajo realizado en la provincia de Córdoba en 2005, en el cual se analizaron 742 aislamientos de Mycobacterium tuberculosis complex en diferentes muestras, 48 de los cuales provenían de tejidos extra-pulmonares, que no incluyó datos clínicos (20); y un estudio multicéntrico publicado en 2018 que evaluó las comorbilidades

relacionadas a TBP y TBEP (21). Hasta la entrega del presente trabajo, no se encontraron otras publicaciones similares realizadas en nuestro país. Debido a esto, aumentaron nuestras inquietudes que ya habían surgido durante la práctica asistencial en nuestro hospital, acerca de cómo (manifestaciones clínicas, radiológicas y de laboratorio), dónde (sitios de localización de la enfermedad) y en quiénes (comorbilidades) se manifiestan la TBEP y TBD, y qué características microbiológicas y de virulencia tiene el germen en nuestro medio. La falta de bibliografía local motivó el presente estudio. Intentaremos responder dichos interrogantes en las siguientes páginas.

## 2. Objetivos:

- General: Describir los casos de TBEP, TBEP que coexiste con TBP y TBD en personas que se internaron en el Hospital Intendente Carrasco entre 2012 y 2018.
- Específicos:
  - Describir características demográficas, hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio de personas internadas con TBEP, TBEP que coexiste con TBP y TBD.
  - Identificar los órganos de localización más frecuentes de TBEP en la población objetivo.
  - Describir las comorbilidades más frecuentes en personas con TBEP, TBEP asociada a TBP y TBD.
  - Identificar aquellos pacientes con TBEP, TBEP asociada a TBP y TBD que viven con VIH, y de éstos, describir el perfil inmunológico y la historia de otras infecciones oportunistas.
  - Cuantificar el porcentaje de tuberculosis mono-resistente a isoniacida (TBRH), TBMDR y TBXDR en la población estudiada.
  - Analizar si existe asociación entre antecedente personal de TB y TBRD.
  - Analizar si hubo relación entre infección por VIH y las distintas presentaciones de TBEP y TBD.
  - Analizar si existe relación entre infección por VIH y TBRD.
  - Analizar si hubo relación entre hábitos tóxicos y las distintas presentaciones de TBEP y TBD.

### 3. Materiales y métodos.

#### 3-a) Diseño.

Se realizó un estudio cuantitativo; descriptivo y analítico; observacional, de corte transversal; con recolección de datos retrospectiva.

#### 3-b) Ámbito.

Se analizaron historias clínicas de pacientes de cualquier género, mayores de 14 años con diagnóstico de TBEP, TBEP que coexiste con TB pulmonar, y TB diseminada, que se internaron en la sala del Hospital Intendente Carrasco de Rosario, Santa Fe, Argentina, entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2018.

El Hospital Intendente Carrasco, es un efector público de segundo nivel de complejidad que responde a la red de salud pública de la Municipalidad de Rosario, y se encuentra en la zona oeste de la ciudad. Cuenta con consultorios externos, 3 salas de internación, guardia de urgencias y rehabilitación. Hasta el 31 de diciembre de 2018, fecha en que finalizó la selección de pacientes para el presente estudio, el hospital tenía una capacidad total de 61 camas.

#### 3-c) Población y criterios de selección de muestra.

Se analizaron historias clínicas de pacientes de cualquier género, mayores de 14 años, internados, con diagnóstico de TBEP, TBEP que coexiste con TB pulmonar, y TB diseminada.

Todos los pacientes fueron incorporados en forma consecutiva según los siguientes criterios:

- Criterios de inclusión:
  - Personas mayores de 14 años de cualquier género que se internaron en la sala del Hospital Intendente Carrasco entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2018, con enfermedad activa y diagnóstico de cualquier forma de TBEP, TBP que coexiste con TB pulmonar y TB diseminada.
- Criterios de exclusión:
  - Personas con TB que se estudiaron y trataron en forma ambulatoria.
  - Individuos con diagnóstico de TB pulmonar no miliar sin otro órgano afectado.
  - Personas con TB pulmonar con patrón radiológico compatible con miliar, sin otro órgano aparentemente afectado, que tuviera más de un aislamiento microbiológico

en muestras pulmonares.

### 3-d) Muestreo.

Se realizó un muestreo de tipo no probabilístico, con incorporación consecutiva de los sujetos en base al cumplimiento de los criterios de selección ya mencionados.

### 3-e) Procedimientos.

Todos los datos se obtuvieron a través de la revisión de historias clínicas y el aporte de información por parte del laboratorio de la institución, así como del Centro Regional de Estudios Bioquímicos de la Tuberculosis (CREBIOT), y se recolectaron mediante la confección de una ficha epidemiológica diseñada con este fin. La misma incluyó datos como edad, género, año de ingreso, nexo epidemiológico, tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta la internación, presencia de síntomas de TB definidos por la OMS, órganos afectados, comorbilidades, infección por VIH, cifra de linfocitos T CD4, infecciones oportunistas previas, presencia de anemia, cifras de leucocitos, VES, radiografía de tórax, examen directo, cultivo, anatomía patológica y evolución. La misma se detalla en el Anexo 1.

### 3-f) Definiciones.

Se utilizaron las siguientes definiciones.

- **TBEP:** aquellos casos en los que se documentó infección causada por complejo MTB localizada en uno o dos órganos diferentes del parénquima pulmonar. Se incluyeron dentro de esta definición las formas ubicadas parcial o totalmente dentro del tórax, como la TB pleural, adenopatías hiliares o mediastinales (2, 5).
- **TBEP que coexiste con tuberculosis pulmonar (TBP):** aquellos casos de infección tuberculosa localizada en el parénquima pulmonar y en un único órgano diferente del mismo, siempre y cuando la afectación del pulmón no cumpliera con los criterios que definen TB miliar, lo cual se detalla más adelante. En este sentido, la afectación pulmonar incluyó a aquellos pacientes con radiografía con cualquier tipo de infiltrado siempre que no fuera retículo-nodulillar, y presencia de BAAR en el examen directo o aislamiento por cultivo de MTB en esputo, lavado broncoalveolar o biopsia de pulmón. No se incluyeron dentro de esta definición los casos que presentaron afectación pulmonar combinada con dos o más órganos

fuera del parénquima, ya que clasificaron como diseminadas (2, 5).

- **TBD:** aquellos casos en los que se constató la enfermedad de tres o más órganos, involucraran o no al parénquima pulmonar. También se incluyeron en este grupo los casos de TBP miliar; aún aquellos en los que el único órgano aparentemente afectado fuera el pulmón, ya que deben su origen a la diseminación linfo-hematógena de las micobacterias (2, 5, 22).
- **TB microbiológicamente confirmada:** se clasificaron como tal aquellos casos con clínica compatible con TB que presentaran al menos una muestra biológica de cualquier origen con aislamiento de micobacterias por examen directo, y/o MTB por cultivo. Si bien podrían haberse incluido en esta categoría los casos confirmados por pruebas rápidas tales como el Xpert MTB/RIF, las mismas no estuvieron disponibles hasta el cierre de la selección de casos para este trabajo (22).
- **TB clínicamente diagnosticada:** se clasificaron como tal, aquellos casos en los cuales no se obtuvo confirmación microbiológica en ningún sitio, pero se diagnosticó TB por presentar clínica compatible y al menos una muestra con anatomía patológica compatible sin visualización de micobacterias (ver siguiente punto) o ADA elevado en los casos de enfermedad pleural y peritoneal (5, 22).
- **Biopsia positiva, también mencionada como Anatomía patológica compatible o Anatomía patológica positiva:** aquellas muestras biológicas examinadas por anatomopatólogos que evidencien reacción caseificante rodeada por células epiteloideas y células gigantes multinucleadas (granulomas); o bien presencia de láminas de histiocitos espumosos cargados de BAAR (4).
- **Nexo epidemiológico conocido:** aquellos casos en los que consta en la historia clínica que el paciente seleccionado comparte temporalmente un espacio común con una persona con diagnóstico de TB, cualquiera sea la localización de la enfermedad (pulmonar o extrapulmonar) (22).
- **Pérdida de peso involuntaria:** definida como pérdida de peso mayor al 10% en menos de 3 meses o percepción de pérdida de peso no cuantificada. Se tuvo en cuenta lo referido en la historia clínica.
- **Tabaquismo:** se define tabaquista a toda persona que fumó al menos 100 cigarrillos en su vida y que actualmente fuma alguno todos los días (23). Se tuvo en cuenta lo referido en la historia clínica según lo considerado por el médico tratante y lo referido por el paciente.

- **Etilismo:** se tuvo en cuenta lo referido en la historia clínica según lo considerado por el médico tratante y lo referido por el paciente.
- **Consumo de drogas ilícitas:** se tuvo en cuenta lo que consta en la historia clínica según lo considerado por el médico tratante y lo referido por el paciente.
- **Cirrosis:** se incluyeron todos los casos en los que constara en la historia clínica el antecedente de cirrosis, de cualquier origen y con cualquier Score de Child, según lo considerado por el médico tratante. No fue excluyente el antecedente de biopsia hepática ni de elastografía, por la escasa disponibilidad en el momento en que se internaron los pacientes de esta selección.
- **Neoplasias:** se incluyeron todos los casos en los que constara en la historia clínica la presencia de cualquier tipo de neoplasia, en cualquier estadio, independientemente de si se encontraba o no en tratamiento, siempre que estuviera activa. No se consideraron como comorbilidades aquellos casos con antecedente previo de neoplasias que estuvieran en remisión.
- **Insuficiencia cardíaca:** se tuvieron en cuenta todos los casos en los que constara en la historia clínica según lo considerado por el médico tratante.
- **Hallazgos en radiografía de tórax:** se utilizaron las descripciones de las mismas que constan en la historia clínica.
- **Uso de corticoides a altas dosis:** se consideraron aquellos que consumen más de 20mg/día de prednisona o dosis equivalentes de otros esteroides por más de 15 días (24).
- **TB previa, también mencionada como Historia personal de TB o Antecedente de TB previa:** paciente que ha padecido cualquier forma de TB, habiendo o no realizado tratamiento, y que dicho episodio ocurrió antes de los 2 meses previos al inicio del cuadro que lo/la lleva a la consulta que motiva la internación. Se tuvo en cuenta el antecedente descrito en la historia clínica según lo considerado por el médico tratante y lo referido por el paciente (17).
- **Tratamiento de TB previa completo:** persona que cumple con la definición de tener Historia personal de TB y que realizó tratamiento completo según consta en la historia clínica.
- **Tratamiento de TB previa incompleto:** persona que cumple con la definición de tener Historia personal de TB y que no realizó tratamiento, o lo suspendió por cualquier motivo

antes de finalizar el número de tomas que correspondía a su caso, según consta en la historia clínica.

- **Anemia:** Hemoglobina sérica menor a 12g/DL en personas de sexo femenino y a 13g/DL en personas de sexo masculino. Se tuvo en cuenta el primer dosaje de la internación.
- **Historia de infecciones oportunistas en personas que viven con VIH (PVVIH):** se tuvo en cuenta el antecedente de cualquier infección oportunista en PVVIH según constara en la historia clínica, en función del criterio del médico tratante.

Para definir la presencia de infección tuberculosa en determinados órganos, se utilizaron los siguientes criterios:

- **TB pulmonar miliar, también mencionada como TB miliar:** afectación radiológica retículo-nodulillar, consistente en presencia de nódulos menores de 3 mm de distribución al azar diseminados por ambos campos pulmonares asociados a reticulación difusa en radiografía o tomografía tórax, con o sin consolidaciones o cavidades asociadas, más aislamiento de BAAR en microscopía directa y/o complejo MTB en cultivo de muestras respiratorias (esputo, lavado bronco-alveolar o biopsia), y/o hallazgo histopatológico de tubérculos miliares. Todos los casos de TB pulmonar miliar se clasificaron dentro del grupo de TBD aún en pacientes con afectación aparente de pulmón como único órgano, debido a que resulta de la diseminación linfo-hematógena del germen (2, 5).
- **TB pleural:** presencia de derrame pleural con líquido obtenido a través de toracocentesis con características cito-físico-químicas compatibles con exudado, en ausencia de aislamiento de otros patógenos, asociado a ADA mayor o igual a 60 U/L en líquido pleural; y/o aislamiento de complejo MTB por cultivo de líquido pleural; y/o presencia de BAAR en microscopía directa y/o aislamiento de complejo MTB en cultivo de muestra pleural obtenida por biopsia, y/o Anatomía patológica positiva de dicha muestra (2, 5).
- **TB ganglionar:** presencia de BAAR en examen microscópico directo y/o aislamiento de complejo MTB en cultivo de muestras de ganglios superficiales o profundos obtenidos por biopsia escisional o por punción aspiración, y/o Biopsia positiva en dichas muestras. También se consideraron pacientes con evidencia de adenopatías de rango megálico con necrosis central superficiales y/o profundas en imagen tomográfica siempre que tuvieran tuberculosis microbiológicamente confirmada por muestra de cualquier otro tejido (2, 5).

- TB cutánea: presencia de BAAR en examen microscópico directo y/o aislamiento de complejo MTB en cultivo de muestras cutáneas obtenidas por biopsia, y/o Anatomía patológica positiva, independientemente del tipo de lesión primaria cutánea subyacente, debido a la amplia heterogeneidad de las mismas causadas por esta enfermedad.
- TB gastrointestinal: presencia de BAAR en examen microscópico directo y/o aislamiento de complejo MTB en cultivo de muestras de mucosa de esófago, estómago, duodeno, yeyuno-íleon, colon o recto, obtenidas por biopsia ya sea por endoscopia, laparoscopia o laparotomía, y/o Biopsia positiva de las mismas.
- TB peritoneal: presencia de BAAR en examen microscópico directo y/o aislamiento de complejo MTB en cultivo de líquido ascítico obtenido por paracentesis o biopsia peritoneal obtenida por laparoscopia o laparotomía, y/o Biopsia positiva de las mismas. También se incluyeron aquellos pacientes con ADA mayor o igual a 40UI/L en líquido ascítico y cultivo del mismo negativo siempre que tuvieran tuberculosis microbiológicamente confirmada en otro sitio (2, 5).
- TB de sistema nervioso central: aislamiento de complejo MTB por cultivo de muestra de líquido cefalorraquídeo.
- TB laríngea: presencia de BAAR en examen microscópico directo y/o aislamiento de complejo MTB en cultivo de muestras de mucosa laríngea obtenidas por biopsia por laringoscopia, y/o Biopsia positiva.
- TB musculo-esquelética: presencia BAAR en examen microscópico directo y/o aislamiento de complejo MTB en cultivo de muestras de tejido muscular, líquido sinovial o hueso tomadas por punción-aspiración, artroscopia o por cirugía convencional, de cualquier músculo, articulación o hueso, incluida la columna vertebral y sus discos, y/o Biopsia positiva de las mismas. (2, 5)
- Pericarditis tuberculosa: presencia de BAAR en examen microscópico directo y/o aislamiento de complejo MTB en cultivo de muestras de tejido pericárdico obtenido por biopsia, o en líquido pericárdico obtenido por pericardiocentesis, y/ o Biopsia de tejido pericárdico positiva. También se consideraron aquellos casos con diagnóstico microbiológico de tuberculosis extra pericárdica asociada a derrame o engrosamiento pericárdico en ecocardiograma bidimensional o trans-esofágico (2, 5).

Con respecto a la microbiología, se adoptaron las siguientes definiciones:

- Aislamiento de MTB: desarrollo de micobacterias en cultivo Lowenstein Jehnsen o BACTEC, identificadas como MTB a través de inmunocromatografía o Reacción en Cadena de Polimerasa in house (2, 3, 10).
- Examen directo positivo; también mencionado como Microscopía positiva o Examen microscópico positivo: definido como examen microscópico positivo para micobacterias en muestras de tejidos o fluidos orgánicos, utilizando tinción de Zeehl Neelsen o Auramina (10).
- Tuberculosis sensible a drogas (TBSD): aislamiento de MTB sensible a isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E).
- Tuberculosis resistente a Isoniacida (TBRH): aislamiento de MTB resistente a H, sensible a Z, R, E.
- Tuberculosis multi-resistente (TBMDR): aislamiento de MTB resistente a R y H, sensible a Z y E. También se incluyeron en este grupo aquellas resistentes solo a R, debido a que se tratan como MDR (25).
- Tuberculosis extensamente resistente (TBXDR): aislamiento de MTB resistente a R, H, fluoroquinolonas con acción tuberculostática, y al menos una droga inyectable de segunda línea (capreomicina, amikacina o kanamicina).

### 3-g) Variables.

- Variables demográficas.
  - Edad en años.
  - Identidad de género: Cis-varón, cis-mujer, trans-varón o trans-mujer.
- Variables clínico-epidemiológicas.
  - Nexo epidemiológico: Si o no.
  - Tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta la internación. (Menor a 1 mes, 1 a 3 meses, mayor a 3 meses).
  - Tiempo de internación: en días.
  - TB previa: Si o no.
    - En caso de respuesta afirmativa: tratamiento completo: Si o no.

- Presencia de síntomas indicativos de TB definidos por la OMS, en todos los casos evaluados como Si/No.
  - Tos por más de 15 días.
  - Temperatura mayor o igual a 37,5°C o sensación febril.
  - Sudores nocturnos.
  - Pérdida de peso involuntaria.
- Clasificación del cuadro: TBEP, TBEP que coexiste con TBP, TBD.
- Localización de TBEP. (cuál o cuáles).
- Radiografía de tórax, en todos los casos evaluados como Si/No.
  - Normal.
  - Infiltrado retículo-nodulillar en parénquima pulmonar.
  - Consolidación lobar con broncograma aéreo.
  - Imagen compatible con cavidad en parénquima pulmonar.
  - Ocupación de seno costofrénico unilateral (derrame pleural).
  - Combinación de infiltrado retículo-nodulillar con cavidad, consolidación o derrame pleural.
- Comorbilidades y hábitos: en todos los casos evaluados como Si/No.
  - Diabetes mellitus.
  - Hipertensión arterial.
  - Insuficiencia cardíaca.
  - Neoplasias.
  - Cirrosis.
  - Tabaquismo.
  - Consumo de drogas ilícitas.
  - Etilismo.
  - Uso de corticoides a altas dosis.
  - Asma/EPOC.
  - Insuficiencia renal crónica.
- Persona que vive con VIH (PVVIH) (Si o no).
  - En caso de respuesta afirmativa, se clasificaron según sus cifras de linfocitos TCD4: menores a 200/mm<sup>2</sup>; 201– 499/mm<sup>2</sup>; igual o mayor

a 500/mm<sup>2</sup>. Se tuvieron en cuenta los resultados más recientes con respecto a la fecha de internación.

- Historia de otras infecciones oportunistas: Sí o no.
    - En caso de ser afirmativo: cuáles.
  - Evolución: Alta, derivación u óbito.
- 
- Variables relacionadas a hallazgos de laboratorio.
    - Presencia de anemia: Sí o no.
    - Valor de leucocitos: menor a 4000/mm<sup>2</sup>, 4001 /mm<sup>2</sup> a 10000/mm<sup>2</sup>, mayor a 10001/mm<sup>2</sup>. Se tuvo en cuenta el primer valor solicitado durante la internación.
    - Valores de VES en mm en la primera hora en sangre. Se tuvo en cuenta el primer valor absoluto solicitado durante la internación.
- 
- Variables en relación a la metodología diagnóstica.
    - Clasificación de metodología diagnóstica: TB microbiológicamente confirmada/TB clínicamente diagnosticada.
    - Muestra enviada a bacteriología: Si o no.
      - En caso de “SI”: sitio(s) de origen.
    - Examen microscópico directo: Positivo o negativo.
      - En caso de Positivo: muestra de origen.
    - Cultivo: Positivo o negativo.
      - En caso de Positivo: muestra de origen.
    - ADA elevado en caso de TB pleural o peritoneal: si o no.
    - Muestra(s) enviada(s) a Anatomía patológica: si o no.

En caso de respuesta afirmativa:

      - Positiva o negativa.
      - Muestra de origen.
    - Sensibilidad de Mycobacterium tuberculosis:
      - Sensible a drogas: Si o no
        - De responder “NO”, cual:
          - TBRH

- TBMDR
- TBXDR

### 3-h) Análisis estadístico.

Los resultados se presentan mediante frecuencias absolutas y relativas porcentuales (%) en lo que se refiere a las variables categóricas. Para describir las variables continuas se utilizó el promedio y el DE, así como también el rango en algunos casos. En el análisis inferencial se utilizó el Test Chi-cuadrado de independencia o bien el Test de Fisher según fuera el caso.

Para el procesamiento se utilizó R Core Team (2021) (54). El nivel de significación utilizado fue del 5% ( $p \leq 0,05$ ).

### 3-i) Consideraciones éticas.

Este trabajo se realizó en base a la Declaración de Helsinki, cuenta con la aprobación del Comité de ética y docencia del Hospital Intendente Carrasco. La confidencialidad de los datos estuvo asegurada.

## 4. Resultados

Se analizaron 343 historias clínicas, de las cuales 115 (33,5%) cumplieron con los criterios de inclusión. El 62,6% fueron personas que se identificaban con el género cis-varón, el 36,5% eran cis-mujeres y el 0,9% (que corresponde a 1) fue trans-mujer. La edad promedio fue de 33,4 años (DE: 12,0). 84 casos (73,0%) clasificaron como TBD, 21 (18,2%) como TBEP y 10 (8,6%) como TBEP que coexiste con TBP. En relación a las comorbilidades, hubo 4 variables que se agruparon como "Otras" debido a su baja frecuencia (1 caso por cada una): insuficiencia renal crónica en diálisis, asma/EPOC, uso de corticoides y neoplasias. Los datos demográficos, las comorbilidades y los hábitos de los pacientes analizados se detallan en la Tabla 1.

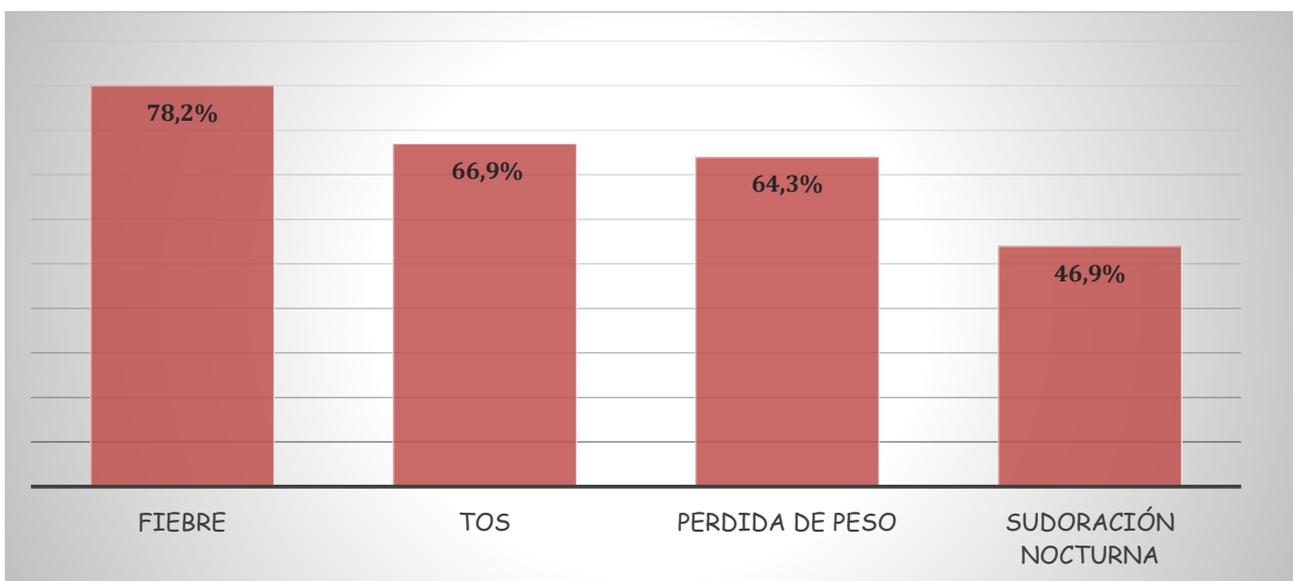
**Tabla 1. Datos demográficos, comorbilidades y hábitos de los pacientes analizados (n=115)**

<b>Género (n, %)</b>		
Cis-varón	72	62,6
Cis-mujer	42	36,5
Trans-mujer	1	0,9
<b>Edad (Promedio, DE, rango)</b>	33,4; 12,0	15-63
<b>Historia personal de TB (n, %)</b>		
TB previa	42	36,5
Tratamiento completo	8/42	19,0
<b>Nexo epidemiológico conocido (n, %)</b>	27	23,5
<b>Clasificación (n, %)</b>		
TBD	84	73,0
TBEP	21	18,2
TBEP que coexiste con TBP	10	8,6
<b>Comorbilidades y hábitos (n, %)</b>		
Tabaquismo	70	60,9
VIH	40	34,8
Consumo de drogas ilícitas	36	31,3
Etilismo	32	27,8
Diabetes mellitus	5	4,3

Hipertensión arterial	4	3,5
Insuficiencia cardíaca	4	3,5
Cirrosis	4	3,5
Otros	4	3,5

Con respecto a las manifestaciones clínicas, 112 personas (97,3%) tuvieron al menos un síntoma definido como sugestivo de TB por la OMS; la fiebre fue el más frecuente, presente en 90 pacientes (78,2%) (Gráfico I). De 115 personas evaluadas, 3 (2,6%) no presentaron ninguno de éstos síntomas y 84 (73,0%) refirieron 2 o más de ellos (Gráfico I). En relación al tiempo, 62 pacientes (53,9%) tenían cuadros de menos de 1 mes de evolución al momento de internarse; 32 (27,8%) llevaban entre 1 y 3 meses sintomáticos y 21 (18,2%) tenían síntomas de más de 3 meses de evolución.

**Gráfico I: Síntomas sugestivos de TB definidos por la OMS (n=115)**



Al evaluar los hallazgos de laboratorio, se encontró anemia en 104 personas (90,4%); cifras de leucocitos entre 4001 y 10000/mm<sup>2</sup> en 81 pacientes (70,4%) y un promedio de VES de 78,9 (Tabla 2).

**Tabla 2. Hallazgos de laboratorio (n=115)**

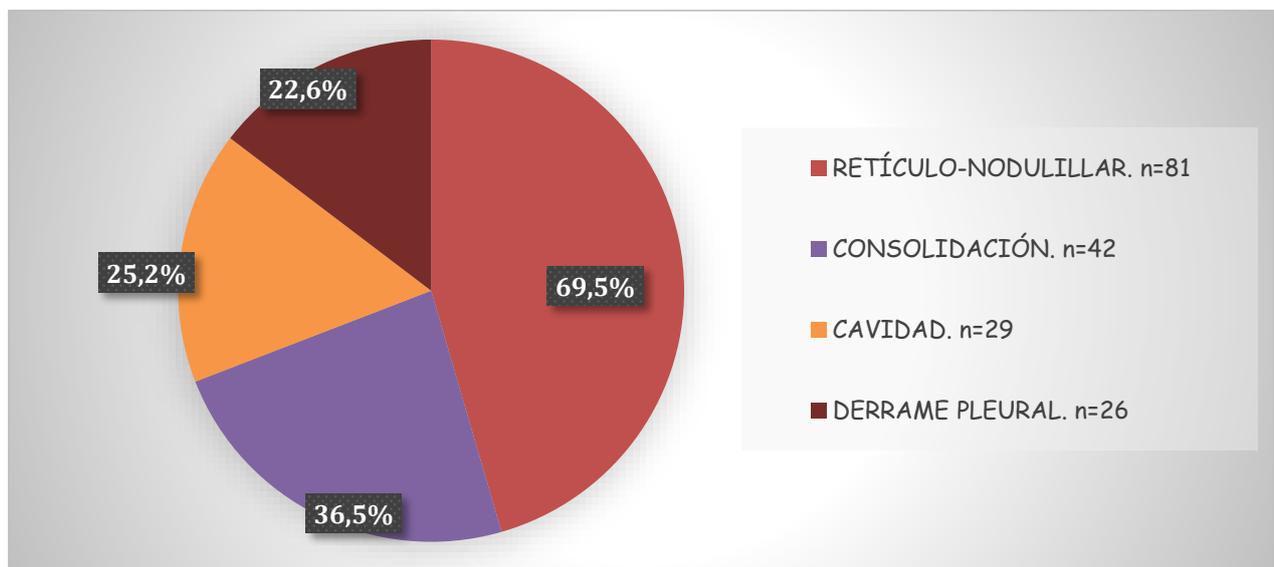
Anemia (n, %)	104	90,4
Leucocitos (n, %)		
<4000/mm3	13	11,3
4001- 10000/mm3	81	70,4
> 10001/mm3	21	18,3
VES (Promedio, DE) *	78,9	35,9

\*Se cuenta con 70 datos completos.

Se realizó radiografía de tórax a la totalidad de los pacientes evaluados, de las cuales 108 (93,9%) tenían algún tipo de infiltrado. El patrón más frecuente fue retículo-nodulillar, observado en 80 casos (69,5%). A su vez, de estas 80 radiografías, 54 evidenciaron cualquier otro tipo de infiltrado asociado (46,9%) (clasificados como “retículo-nodulillar + cualquier otro”).

Los hallazgos radiológicos se detallan en el Gráfico II.

**Gráfico II: Hallazgos radiológicos (n=115)**



En el grupo analizado se hallaron 81 casos de TB en órganos diferentes al pulmón. Las localizaciones más frecuentes fueron pleura (25,9%) ganglios linfáticos (23,4%) y meninges (18,5%). Se observó

que 94 personas (81,7%) tenían también enfermedad pulmonar. De éstas, 84 cumplieron con los criterios de definición de TBD: 80 por presentar patrón radiológico compatible con TB miliar y 4 por acompañarse de enfermedad de 2 o más órganos. Los 10 casos restantes tuvieron afectación de un órgano más, por lo que clasificaron como TBEP que coexiste con TBP, como ha sido previamente mencionado (Tabla 3).

**Tabla 3. Sitios de localización de TB (n=115).**

<b>Total de órganos afectados diferentes al pulmón (n; %)</b>	<b>81</b>	
Pleural	21	25,9
Ganglionar	19	23,4
Meníngea	15	18,5
Laríngea	9	11,1
Gastrointestinal	8	0,8
Peritoneal	3	3,7
Cutánea	2	2,4
Pericarditis	2	2,4
Músculo-esquelética	2	2,4
<b>Total de casos con afectación pulmonar</b>	<b>94</b>	
Miliar (considerada TBD)	80	85,1
Pulmonar que coexiste con TBEP	10	10,6
Pulmonar sin patrón miliar, en contexto de TBD	4	4,2

Se evaluaron los sitios de localización de TB según los antecedentes de tabaquismo, etilismo o consumo de drogas ilícitas. Se excluyeron órganos en los que se encontraron pocos casos, tales como piel. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas en ningún caso. (Tablas 4, 5 y 6)

**Tabla 4. Evaluación de la localización de la TB según presencia de tabaquismo (n=115)**

Localización de la TB	Presencia de tabaquismo		p
	No	Sí	
Diseminada	30 (66,7%)	54 (77,1%)	0,217 a
Pleural	6 (13,3%)	15 (21,4%)	0,273 a
Ganglionar	9 (20,0%)	10 (14,3%)	0,421 a
Intestinal/peritoneal	5 (11,1%)	4 (5,7%)	0,310 b

a Test Chi-cuadrado; b Test de Fisher.

**Tabla 5. Evaluación de la localización de la TB según presencia de etilismo (n=115)**

Localización de la TB	Presencia de etilismo		p
	No	Sí	
Diseminada	57 (68,7%)	27 (84,4%)	0,089 a
Pleural	17 (20,5%)	4 (12,5%)	0,321 a
Ganglionar	14 (16,9%)	5 (15,6%)	0,872 a
Intestinal/peritoneal	6 (7,2%)	3 (9,4%)	0,707 b

a Test Chi-cuadrado; b Test de Fisher.

**Tabla 6. Evaluación de la localización de la TB según presencia de consumo de drogas (n=115)**

Localización de la TB	Presencia de consumo de drogas		p
	No	Sí	
Diseminada	58 (73,4%)	26 (72,2%)	0,893 a
Pleural	13 (16,5%)	8 (22,2%)	0,458 a
Ganglionar	13 (16,5%)	6 (16,7%)	0,977 a
Intestinal/peritoneal	6 (7,6%)	3 (8,3%)	0,999 b

a Test Chi-cuadrado; b Test de Fisher.

De los 115 casos evaluados, 40 eran PVVIH (34,7%). 8 eran adherentes al TAR (20%). La mayoría (90%) tenían menos de 200 linfocitos CD4/mm<sup>2</sup>; 6 personas recibieron el diagnóstico de VIH durante la internación, y 21 pacientes (52%) tenían el antecedente previo de otra enfermedad oportunista. (Tabla 7).

**Tabla 7. Hallazgos relacionados a los pacientes que viven con VIH (n=40)**

<b>Inmunidad, adherencia e infecciones oportunistas (n, %)</b>		
Usan TAR	8	20
Diagnóstico en la internación	6	15
<b>Linfocitos T CD4 (n, %)</b>		
<200/mm <sup>3</sup>	36	90
200-499/mm <sup>3</sup>	3	7,5
>500/mm <sup>3</sup>	1	2,5
<b>Historia de otras enfermedades oportunistas (n, %)</b>	<b>21</b>	<b>52,5</b>
PCP	5	12,5
Candidiasis esofágica	5	12,5
Toxoplasmosis cerebral	5	12,5
Histoplasmosis diseminada	3	7,5
Diarrea por Cryptosporidium	2	5
Diarrea por Isospora belli	1	2,5

Se evaluó la localización de la TB según la presencia o no de infección por VIH; se excluyeron órganos en los que se encontraron pocos casos, tales como piel. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre infección por VIH y meningitis tuberculosa, ( $p=0,001$ ) y entre VIH y TB ganglionar ( $p=0,021$ ). (Tabla 8).

**Tabla 8. Evaluación de la localización de la TB según presencia de VIH (n=115)**

Localización de la TB	Presencia de VIH		P
	No	Sí	
Diseminada	54 (72,0%)	30 (75,0%)	0,730 a
Pulmonar miliar	52 (69,3%)	28 (70,0%)	0,941 a
Pleural	16 (21,3%)	5 (12,5%)	0,243 a
<b>Ganglionar</b>	<b>8 (10,7%)</b>	<b>11 (27,5%)</b>	<b>0,021 a</b>
<b>Meningea</b>	<b>4 (5,3%)</b>	<b>11 (27,5%)</b>	<b>0,001 a</b>
Intestinal/peritoneal	6 (8,0%)	3 (7,5%)	0,999 b
Laringea	8 (10,7%)	1 (2,5%)	0,159 b

a Test Chi-cuadrado; b Test de Fisher.

Con respecto al diagnóstico de TB, se observó que 105 casos (91,3%) cumplieron con la definición de TB microbiológicamente confirmada, mientras que 11 (9,7%) fueron clínicamente diagnosticados: todos éstos fueron pacientes con TB pleural diagnosticados por ADA. Se enviaron muestras biológicas para bacteriología en los 115 pacientes (100%); en 31 de ellos se analizó más de una. En 33 personas se tomaron además ejemplares para anatomía patológica; 3 de ellos se requirieron biopsias de más de un órgano. Se enviaron a bacteriología un total 146 muestras: 94 de origen pulmonar y 52 de tejidos diferentes al mismo. De éstas, 101 (69,1%) tuvieron microscopía directa positiva: 85 eran esputos (90,4% de los ejemplares provenientes del pulmón) y 16 de otras localizaciones (30,7% de las muestras extra-pulmonares). A su vez, se aisló *Mycobacterium tuberculosis* por cultivo en 141 ejemplares (96,5%): 94 de origen respiratorio (100%) y 47 extra-pulmonares (90,3%).

Como se ha mencionado previamente, en 33 pacientes se tomaron biopsias de algún sitio; en 3 de ellos de más de uno. Se enviaron así 36 muestras a anatomía patológica, todas ellas (100%) resultaron positivas. 13 de éstas, además, evidenciaron micobacterias en la microscopía directa (9 muestras ganglionares, 2 cutáneas y 2 intestinales). Se observó ADA elevado en 21 muestras de líquido pleural y 1 de líquido peritoneal (Tabla 9).

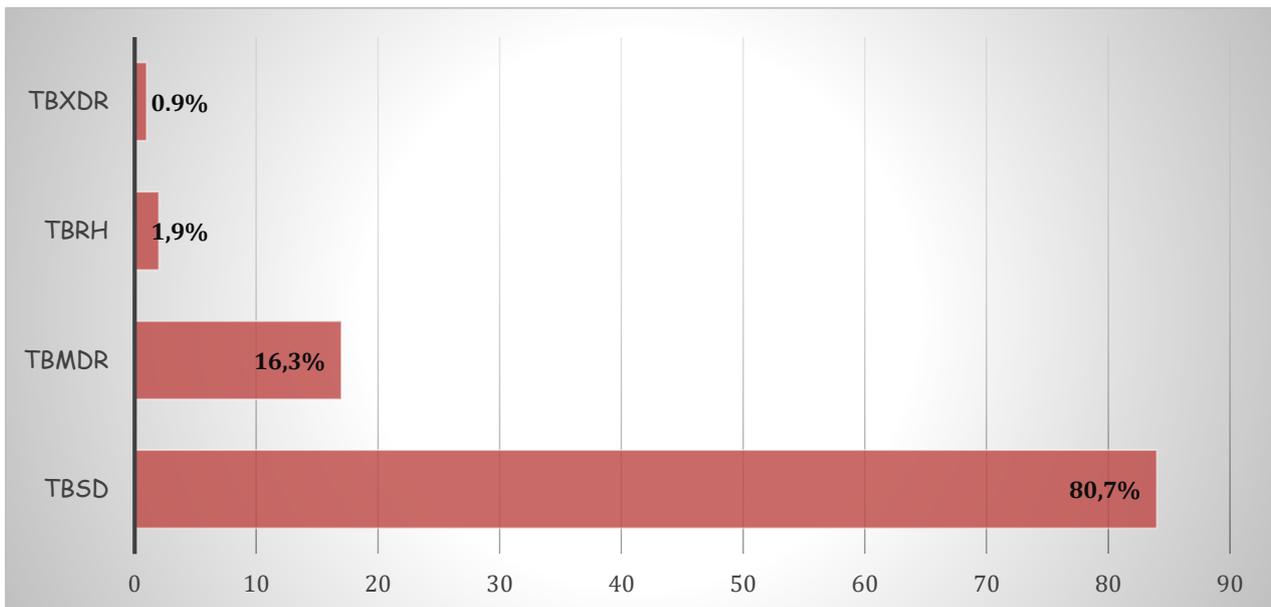
**Tabla 9. Metodología diagnóstica (Total de muestras n=204)**

<b>1- Muestras enviadas a bacteriología (n, %)</b>	<b>146/204</b>	<b>71,5</b>
Pulmonares	94	
Extrapulmonares	52	
• Microscopía positiva	101/146	69,1
- Pulmonares	85/94	90,4
- Extra-pulmonares	16/52	30,7
Ganglios	9	
Piel	2	
Intestino	2	
LCR	1	
Líquido sinovial	1	
Líquido peritoneal	1	
• Cultivo positivo	141/146	96,6
- Pulmonares	94/94	100
- Extra-pulmonares	47/52	90,3
LCR	15	
Ganglios	12	
Intestino	8	
Hemocultivos	6	
Piel	2	
Hueso	2	
Peritoneo	1	
Pleura	1	
<b>2- Muestras enviadas a anatomía patológica</b>	<b>36/204</b>	<b>17,6</b>
<b>Positivas</b>	<b>36/36</b>	<b>100,0</b>
Ganglios	12	
Laringe	9	
Intestino	8	
Hueso	2	
Piel	2	

Peritoneo	2	
Pleura	1	
<b>3- Muestras de líquidos enviadas para realización de ADA</b>	<b>22/204</b>	<b>10,7</b>
<b>Positivas</b>	<b>22/22</b>	<b>100,0</b>
Pleura	21	
Peritoneo	1	

Se obtuvo la sensibilidad a drogas de los aislamientos de MTB en 104 de los 105 casos de TB microbiológicamente confirmada. De ellas, 84 (80,7%) tenían TBSD y 20 (19,2%) evidenciaron algún tipo de resistencia (TBRD). El perfil de sensibilidad a drogas de los aislamientos de MTB se detalla en el Gráfico III.

**Gráfico III: Sensibilidad a drogas de Mycobacterium tuberculosis (n=104)**



Se evaluó el perfil de sensibilidad a drogas de MTB en relación a la infección por VIH: no se encontró asociación estadísticamente significativa entre TBRD y VIH (Tabla 10).

**Tabla 10. Evaluación de la sensibilidad según presencia de VIH (n=104\*)**

VIH	Sensibilidad		Total
	TBSD	TBRD	
No	54 (83,1%)	11(16,9%)	65
Sí	30 (76,9%)	9 (23,1%)	39
Total	84	20	104

\*Se incluyeron los 104 casos en los que se contó con cultivo positivo y antibiograma.  $p=0,441$  (Test Chi-cuadrado).

Se evaluó la a presencia de infección por TBRD en relación al antecedente personal de TB: **se encontró asociación estadísticamente significativa entre TB previa y TBRD** (Tabla 11).

**Tabla 11. Evaluación de la sensibilidad según historia personal de TB (n=104\*)**

TB previa	Sensibilidad		Total
	TBSD	TBRD	
No	58 (93,6%)	4 (6,4%)	62
Sí	26 (61,9%)	16 (38,1%)	42
Total	84	20	104

\* Se incluyeron los 104 casos en los que se contó con cultivo positivo y antibiograma.  $p<0,0001$  (Test Chi-cuadrado).

Finalmente, de los 115 pacientes evaluados, 106 (92%) tuvieron el alta hospitalaria, 8 (6,9%) se derivaron a efectores de mayor complejidad: 5 pacientes con insuficiencia respiratoria con requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica, 2 con requerimiento de cirugía por íleo y 1 por poseer obra social; y 1 persona (0,8%) falleció durante la internación.

## 5. Discusión

La tuberculosis continúa siendo un importante problema de salud en el mundo, y en Argentina. Es bien conocido que el diagnóstico temprano y el inicio oportuno del tratamiento disminuyen el tiempo de contagio y mejoran los resultados en relación a secuelas y sobrevida (8). Las formas extra-pulmonares y diseminadas así como la TB en PVVIH plantean desafíos en el diagnóstico, debido a que suelen tener formas atípicas de presentación, el aislamiento del germen es, en algunos casos, técnicamente dificultoso y las muestras extra-pulmonares tienen menor sensibilidad (6, 8-11 ). Si bien la TBP representa la mayoría de los casos y es la principal forma de transmisión de la enfermedad, la TBEP contribuye a la carga de morbilidad y mortalidad, muchas veces se acompaña de enfermedad pulmonar, y no recibe atención en los organismos de control nacionales ni internacionales (26).

Varios países tales como Estados Unidos, China, Alemania, Inglaterra y Brasil, entre otros, han publicado grandes series que incluyen y detallan casos de TBEP con el fin de favorecer la sospecha y el diagnóstico oportuno (7, 9, 12, 18, 19). En nuestra búsqueda bibliográfica se encontraron sólo 2 publicaciones argentinas que incluyeron formas de TB fuera del pulmón: un trabajo realizado en la provincia de Córdoba en 2005 que evaluaron los aislamientos microbiológicos de MTB en muestras pulmonares y extra-pulmonares, pero no incluyeron datos clínicos (20); y un estudio multicéntrico publicado en 2018, que investigó la relación entre comorbilidades y TB en pacientes ambulatorios e internados (21). Se encontraron además 3 estudios no publicados en revistas, realizados en el Hospital Intendente Carrasco: el de Mosconi S., que evaluó una serie de casos de TB intestinal (27) el de Baldomá M., que investigó el estado nutricional de personas con TB e incluyó 4 casos de TBEP (28) y el de Matzner J., un estudio casos-contrroles sobre los factores de riesgo de padecer TB fármaco-resistente y contaba con 7 casos de TBEP (29).

El presente trabajo permitió describir los casos de TBEP, TBEP que coexiste con TBP y TBD en personas que se internaron en el Hospital Intendente Carrasco de la ciudad de Rosario.

Del total de casos, el 73% clasificó como TBD, el 18,2% como TBEP y el 8,6% como TBEP que coexiste con TBP. En Argentina, Soldá P. A. y colaboradores publicaron un trabajo en 2005, que investigaba las muestras microbiológicas con aislamiento de MTB, de las cuales 48 eran de sitios fuera del pulmón, pero no especificaba variables clínicas, por lo cual no puede compararse con nuestra

clasificación (20). Echazarretta y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico transversal en hospitales de referencia de las provincias de Buenos Aires, Santa Fe, Santa Cruz y Ciudad Autónoma de Buenos Aires, con el objetivo de analizar la asociación entre comorbilidades y TB. Incluyeron 378 casos de los cuales 84 correspondían a pacientes internados/as y 109 padecían TBEP. No especificaba los casos con más de un órgano afectado, así como tampoco aquellos con TBD o con coexistencia de TBP y TBEP por lo que tampoco puede compararse con nuestro trabajo (21). Al contrastar nuestras cifras con estudios con clasificaciones similares realizados en el resto del mundo, los porcentajes son diferentes: Galifer Zied y colaboradores publicaron en 2017 un estudio transversal de 1 sólo centro en Oman, en el que se incluyeron todos los casos de TB ambulatorios e internados, y hallaron un 78% de TBEP y un 21,2% de TBD. En el mismo, se incluyeron los casos de TBEP + TBP como TBD, lo cual si se despejaría como en nuestro trabajo, disminuiría aún más los casos de TBD (30). Gomes T. y colaboradores, en 2014, publicaron en Brasil los datos obtenidos del *Sistema de Informação de Agravos de Notificação*, con todos los casos reportados como TB entre 2007 y 2011, y encontraron un 74% de TBEP, 19,4% de TBEP que coexiste con TBP y sólo un 6,4% de TBD (19). Otro estudio realizado en Inglaterra y Gales por Krijshaar M.E. y colaboradores y publicado en 2009, tomó en cuenta todos los pacientes notificados en el *Enhanced Tuberculosis Surveillance System* entre 1999 y 2006, y hallaron solamente un 2,2% de casos de TBD, con un 80,3% de TBEP y 16% de TBEP que coexiste con TBP (18). Cabe aclarar que en estos últimos 3 estudios mencionados se incluyeron pacientes ambulatorios, a diferencia de nuestro trabajo, lo cual tal vez ampliaría el denominador de los casos con formas leves de TBEP que no requieren ingreso hospitalario, bajando tal vez así el porcentaje de TBD. Por otra parte, Pang Yu y colaboradores realizaron un estudio observacional en 1 centro de referencia en China, e incluyeron personas internadas por TB: encontraron sólo un 5% de casos de TBD. Sin embargo, definieron como TBD solamente a quienes tenían radiografías compatibles con TB miliar, y no tuvieron en cuenta aquellos con más de 2 sitios afectados (9). Algo similar sucede con un trabajo multicéntrico dirigido por Banta en EEUU, que incluyó casos de TB internados, y publicó un 74% de EPTB, 8,8% de TBEP que coexiste con TBP y 16,8% de TBD. También incluyeron como TBD únicamente las TB pulmonares miliares (31). Si bien las diferentes formas de clasificar los casos dificultaron la comparación de nuestros porcentajes con otras publicaciones, la diferencia parece ser importante.

En el presente estudio, más de la mitad de los pacientes correspondía a personas que se identificaban con el género cis-varón (de sexo biológico masculino) y un tercio fueron cis-mujeres (con sexo biológico femenino). Este predominio de sexo masculino se repite en mayor o menor

medida, en todas las series: tanto en las grandes publicaciones epidemiológicas, como el Global Tuberculosis Report, que publicó un 56% de los casos en hombres (13), o el Boletín de Tuberculosis de nuestro país, que encontró un 57% en sexo masculino (17); como aquellas series de los diferentes países del mundo: 53,4% de hombres en el trabajo de Sandgren y colaboradores, que utilizó datos de pacientes residentes en los países miembros de la Unión Europea (26); 52% y 60% de sexo masculino en la publicaciones de Peto y colaboradores de 2009 (7), y del equipo de Banta J.E. en 2018 (31), ambas series de Estados Unidos; 55% en la publicación inglesa (18), 65% en el trabajo de Pang Yu (9), 56% en Etiopía (32) y 60,7% en Brasil (19). Como se ha mencionado previamente, el trabajo argentino de Soldá P. A. y colaboradores no especificaba variables clínicas, por lo cual no se obtuvieron los porcentajes de sexo masculino y femenino (20). En el estudio de Echazarreta, también argentino, hallaron que, al igual que en el resto de las series, el 58% de los casos eran de sexo masculino (21).

En este trabajo, más de la mitad de los casos tenían síntomas de menos de 1 mes de evolución al momento de internarse; un tercio llevaba entre 1 y 3 meses sintiéndose enfermo/a y un porcentaje menor tenía más de 3 meses de evolución. El promedio de días de internación fue de 14,1. Muchas de las series publicadas en el mundo son grandes estudios epidemiológicos que incluyeron personas ambulatorias e internadas y no tuvieron en cuenta estas variables, salvo el estudio de Assefa D. y colaboradores, realizado en Etiopía en 2019, que investigó casos de personas que acudieron a un centro de referencia con diagnóstico de TB, y hallaron que la duración media de síntomas al momento de la consulta era de 30 días (32).

Encontramos en nuestro trabajo que poco más de un tercio de nuestros pacientes tenía historia personal de TB. Llama la atención la diferencia con el resto de las publicaciones: si bien muchas de ellas provienen de países con baja incidencia de TB, como la de Culqui-Lévano y colaboradores con casos de TBEP ambulatorios e internados de España, los cuales tuvieron antecedente de TB en un 3,7% (33), la serie inglesa ya mencionada con un 6% (18) y la de los países de la Unión Europea con un 5,1% (26); también aquellos estudios de países con alta incidencia tuvieron un porcentaje bajo, como el trabajo multicéntrico retrospectivo que incluyó casos de TBEP, realizado por Cherian J. y colaboradores en India que publicó un 1,7% de TB previa (34) y la serie de Tahseen y colaboradores de Pakistán, un estudio retrospectivo observacional multicéntrico que incluyó casos de TBEP notificados en su Sistema Nacional de Vigilancia y hallaron un 4% de casos con antecedente de TB previa (35). Sin embargo, la serie argentina del equipo de Echazarreta evidenció un 13,6% de casos

con historia de TB (21), y el Boletín Epidemiológico de nuestro país publicó un 25,7% (17). Si bien aún distan del porcentaje de nuestra serie (36,5%) son más elevados que los del resto del mundo. El motivo de estas diferencias da lugar a varias hipótesis: por un lado, todos los trabajos mencionados incluyeron personas internadas y ambulatorias. Sería menester preguntarse si despejando solamente los casos que requirieron hospitalización, el porcentaje subiría. En este sentido, el único trabajo realizado en personas internadas que incluyó esta variable fue el de Griesel y colaboradores, en Sudáfrica, con PVVIH y TB, y encontró TB previa en el 48,8% de sus casos (11). Cabe destacar que es un país de alta incidencia de ambas infecciones, por lo cual es dificultosa la comparación con nuestro medio. Por otro lado, algunos de los trabajos mencionados calcularon esta proporción con respecto al n total, que incluía personas con TBP y TBEP (11, 17, 21). Cabría en este caso preguntarse si, en caso de que se consideraran solamente aquellos pacientes con TBEP y TBD, el porcentaje de personas con TB previa se elevaría. Teniendo en cuenta que fisiopatológicamente la TBEP y TBD se deben a la diseminación hematogena de las micobacterias, pensar que quienes han padecido TB y no han realizado tratamiento, como la mayoría de nuestros casos, podrían haberse complicado con siembras extra-pulmonares, no sería una hipótesis tan descabellada. A su vez, el hecho de que sólo el 19,0% de nuestros pacientes con enfermedad previa alegaban haber completado el tratamiento, debería disparar la alarma y generar inquietud con respecto a nuestras estrategias de seguimiento, entre otras cosas.

Al evaluar los hábitos de nuestros pacientes, encontramos que dos tercios eran tabaquistas; un tercio eran etilistas y una proporción similar refería consumo de drogas ilícitas. Los 3 porcentajes son considerablemente mayores que en el resto de las publicaciones: en la de Galifer Zied y colaboradores con pacientes de Omán, hallaron hábito tabáquico en el 19,2%, etilismo en el 7,3% y consumo de drogas en el 3,2% (30); el trabajo de Brasil halló consumo de alcohol en el 18% de los casos (19) y el de Banta J. E. de EEUU publicado en 2018 encontró etilismo en el 8,2% (34). Aún el estudio argentino encontró que de sus 378 pacientes, el 26,9% eran tabaquistas, el 10,4% etilistas y el 14,6% consumidores de drogas ilícitas (21). Salvo la publicación de Omán, todos los demás fueron multicéntricos. Existen, como se ha mencionado, 3 trabajos sobre TB realizados en el Hospital Intendente Carrasco, no publicados en revistas: la serie de TB intestinal de Mosconi S. que encontró que el 41,6% de sus pacientes eran etilistas (27); la de Baldomá M., que halló tabaquismo en el 62,1%, etilismo en el 31,9% y consumo de drogas en el 27,6% de sus casos (28); y el de Matzner J., que encontró hábito de fumar en el 50,5%, consumo de alcohol problemático en el 29% y de drogas en el 30% (29). Como se observa, éstos 3 últimos tienen proporciones semejantes a las de nuestra

serie, lo cual podría interpretarse que tal vez la población que asiste a nuestro efector tiene alta frecuencia de hábitos tóxicos.

Con respecto a las comorbilidades, encontramos que un tercio de nuestros casos eran PVVIH, lo cual se analizará más adelante. Cabe destacar la baja frecuencia de enfermedades no-VIH, con porcentajes menores al 5% de diabetes mellitus, cirrosis, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca; y menores al 1% en el caso de neoplasias, uso de corticoides a altas dosis, asma e insuficiencia renal crónica en diálisis. El resto de las publicaciones son heterogéneas en ese sentido: reportaron diabetes en un 16%, 15%, 12% y 7,1% en las series de Banta de Estados Unidos (31), Omán (30), Etiopía (32) y Brasil (19) respectivamente; y la serie argentina de Echazarreta un 12,5% (21). Las series del Hospital Carrasco también tuvieron porcentajes mayores que los nuestros: el estudio de Mosconi S. halló diabetes en un 8,3% de sus casos (27), y el de Baldomá M. un 6,9% (28). El trabajo que tuvo mayor porcentaje de personas con EPOC fue el de Banta, con un 28% (31), al contrario de la serie argentina que reportó un 2,9%(21) y la de Etiopía un 1%. (32) Algunas destacaron la historia de neoplasias: un 16% en el trabajo de Omán (30), un 6% en Estados Unidos (31) y un 2,1% en el de Echazarreta (21). No hubo reportes significativos de otras comorbilidades en el resto de las publicaciones. Si bien podríamos atribuir el bajo porcentaje de comorbilidades de nuestros pacientes a que son en su mayoría adultos jóvenes (edad promedio de 33,4 años), el resto de los estudios arrojaron resultados similares en relación a esta variable.

Con respecto a las manifestaciones clínicas, en nuestro trabajo encontramos que casi la totalidad de las personas tuvieron al menos un síntoma definido como sugestivo de TB por la OMS: la fiebre fue el más frecuente, presente en más de dos tercios de los casos; y alrededor de la mitad de los individuos presentaron tos, pérdida de peso y sudoración nocturna. Pocas publicaciones incluyeron estas variables. Asefa D. y colaboradores publicaron en 2019 un estudio transversal observacional realizado en Etiopía, en el cual evaluaron pacientes internados por otros motivos, y encontraron 300 casos de TB que habían pasado “inadvertidos”<sup>3</sup> (32). Encontraron fiebre en el 46%, tos en el 62% y sudoración nocturna en el 24,7%. Al focalizarse en cuadros atípicos, los porcentajes podrían ser notablemente más bajos que los nuestros. Aguado J.M. y colaboradores publicaron en 1997 un trabajo multicéntrico realizado en España, con 51 receptores de transplante de órgano sólido con TB. Sus pacientes tuvieron síntomas en proporciones similares a los nuestros: encontraron fiebre en el 78% de los casos y síntomas constitucionales en el 47%; aunque sólo se observó tos en apenas el

---

<sup>3</sup> La expresión textual que utilizan en inglés es “Missed tuberculosis”.

35% del total (36). Similar a esto, la publicación de Griessel y colaboradores, reportaron fiebre en el 81,6%, sudoración nocturna en el 65,3%, pérdida de peso en el 91,3% y tos en el 61,3% (11). Sin embargo, ambos estudios incluyeron tanto casos de TBP como TBEP y TBD; y no diferenciaron la frecuencia de los síntomas entre los 3 grupos. Además, incluyeron personas con inmunosupresión lo cual se diferencia notablemente de nuestra población estudiada (37).

Tal y como está descrito en la literatura (2, 14, 38), la anemia fue parte de la presentación de la TB en la inmensa mayoría de nuestros pacientes. Además, una gran proporción de ellos tuvo recuentos de leucocitos normales y la VES fue elevada. El trabajo de Griessel y colaboradores arrojó resultados similares: la media de Hemoglobina fue de 9,5g/DL y de leucocitos fue de 8600/mm<sup>3</sup> (11). En la serie de Mosconi de TB intestinal, el 80% de los pacientes tuvieron VES mayor a 30mm en la primer hora (27).

Se realizó radiografía de tórax a la totalidad de los pacientes evaluados, la gran mayoría tenía algún tipo de infiltrado. El patrón más frecuente fue retículo-nodulillar, que involucró más de la mitad de los casos; y alrededor de un tercio evidenciaron consolidación, cavidad o derrame pleural. Por otra parte, la mitad de las radiografías con patrón retículo-nodulillar, evidenciaron cualquier otro tipo de infiltrado asociado. Similar a nuestra casuística, el trabajo sudafricano de TB en PVVIH, evidenció infiltración retículo-nodular o micronodulillar en el 60,9% de sus casos, aunque tuvieron más casos de radiografías con consolidación parenquimatosa (52,5%), cavidad (60%) y derrame pleural (47,1%) (11). El estudio español de personas receptoras de transplantes, evidenció radiografías anormales en el 71% de los casos: 35% tuvieron ocupación del seno costo-frénico, 19,6% patrón retículo-nodulillar, 9% nódulo pulmonar solitario y 5% adenopatías. No se mencionaron casos de consolidación ni cavidades (36). Cabe destacar, como ha sido mencionado previamente, que en dichos trabajos también se incluyeron los casos con afectación únicamente pulmonar, y que se trataba de pacientes inmunodeprimidos.

Casi la mitad de los sitios extra-pulmonares hallados en nuestro trabajo fueron pleura y ganglios. Con alguna variabilidad en el porcentaje, éstas fueron las 2 localizaciones más comunes en la inmensa mayoría de las publicaciones, tales como la del equipo de Peto de EEUU (7), la de los países miembros de la Union Europea (26), la India (34), la serie alemana (12), la española (33), la de Pakistán (36) y la brasilera (19). En nuestro trabajo, la meningitis ocupó el tercer lugar con un porcentaje elevado (18,5%). La literatura difiere bastante en este caso, y los porcentajes varían

desde un 16% en la publicación de Banta y colaboradores de EEUU (31) hasta un 2,9% en la del grupo Sandgren (26). Esta variabilidad en la proporción es independiente de si se trata de países de alta o de baja incidencia de TB. Algo similar sucede con la TB laríngea, hallada en el 11,1% de nuestros pacientes, en el 13,1% de los casos de la serie inglesa (18), el 13% en la de Banta y colaboradores de EEUU (31) mientras que en el trabajo de Brasil sólo el 1% tenían TB laríngea (19) y en el resto de las series ni siquiera se nombra. En este sentido, cabe destacar que para realizar el diagnóstico se requiere de estudios invasivos, muchas veces poco disponibles, y que suele asociarse a TBP con BAAR positivos en esputos por lo cual muchas TB laríngeas quedan clasificadas como TBP en las publicaciones.

Los bajos porcentajes de TB gastrointestinal, peritoneal, cutánea y pericárdica son similares en todas las publicaciones, y coinciden con nuestro trabajo. Destacan 2 órganos en los que se ha hallado diferencia importante con el resto: la localización musculo-esquelética de la TB, que en nuestro caso fue un 2,4% del total, mientras que en algunos países como China, Estados Unidos o Pakistán fue del 41%, 21,4% y 9,4% respectivamente (9, 31, 35); y la TB genito-urinaria, de la cual no encontramos ningún caso en nuestra serie, mientras que en algunos países es relativamente frecuente, encontrándose en un 16,9% de los casos en Alemania (12), un 6% en España (33) y un 6,9% en los países miembros de la Unión Europea (26). Habría que preguntarse si efectivamente tenemos pocos casos en nuestro medio, si la diferencia se debe a que no las sospechamos, o si tiene que ver con la disponibilidad de recursos con la que contamos para realizar el diagnóstico, entre otras incógnitas. Cuando evaluamos los sitios de localización de TB según los antecedentes de tabaquismo, etilismo o consumo de drogas ilícitas, no hallamos asociaciones estadísticamente significativas en ningún caso. La serie argentina de Echazarreta encontró en un análisis multivariado, asociación estadísticamente significativa entre etilismo y TBEP en general, aunque no detalló cada localización por separado (21). El estudio de Gaifer y colaboradores de Omán, compararon el antecedente de tabaquismo o no en TBD, TBP y TBEP y no encontraron asociaciones (30). Un trabajo realizado en India por Gajalakshmi y colaboradores, comparó personas con TB vs controles sin TB y consumo de tabaco y alcohol. Encontraron asociación estadísticamente significativa entre tabaquismo y etilismo y TB vs ausencia de TB. Si bien hallaron, además, que la prevalencia de tabaquismo era sustancialmente mayor entre personas con TBEP (71,8%) que en los controles (55,2%), el n fue demasiado pequeño para sacar conclusiones definitivas (39).

En el presente estudio, encontramos que un tercio de nuestros pacientes eran PVVIH. Un porcentaje similar se ve en todas las publicaciones argentinas: el Boletín de Tuberculosis publicó un 37,1%

(aunque se realizó test de VIH a sólo el 16,3%) (17), la serie de Echazarreta y colaboradores encontró un 22,6% (21) y las de Baldomá y Matzner un 31% y 22,6% respectivamente (28, 29). Por otra parte, salvo el trabajo de Gomes y colaboradores de Brasil, que encontró coinfección en un 39,2% (19), el resto de las publicaciones tuvieron porcentajes llamativamente menores: el más alto fue el del trabajo de Etiopía, que halló presencia de VIH en el 12,3% de las personas con TB (32), y los más bajos fueron el de India y el de Inglaterra, ambos con un 5% (34, 18). La publicación de Tahseen y colaboradores de Pakistán, por su parte, no encontraron ningún caso de coinfección (35). Cabe aclarar que este último es un país con una baja prevalencia de VIH, mientras que los países correspondientes al resto de las publicaciones tienen proporciones variables (40). Ninguno de los estudios mencionados aclararon si se había realizado test de VIH a sus pacientes, por lo cual es difícil interpretar si se trata de que efectivamente hay pocos casos de coinfección en su población, o bien si haría falta realizar más tamizaje de VIH. Por otra parte, encontramos que un muy bajo porcentaje de nuestros pacientes realizaba TAR, y la gran mayoría tenía menos de 200 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>. Los trabajos que evaluaron estas variables arrojaron resultados similares: la publicación del equipo de Echazarreta encontró un 88% de sus casos con menos de 200 CD4/mm<sup>3</sup> (21), el estudio realizado por Griessel y colaboradores publicó que el 35,3% realizaban TAR y la media de linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> era de 89 (11); el dirigido por Assefa en Etiopía encontró un 12,3% de PVVIH entre sus casos, un 27% de éstos usaban TAR y la media de CD4 era de 176/mm<sup>3</sup> (32); el trabajo vietnamita del grupo de Trinh Quynh Maia halló un porcentaje mayor de personas que realizaban TAR (56,4%), aunque la media de linfocitos CD4 era de 78,5 (41). Cabe destacar que todas estas publicaciones evaluaron tanto TBEP como TBP. Existe una publicación tailandesa de PVVIH y TBEP, con cifras similares al resto: el 81% de sus casos tenía menos de 200 CD4/mm<sup>3</sup> (42). Finalmente, en nuestro estudio encontramos que poco más de la mitad de las PVVIH tenía historia de otras infecciones oportunistas, siendo la neumonía por PCP, la candidiasis esofágica y la histoplasmosis diseminada las más frecuentes. Un trabajo colombiano dirigido por Agudelo describió una serie de pacientes internados por TB coinfectados con VIH, y hallaron otras infecciones oportunistas concomitantes en el 21,9% (43). Sin embargo, tuvieron en cuenta solamente la presencia actual de alguna otra enfermedad, mientras que en nuestro trabajo incluimos también la historia previa.

En este estudio se evaluó la localización de la TB según la presencia o no de VIH. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre infección por VIH y meningitis tuberculosa, y entre VIH y TB ganglionar. Por otra parte, las TB pleural y laríngea mostraron una tendencia a ser más frecuentes en personas sin infección por VIH, aunque con p no significativa. El resto de las localizaciones no mostraron diferencias, con la limitación de la poca cantidad de pacientes. La serie

argentina encontró asociación entre infección por VIH y TBEP ( $p=0,002$ ) y TBEP en localizaciones diferentes a la pleural ( $p=0,001$ ), aunque no aclaró cuáles fueron esos sitios (21). La de Sandgren y colaboradores halló que los casos de TBEP a los que se les realizó test de VIH tenían resultado positivo con mayor frecuencia que quienes tenían TBP ( $p=0,05$ ), aunque tampoco mencionó cada órgano por separado (26). El estudio de Peto de EEUU encontró que la localización más frecuente en PVVIH fue la meníngea (29%), pero no la comparó con pacientes no coinfectados. Publicó además que las PVVIH tenían mayores probabilidades de tener TBEP que coexiste con TBP y TBD que de tener solo TBP o TBEP (7). El trabajo de Inglaterra publicó que los casos de TB miliar y TB meníngea, tenían más probabilidades de ser mayores de 60 años (OR 1,71, IC 95% 1,30 a 2,25), nacidos en el extranjero ( $p=0,008$ ) y coinfectados con VIH (PR 4,48, IC del 95%, 3,43 a 5,84) (18). Si bien no se hallaron publicaciones que realizaran una comparación exactamente igual a la nuestra, la relación entre VIH con TBEP en general y meníngea en particular parece evidente.

Con respecto al diagnóstico de TB, se observó en este estudio que el 91,3% de los casos cumplieron con la definición de TB microbiológicamente confirmada: una proporción francamente superior al resto de las series. En Argentina, Echazarreta y colaboradores, publicaron confirmación bacteriológica en el 64% del total (21); en el estudio de Inglaterra un 53% (18) y en el de China tan sólo un 12,8% (9). Por otra parte, encontramos en este trabajo que el examen microscópico directo de las muestras de origen pulmonar fue positivo en la gran mayoría de los casos, y en alrededor de un tercio de las de origen extrapulmonar. A su vez, se aisló *Mycobacterium tuberculosis* por cultivo en todos los ejemplares de origen respiratorio y en la gran mayoría de los extra-pulmonares. El trabajo de Pakistán dirigido por Tahseen encontró cultivo positivo en un 49,3% de los casos definidos como TBP y sólo en un 0,5% de los determinados como TBEP, aunque enviaron muestras en solamente el 86,1% y 8,8% de los casos respectivamente (35). La serie del equipo de Sandgren halló un 62% de casos con cultivo positivo para los pacientes con enfermedad pulmonar y sólo un 33% para los que padecían TBEP (26). Cabe destacar que en nuestro estudio utilizamos la confirmación bacteriológica como criterio de inclusión en la mayoría de las localizaciones extra-pulmonares, a diferencia de muchas de las series restantes, donde el criterio clínico del médico tratante fue suficiente para incluir los casos. Esto se debe a que varias de las publicaciones del mundo son estudios epidemiológicos que utilizaron las bases de datos de los Sistemas Nacionales de Vigilancia como principal fuente de información, con  $n$  muy elevados y gran heterogeneidad en la población estudiada. Por este mismo motivo, fue muy difícil encontrar estudios clínicos que nombraran resultados del examen microscópico directo y de la anatomía patológica: de hecho en algunos de

ellos (como en el de Tahseen y colaboradores, o el del equipo de Culqui-Lévano), se aclaró que las biopsias no se publicaban en el Sistema Nacional de Vigilancia por lo cual no contaban con esa variable. Los estudios que generaron mayor información en ese sentido son las series de TB pleural: existe un trabajo de Rosario, no publicado en revistas, realizado por Dip P., que analizó 193 biopsias percutáneas de pleura de 166 pacientes, de las cuales 61 (36.7%) tuvieron diagnóstico de TB. En ellas, la histopatología mostró pleuritis crónica granulomatosa con necrosis caseosa central el 60.8% de las biopsias y pleuritis crónica granulomatosa sin necrosis caseosa con o sin células gigantes de Langhans el 39.1%. La tinción de Ziehl-Neelsen fue positiva en el 17.3% de las biopsias. Se solicitó ADA en 39 pacientes, con una media de 46UI/L (44). Golemba y colaboradores publicaron un trabajo realizado en Corrientes, con 10 casos de personas internadas por derrame pleural tuberculoso: todos tuvieron ADA elevado, con un promedio de  $92.7 \pm 27.0$  (60-150) UI/l; 6/10 tuvieron biopsia positiva y en 4 se halló *Mycobacterium tuberculosis* en líquido pleural (45). En nuestro trabajo utilizamos el ADA como criterio de inclusión para TB pleural, por lo cual lo encontramos elevado en el 100% de los casos. También se habló del diagnóstico de TB por biopsia y de la microscopía en el estudio de Mosconi S., sobre TB intestinal: de los 12 pacientes analizados, 9 tenían colonoscopia y de éstos, 7 (77,8%) mostraron hallazgos característicos en la anatomía patológica de las muestras de biopsia. El más frecuente fue la presencia de granulomas con necrosis caseosa central (5 pacientes, 71,4%), seguido de agregados de histiocitos (3 pacientes, 42,8%) y tinción con Ziehl-Neelsen positiva (3 pacientes, 42,8%) (27).

En nuestro estudio, se obtuvo la sensibilidad a drogas de los aislamientos de MTB en la práctica totalidad de casos de TB microbiológicamente confirmada. La mayoría tenían TB sensible a drogas, aunque un 19,2% evidenciaron algún tipo de resistencia. El porcentaje, a simple vista, parece alarmante: la publicación de Sandgren y colaboradores de la Unión Europea informó en 2013 una proporción global de TBMDR del 1,3% (26), y la de EEUU publicada en 2009 por el equipo de Peto un 0,9% (7). Un trabajo multicéntrico más reciente realizado en 8 estados de EEUU por Moonan y colaboradores y publicado en 2013, halló 1% de TBMDR entre 22222 casos (46). Es fundamental aclarar que todas las series mencionadas en este párrafo incluyeron tanto pacientes ambulatorios como internados. El estudio de China con datos de 2008 a 2017 reportó apenas un 0,05% de resistencia entre sus casos en personas internadas (9), lo cual es llamativo ya que es un país que se encuentra en la lista de naciones con alta carga de TBRH/TBMDR de la OMS (13). Sin embargo, es menester recordar que en ese trabajo tuvieron confirmación microbiológica (y por lo tanto antibiograma) en un solo el 12,8% de los casos. El trabajo de Assefa y colaboradores, de Etiopía, no

publicó sus cifras de resistencia, lo cual sería útil ya que es el país que ocupa el segundo lugar en la lista de la OMS (32). Por otro lado, si bien Brasil figura dentro de los 30 países de alta carga de TB, la prevalencia de TBRD reportada fue del 7% (19, 47). Un dato a tener en cuenta es que, similar a lo que ocurre con el trabajo de China, estas publicaciones tienen altos porcentajes de TB clínicamente diagnosticada, por lo cual no cuentan con antibiograma en muchos casos. Volviendo a nuestro 19,2%, la intensidad de la alarma aumenta si se observa a simple vista la cercanía con los países que ocupan los primeros puestos de la lista de alta carga de TBRH/TBMDR de la OMS tales como la Federación Rusa, la República de Bielorrusia, la República de Moldova y Ucrania, que publicaron que alrededor del 25% de los pacientes con un primer episodio de TB presentan TBMDR (13, 48). Sin embargo, en nuestro 19,2% incluimos nuevos casos y también pacientes previamente tratados. Cuando separamos ambas variables, encontramos que el 6,4% de los nuevos casos tenían alguna forma de TBRD, y que en personas con historia personal de TB el porcentaje ascendía al 38,1%. Si bien tiende a aliviar por estar lejos, por ejemplo, del 76,5% en personas previamente tratadas publicado por la República de Bielorrusia, que es el país con mayor carga de TBRD del mundo (49); nuestro 38,1% es casi un 10% más que el Boletín de Tuberculosis de nuestro país, que informó resistencia en el 29% de las personas previamente tratadas en 2019 (17). En nuestro estudio, al igual que en el resto de la bibliografía (13, 48, 49, 51, 52), el antecedente de TB previa se asoció a TBRD en forma estadísticamente significativa. La cohorte europea TBNET estudió los factores de riesgo para TBRD; en el análisis multivariado encontraron que la historia personal de TB era un factor de riesgo independiente para todo tipo de resistencia y, al igual que nuestro trabajo, no hallaron asociación estadísticamente significativa entre infección por VIH y TBRD (51). Como puede observarse, la heterogeneidad de los trabajos, con sus diferencias de poblaciones, definición de variables y criterios de inclusión, dificulta la interpretación de las diferencias en los porcentajes de resistencia, pero todo parece apuntar a que en la población estudiada en el presente trabajo, las cifras de TBRD son elevadas y requiere, al menos, de nuestra atención.

En nuestro estudio, un alto porcentaje de pacientes obtuvieron el alta hospitalaria, el 6,9% se derivó a efectores de mayor complejidad y sólo 1 paciente falleció durante la internación. Cabe aquí la comparación con publicaciones de personas internadas: en la serie de Oman, la proporción de fallecidos fue 13% (30); y la de Banta de EEUU publicó un 5,8% de mortalidad durante la internación (31). Debemos aclarar aquí que estos trabajos se realizaron en centros de alta complejidad, y que, en nuestro caso, desconocemos el destino los 8 pacientes correspondientes al 6,9% que debieron

ser trasladados a otras instituciones (5 de ellos por requerimiento de asistencia mecánica ventilatoria), por lo cual puede que nuestra baja mortalidad no sea exactamente la real, debido a la pérdida de seguimiento de esos 8 casos. Debido, además, al bajo n, no fue factible realizar ningún tipo de análisis comparativo entre las 3 variables (alta, derivación u óbito).

### 5-a) Limitaciones.

En el presente estudio utilizamos la confirmación bacteriológica como criterio de inclusión en la mayoría de las localizaciones extra-pulmonares, y en las que no, era necesario tener anatomía patológica compatible y/o ADA elevado en muestras de líquido pleural y peritoneal. Esto dificultó algunas comparaciones con otras series del mundo, en las cuales el criterio del médico tratante fue suficiente en muchos casos para obtener el diagnóstico de TB.

No se pudo utilizar la Proteína C Reactiva como variable de laboratorio, debido a que un muy bajo porcentaje de pacientes contaba con ese dato.

A la hora de evaluar el destino de nuestros pacientes, encontramos una mortalidad sustancialmente baja, aunque con un porcentaje no despreciable de casos que se derivaron a otros efectores, por lo cual el porcentaje de fallecidos tal vez no sea el real.

Finalmente, este trabajo incluyó pacientes internados hasta finales de 2018, por lo cual no pudieron evaluarse los cambios relacionados con la pandemia de COVID-19. Si bien esto escapa a los objetivos del presente estudio y, por lo tanto, no sería estrictamente una limitación, genera interrogantes y perspectivas por lo que merece ser nombrado.

### 5-b) Conclusiones.

En este trabajo, encontramos que la mayoría de los pacientes que se internan por TBEP y TBD en nuestro medio son cis-varones, de mediana edad, predominantemente adultos jóvenes, con pocas comorbilidades no-VIH y altísima frecuencia de hábitos tóxicos, tales como consumo de tabaco, alcohol y drogas ilícitas. La internación es temprana en la mayoría de los casos (antes del mes desde el inicio del cuadro); la fuente de contagio suele ser desconocida, aunque el porcentaje de TB previa es más alto que en el resto de la bibliografía, y el tratamiento es incompleto en un alto porcentaje de casos. Además, sabemos, gracias a este estudio, que el antecedente de TB previa se asocia significativamente a formas de TBRD, las cuales son más difíciles de tratar y tienen porcentajes de curación menores (51); y que la TB en quienes no han realizado tratamiento evolucionan a formas extra-pulmonares y, en un altísimo porcentaje, diseminadas.

En este trabajo, pudimos poner en evidencia la forma en que se presentan la TBEP y la TBD en nuestro medio: casi la totalidad de los pacientes tuvieron al menos un síntoma de TB definido por la OMS (fiebre, tos, pérdida de peso, sudoración nocturna), y una amplia mayoría refirió al menos dos. La anemia es un hallazgo casi constante; así como las cifras normales de leucocitos y la VES elevada en la primera hora. Destacamos además, la utilidad de la radiografía de tórax en TBEP y TBD, ya que casi la totalidad de los pacientes tenían infiltrados patológicos.

Encontramos localizaciones de enfermedad tuberculosa en órganos muy diversos en nuestro medio; los más frecuentes (pleura, ganglios linfáticos y meninges) coinciden con la bibliografía. Tuvimos, a diferencia de otras publicaciones, muy pocos casos de TB musculoesquelética y ninguno de TB gérito-urinaria, lo cual llama la atención.

En nuestro estudio, hallamos que un tercio de los pacientes internados por TBEP, TBEP-TBP y TBD son PVVIH; que la inmensa mayoría no adhieren al TAR y tienen linfocitos T-CD4 bajos. La presencia de VIH se asoció con TB meníngea y ganglionar en forma estadísticamente significativa. Esto destaca la importancia de la realización del cribado de VIH en quienes tienen TB y anima a reforzar los controles y el seguimiento de quienes tienen diagnóstico de ambas infecciones.

Encontramos un altísimo porcentaje de TB diagnosticada microbiológicamente, aunque en muchos casos el hallazgo de MTB en la microscopía o en el cultivo fueron criterios de inclusión obligados en este trabajo. Destacamos la utilidad de la anatomía patológica, independientemente de la localización de la enfermedad.

Hallamos un porcentaje elevado de TBRD, que se asoció en forma estadísticamente significativa al antecedente de TB previa, como se ha mencionado más arriba. Este hallazgo puntualmente nos alienta a realizar el esfuerzo del diagnóstico etiológico en todos los casos que sea posible: obtener el resultado microbiológico certero y poder realizarle antibiograma resulta ahora más importante, ya que tratar una TBRD inadvertida con fármacos de primera línea resultaría no sólo en un fracaso individual, con mayor morbilidad, toxicidad, secuelas y tal vez fallecimiento del paciente, sino también en un gasto mayor para el sistema de salud.

Más que nunca, la lucha contra la TB debe ser una prioridad de los estados y de las comunidades, y

sólo la ciencia puede terminar con esta problemática si se reúnen los esfuerzos con tal fin. Esperamos que esta investigación sea de utilidad, y estamos a disposición para futuros estudios.

## Agradecimientos.

A mi madre, por mostrarme que el trabajo implica dedicación, compromiso y disfrute.

A mi padre, por enseñarme que se puede trabajar con pasión.

A mi tía, por ser ejemplo de que es posible transformar realidades a través de la profesión.

A mi hermano por estar siempre.

A mi compañero, por enseñarme sobre tenacidad y perseverancia, y por su apoyo incondicional.

A mis tutores/as de la carrera, mis compañeros/as de residencia y de trabajo, por enseñarme a amar la profesión.

A las directoras de este trabajo, por acompañarme con profesionalismo y dedicación.

A Sandra Fajardo, Viviana Ballerini, y al personal del CREBIOT, por aportar su conocimiento en forma desinteresada.

A mis amigos/as, que son mi familia elegida.

A la Mag. Guillermina Harvey, quien llevó adelante gran parte del análisis estadístico de este trabajo con gran profesionalismo y dedicación, y me permitió aprender de ella.

A la Universidad pública, laica y gratuita, por darme las herramientas y la oportunidad.

A Alexandra Elbakian, por democratizar el conocimiento.

## Referencias bibliográficas.

1. Ernst JD, Trevejo-Nuñez G, Banaiee N. Genomics and the evolution, pathogenesis, and diagnosis of tuberculosis. *J Clin Invest.* 2007;117(7):1738-1745
2. Mandell G, Douglas J, Bennett R, Blaser M. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8va edición. Elsevier. 2016.
3. Picazo de la Garza JJ, Prieto J. Compendio de microbiología. II edición. Elsevier. 2016
4. Kumar V, Abbas A, Aster JC. Robbins. Patología estructural y funcional. VIII edición. Elsevier. 2005.
5. Schlossberg DF. Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections. Seventh edition. ASM Press. 2017
6. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet.* 2011;378(9785):57-72.
7. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin Infect Dis.* 2009;49(9):1350-1357.
8. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn CF. Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2013;368(8):745-755.
9. Pang Y, An J, Shu W, Huo F, Chu N, et. al. Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis among Inpatients, China, 2008–2017. *Emerging Infectious Diseases* 2019;25(3) 457–464
10. Fernández de Vega FA, Moreno JE, González Martín J, Palacios Gutiérrez JJ. Micobacterias. Procedimientos en microbiología clínica. Sociedad Española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 2005. Disponible online: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia9a.pdf>
11. Griesel R, Stewart A, van der Plas H, et al. Optimizing Tuberculosis Diagnosis in Human Immunodeficiency Virus-Infected Inpatients Meeting the Criteria of Seriously Ill in the World Health Organization Algorithm. *Clin Infect Dis.* 2018;66(9):1419-1426
12. Forssbohm M, Zwahlen M, Loddenkemper R, Rieder HL. Demographic characteristics of patients with extrapulmonary tuberculosis in Germany. *Eur Respir J.* 2008;31(1):99-105.
13. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. October 14, 2021 Disponible online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>.
14. World Health Organization. Panel de control de coronavirus (COVID-19). Ginebra: Organización Mundial de la Salud. (<https://covid19.who.int/> )
15. Cilloni L, Fu H, Vesga JF, et al. The potential impact of the COVID-19 pandemic on the tuberculosis epidemic a modelling analysis. *EClinicalMedicine.* 2020;28:100603.
16. Pai M, Kasaeva T, Swaminathan S. Covid-19's Devastating Effect on Tuberculosis Care - A Path to Recovery. *N Engl J Med.* 2022;386(16):1490-1493.
17. Ministerio de Salud de la Nación. Boletín número 4. Tuberculosis en Argentina. Año IV. Marzo 2021.
18. Kruijshaar ME, Abubakar I. Increase in extrapulmonary tuberculosis in England and Wales 1999-2006. *Thorax.* 2009;64(12):1090-1095.
19. Gomes T, Reis-Santos B, Bertolde A, Johnson JL, Riley LW, Maciel EL. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in Brazil: a hierarchical model. *BMC Infect Dis.* 2014;14:9. Published 2014 Jan 8.
20. Soldá P.A., Rojo S.C., Cosiansi M.C., Barnes A.I. Frecuencia de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en un hospital de referencia de la provincia de Córdoba: 1991-2003. *Rev. argent. microbiol.* 2005;37( 2 ): 89-91
21. Echazarreta A, Zerbini E, De Sandro J, et al. Tuberculosis and comorbidities in urban areas in Argentina. A gender and age perspective. *Biomedica.* 2018;38(2):180-188.

22. Jiménez S. Guía Práctica para el diagnóstico y tratamiento de las personas con TB en el primer nivel de atención. Ministerio de salud y desarrollo social. Argentina, 2019
23. González, G. Abordaje integral del tabaquismo. 1a ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Ministerio de Salud de la Nación. REDES, 2016
24. Curso virtual: "Infecciones en pacientes inmunodeprimidos". Sociedad Argentina de Infectología. Material anexo. 2019.
25. World Health Organization. (2019). WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization. Disponible online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311389>. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
26. Sandgren A, Hollo V, van der Werf MJ. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011 . Euro Surveill. 2013;18(12):pii=20431
27. Mosconi, Sandra. Trabajo final de la Carrera de especialización de clínica médica, Universidad Nacional de Rosario. Tuberculosis intestinal: análisis clínico-epidemiológico de pacientes diagnosticados en internación en un hospital de 2do nivel de atención. 2021. Disponible online en <https://www.clinica-unr.com.ar/Posgrado/graduados.php>.
28. Baldomá, Melisa. Trabajo final de la Carrera de especialización de clínica médica, Universidad Nacional de Rosario. Evaluación Nutricional de Tuberculosis. 2016. Disponible online en <https://www.clinica-unr.com.ar/Posgrado/graduados.php>.
29. Matzner, Judith. Trabajo final de la Carrera de especialización de clínica médica, Universidad Nacional de Rosario. Factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis fármaco-resistente. 2016. Disponible online en <https://www.clinica-unr.com.ar/Posgrado/graduados.php>.
30. Gaifer Z. Epidemiology of extrapulmonary and disseminated tuberculosis in a tertiary care center in Oman. *Int J Mycobacteriol.* 2017;6(2):162-166.
31. Banta JE, Ani C, Bvute KM, Lloren JIC, Darnell TA. Pulmonary vs. extra-pulmonary tuberculosis hospitalizations in the US [1998-2014]. *J Infect Public Health.* 2020;13(1):131-139.
32. Assefa, D., Belachew, F., Wondimagegn, G. et al. Missed pulmonary tuberculosis: a cross sectional study in the general medical inpatient wards of a large referral hospital in Ethiopia. *BMC Infect Dis* 2019;19, 60
33. Culqui-Lévano D, Rodríguez-Valínc E, de Mata Donado-Campos J. Analysis of extrapulmonary tuberculosis in Spain: 2007–2012 National Study. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(2):82–87
34. Cherian JJ, Lobo I, Sukhlecha A, Chawan U, Kshirsagar NA, Nair BL, Sawardekar L. Treatment outcome of extrapulmonary tuberculosis under Revised National Tuberculosis Control Programme. *Indian J Tuberc.* 2017 Apr;64(2):104-108
35. Tahseen S, Khanzada FM, Baloch AQ, Abbas Q, Bhutto MM, Alizai AW, et al. Extrapulmonary tuberculosis in Pakistan- A nation-wide multicenter retrospective study. *PLoS ONE* 2020; 15(4): e0232134.
36. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, et al. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clin Infect Dis.* 2009;48(9):1276-1284.
37. Gonzalez-Martin J, Garcia-Garcia JM, Anibarro J, Vidal R, Esteban J, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(5):297.e1–297.e20
38. Furin, J., Cox, H., Pai, M. Tuberculosis. *The Lancet.* 2019. Apr 20;393(10181):1642-1656.
39. Gajalakshmi V, Peto R. Smoking, drinking and incident tuberculosis in rural India: population-based case-control study. *Int J Epidemiol.* 2009 Aug;38(4):1018-25.
40. World Health Organization. Prevalence of HIV among adults aged 15 to 49. Estimates by country. WHO, 2022. Disponible online:

<https://apps.who.int/gho/data/view.main.22500?lang=en>

41. Mai TQ, Martinez E, Menon R, Van Anh NT, Hien NT, et al. Tuberculosis risk factors and Mycobacterium tuberculosis transmission among HIV-infected patients in Vietnam. *Tuberculosis (Edinb)*. 2019 Mar;115:67-75.
42. Kingkaew N, Sangtong B, Amnuaiphon W, et al. HIV-associated extrapulmonary tuberculosis in Thailand: epidemiology and risk factors for death. *Int J Infect Dis*. 2009;13(6):722-729.
43. Agudelo CA, Álvarez MF, Hidrón A, et al. Outcomes and complications of hospitalised patients with HIV-TB co-infection. *Trop Med Int Health*. 2021;26(1):82-88.
44. Dip, Pamela; Morali, Marcelo. Estudio de derrames pleurales mediante biopsia cerrada de pleura en un hospital de tercer nivel. Trabajo final. Carrera de posgrado de neumonología. Universidad Nacional de Rosario. 2021.
45. Golemba Alfredo S, Ferreyra Francisco G. E, Rovai Gloria B, Achinelli Fernando R. Tuberculosis pleural en un hospital del Noreste Argentino. *Medicina (B. Aires)* 2016 Abr; 76( 2 ): 76-80
46. Moonan PK, Teeter LD, Salcedo K, et al. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis in the USA: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(9):777-784.
47. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasil. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. 2015. Rede de Teste Rápido para Tuberculose no Brasil: primeiro ano da implantação. Available:  
<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/19/rtrtb-15jan16-isbn-web.pdf>
48. Butov D, Lange C, Heyckendorf J, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in the Kharkiv Region, Ukraine. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(5):485-491.
49. Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, et al. Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in Belarus: results of a survey in Minsk. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1425-1431.
50. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med*. 2012;9(8):e1001300.
51. Günther G, van Leth F, Alexandru S, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(3):409-416
52. Olusoji D., Eltayeb O. Prevalence and risk factors associated with drug resistant TB in South West, Nigeria. *Asian Pac J Trop Med* 2011 Feb;4(2):148-51
53. R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

## ANEXO 1

### Ficha TBEP, TBD, TBEP+TBP

N°

Año de ingreso:

Edad (en años)

Género (Cómo se identifica):

- CIS V
- CIS M
- TRANS V
- TRANS M

Nexo epidemiológico: Conocido o desconocido

Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas: (si o no)

- <1 mes
- 1-3meses
- >3meses

Días de internación (N°):

Síntomas OMS: (Si o no, NO EXCLUYENTE)

- Tos por más de 15 días.
- Temperatura mayor o igual a 37,5°C o sensación febril.
- Sudores nocturnos.
- Pérdida de peso involuntaria.

Diagnóstico (Excluyente una u otra):

- TBEP.
- TBEP + TBP.
- TB diseminada.

Órganos afectados: (Marcar con una X, todos los que sean)

- Ganglionar.
- Pleural.
- Cutánea.
- Intestinal.
- Peritoneal.
- Meníngea.
- Pulmonar
- Laringea
- Músculo-esquelética
- Génito-urinaria
- Otra.
  - Cual.

Radiografía de tórax: (si o no, NO EXCLUYENTE)

- Normal
- Consolidación lobar con broncograma aéreo
- Cavidad.
- Derrame pleural
- Reticulo-nodulillar

VIIH: (Si o no)

- Dx en la internación (si o no)
- TAR (Si o no):
- CD4 (marcar, excluyente)
  - < 200/mm<sup>2</sup>
  - 200 – 499/mm<sup>2</sup>
  - igual o >500/mm<sup>2</sup>
- Historia de infecciones oportunistas: (Si o no)
  - Cual/cuales:

Comorbilidades y hábitos (Marcar todas las que sean):

- HTA
- ICC
- Diabetes
- Cirrosis
- Neoplasias
- IRC
- CTC
- Asma/EPOC
- Tabaco

- Alcohol (consumo problemático)
- Drogas ilícitas (consumo problemático)

TB Previa: (si o no)

- Tratamiento completo (Si o no)

Evolución: (Excluyente)

Alta/ Derivación/ Óbito

- Si Derivación: Motivo.

Anemia (si o no)

VES (valor):

Leucocitos (marcar, excluyente)

- < 4000
- 4001-10000
- >10001

Diagnóstico de TB (marcar, excluyente):

- Microbiológico
- Clínico

Muestra enviada a bacteriología: (Si o no).

- En caso de "SI": sitio(s) de origen

Directo: Positivo o negativo.

- En caso de Positivo: muestra de origen.

Cultivo: Positivo o negativo.

- En caso de Positivo: muestra de origen.

ADA elevado en caso de TB pleural o peritoneal: si o no.

Muestra enviada para Anatomía patológica: si o no.

- Positiva o negativa.
- Muestra de origen.

Sensibilidad de Mycobacterium tuberculosis:

- Sensible a drogas: Si o no

De responder "NO", cual (excluyente):

- TBRH
- TBMDR
- TBXDR