CASO CLÍNICO

Tuberculosis y cáncer: ¿están relacionados?

[1]Diego Abad L, [1]Andecochea Hernández V, [1]Pérez Martín A, [2]Agüeros Fernández MJ, [3]López Lanza JR, [1]Herreros Guisado R, [1]Polanco Cabrero JL, [1]Traspuesto Pascual C, [1]Muñoz Franco I

[1]Centro de Salud Centro. Santander
[2]Centro de Salud Zapatón. Torrelavega
[3]Centro de Salud Alisal. Santander
Cantabria

Varón de 59 años de edad, fumador de 30-40 paquetes/año, que cumple criterios de bronquitis crónica. Otros antecedentes personales son etilismo crónico, malformación arterio-venosa fronto-insular derecha tratada con craniectomía fronto-temporal derecha hace 15 años.

Acude a la consulta por cuadro clínico de 15 días de evolución, consistente en tos con expectoración purulenta y fiebre de hasta 38 °C, acompañadas de dificultad respiratoria progresiva hasta hacerse de mínimos esfuerzos, astenia, hiporexia y pérdida de 5-6 kg de peso en este tiempo.

En la exploración física se observa hipotensión arterial (90/60 mmHg), taquicardia (110 lpm), temperatura de 38,5 °C y saturación de oxígeno basal normal. Salvo la auscultación pulmonar patológica, en la que se objetivan roncus y sibilancias dispersos en ambos campos pulmonares, y hepatomegalia de dos traveses en la palpación abdominal, en el resto de la exploración no se hallaron otros signos patológicos.

En el hemograma se aprecia leucocitosis, anemia (hemoglobina 8,8 g/dl) y tombocitosis (598.000 plaquetas); PCR 14,3 y VSG 105 mm/h.

En la radiografía de tórax se observan múltiples infiltrados en ambos campos pulmonares superiores y en el lóbulo inferior izquierdo, y broncograma aéreo en el lóbulo superior derecho (figura 1).

El Ziehl-Neelsen de esputo al ingreso es positivo; posteriormente el cultivo del mismo es positivo para *Mycobacterium tuberculosis*. Las serologías de VIH y hepatitis son negativas.

A la vista de estos datos, se toman medidas de aislamiento con el diagnóstico de tuberculosis bilateral y se inicia tratamiento específico.

En la TAC tóraco-abdominal se observan condensaciones pulmonares biapicales multicavitadas con imágenes muy típicas de tuberculosis con diseminación broncógena y formación de múltiples abscesos pulmonares (figura 2); el resto de los pulmones presenta una afectación bilateral producida por condensaciones nodulares en "árbol en brotes" y múltiples abscesos; no hay derrame pleural. Se descartan abscesos intraabdominales.

Posteriormente el cuadro se complica con una sobreinfección por *Pseudomonas aeruginosa*, presente en dos cultivos. El paciente evoluciona favorablemente con terapia antibiótica cuádruple de rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol hasta ser dado de alta cinco meses después; se han negativizado el Ziehl-Neelsen de esputo y el cultivo, y las imágenes de la radiografía de tórax muestran las lesiones en resolución.

Seis meses después del alta, el paciente acude a Urgencias por disnea, fiebre, pérdida de peso y tos productiva de dos semanas de evolución. Presenta un hemograma con leucocitosis, aumento de reactantes de fase aguda y Ziehl-Neelsen de esputo con presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR).

Figura 1: Radiografía de tórax. Múltiples infiltrados en ambos campos pulmonares superiores y en el lóbulo inferior izquierdo; broncograma aéreo en el lóbulo superior derecho

En la radiografía de tórax se objetiva derrame pleural masivo e infiltrados en el hemitórax derecho (figura 3).

A las 24 horas del ingreso sufre un cuadro de desorientación y desestabilización hemodinámica que requiere soporte de ventilación mecánica, por lo que es ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico de shock séptico. El cuadro se complica con una trombosis venosa de la subclavia yugular derecha.

Días después, el paciente sufre una parada cardio-respiratoria y finalmente fallece.

De manera fortuita, durante el procedimiento de intubación oro-traqueal se aprecia una masa mamelonada en la base de la lengua, que es biopsiada. El informe anatomopatológico refiere la existencia de un carcinoma epidermoide infiltrante bien diferenciado (figura 4).

COMENTARIO

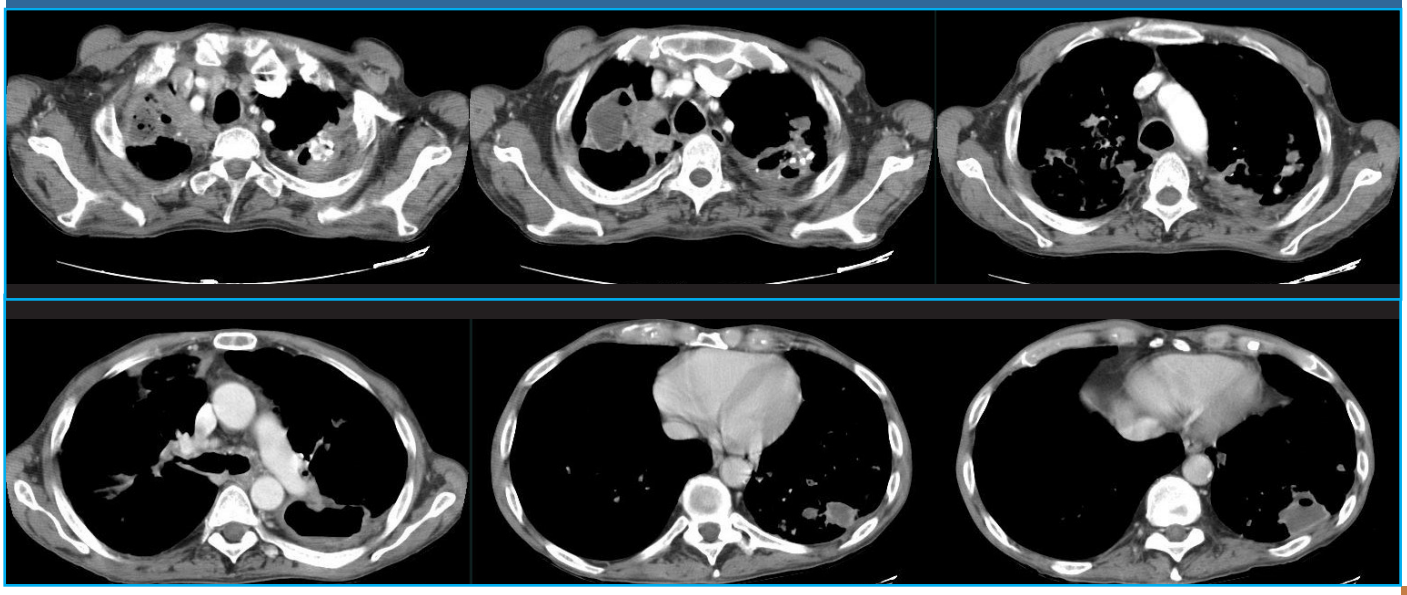
La tuberculosis, cuyo agente causal es el *Mycobacterium tuberculosis*, es la infección de mayor prevalencia en el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud, su incidencia se ha estabilizado o disminuido en la mayoría de las regiones, aunque el número total de nuevos casos sigue aumentando lentamente debido al crecimiento de la población. En 2010 se estimó en 128 casos por 100.000 habitantes[1]. En España en 2011 la tasa de incidencia fue de 14,63 casos por 100.000 habitantes, 6,8 % inferior a la de 2010[2].

La fuente de infección responsable del contagio es casi exclusivamente el hombre enfermo. El mecanismo de transmisión más importante, que causa la mayoría de los contagios, es la vía aérea: contacto directo mediante la eliminación por la tos, estornudos o espiración de microgotas respiratorias en forma de aerosoles y cargadas de micobacterias; estas partículas infecciosas permanecen en el aire y se produce el contagio cuando una persona no infectada las inhala y llegan al espacio alveolar.

La pobreza, el VIH, la resistencia a los fármacos antituberculosos y los movimientos migratorios son las principales causas del resurgimiento global de la tuberculosis. Los estudios con métodos para identificación de cepas de *M. tuberculosis*, como el RFLP ("restriction fragment length polymorphism"), han demostrado que la mayoría de estos casos se debe a la reactivación de la infección latente y no a la transmisión entre personas; por tanto, la detección y el tratamiento de la infección latente entre la población inmigrante y de riesgo es una herramienta útil y un objetivo para el control de la enfermedad[1,3].

El potencial de infectividad del enfermo depende del grado de extensión de la enfermedad (las formas cavitadas y laríngeas son las que presentan mayor capacidad infectante), la intensidad y frecuencia de la tos, la quimioterapia antituberculosa (generalmente un paciente deja de ser contagioso a las dos semanas de tratamiento) y las características de la exposición (concentración de bacilos en el ambiente, intensidad y duración de la exposición).

Figura 2: TAC tóraco-abdominal. Condensaciones pulmonares biapicales multicavitadas, diseminación broncógena y múltiples abscesos pulmonare



Tras la inhalación de *M. tuberculosis* pueden desencadenarse varias situaciones:

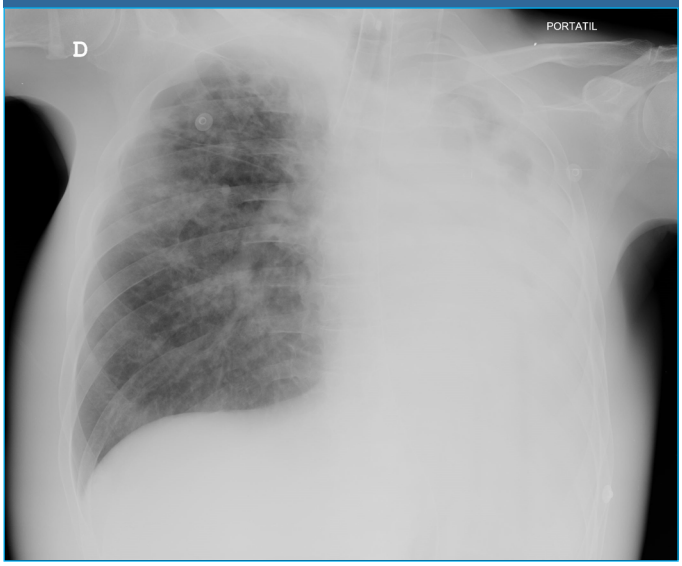
• Un inmediato aclaramiento del organismo.

• Desarrollo de una respuesta inmune específica (manifestada como reacción de hipersensibilidad por la prueba de Mantoux), con control de los bacilos en estado latente de por vida (90 % de los casos).

• Desarrollo de tuberculosis primaria en 5 % de los casos o de enfermedad activa muchos años después de la exposición (reactivación) en otro 5 %. Este riesgo de reactivación está muy relacionado con condiciones inmunosupresoras asociadas al huésped.

Por parte del huésped, los factores que aumentan el riesgo de padecer la enfermedad son: aumento de exposición a las personas infectadas (contactos familiares, comunidades cerradas, zonas endémicas, nivel socio-económico bajo), consumo de drogas, tabaquismo o alcoholismo, malnutrición y bajo peso, niveles séricos bajos de vitamina D (descenso de activación de los macrófagos), carencia de hierro (factor de crecimiento de *M. tuberculosis*), intervenciones quirúrgicas gástricas, existencia de deficiencias inmunológicas, uso de glucocorticoides (al menos 15 mg/día de prednisona durante al menos 1 mes), tratamiento con inhibidores de TNF, pacientes trasplantados, edad (adultos jóvenes en los países en vías de desarrollo y mayores en los desarrollados), sexo (mayor en hombres), existencia de enfermedades sistémicas (silicosis, diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedad celiaca) o neoplasias malignas.

Figura 3: Radiografía de tórax. Derrame pleural masivo e infiltrados en el hemitórax derecho



El riesgo de padecer tuberculosis es mayor en pacientes con neoplasias hematológicas y cáncer de cabeza y cuello. En una revisión de 25 años de los pacientes con cáncer en Estados Unidos, la tasa de tuberculosis en pacientes con neoplasias hematológicas fue alrededor de 40 veces la tasa de la población general. Entre los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, la tasa fue de más de 100 casos por cada 100.000 personas[4]. Hay que tener en cuenta que estos estudios se realizaron en áreas donde la prevalencia de la tuberculosis es relativamente baja.

Los pacientes con tumores sólidos distintos de cáncer de cabeza y cuello no tienen un mayor riesgo de padecer tuberculosis: entre estos individuos la tasa es similar a la de la población general.

La enfermedad tuberculosa se define por la presencia de síntomas y/o hallazgos en la exploración física del paciente, sugestivos de enfermedad activa y variables en función de la localización de la enfermedad. La vía de diseminación del bacilo a órganos o sistemas es hematógena o linfática. Las localizaciones más frecuentes son pulmonar, pleural, ganglionar, miliar, meníngea, ósteo-articular, gastrointestinal, genitourinaria y otras en menor proporción. En el momento del diagnóstico de enfermedad extrapulmonar, el pulmón puede también estar afectado.

En la tuberculosis pulmonar primaria los síntomas respiratorios más frecuentes son tos prolongada de más de 1-2 semanas, fiebre, dolor torácico y hemoptisis; otros síntomas sistémicos habituales son sudoración nocturna, astenia, anorexia y pérdida de peso. En aproximadamente la mitad de los casos con dolor torácico pleurítico se evidencia derrame pleural.

En la reactivación tuberculosa pulmonar los síntomas suelen ser más insidiosos; lo más habitual es la presencia de tos, pérdida de peso, astenia, fiebre y sudoración nocturna. También se observan dolor torácico, disnea y hemoptisis (tabla 1)[5].

La intradermorreacción de Mantoux es un método básico para la detección de la infección tuberculosa latente, pero carece de sensibilidad y especificidad suficientes para el diagnóstico de la enfermedad: una prueba negativa nunca puede descartar de manera definitiva la enfermedad activa. Su realización está indicada en personas

con sospecha clínica de enfermedad tuberculosa, convivientes y contactos de pacientes con enfermedad tuberculosa pulmonar o laríngea, existencia de lesiones radiológicas sugestivas de tuberculosis antigua que no fueron tratados con pautas de reconocida eficacia, pacientes con infección por VIH, existencia de factores de riesgo de progresión a enfermedad y personas con riesgo social procedentes de áreas con incidencia elevada.

Las anomalías en las radiografías de tórax pueden ser sugestivas pero nunca son diagnósticas de tuberculosis. En la tuberculosis pulmonar primaria lo más habitual es la presencia de linfadenopatía hiliar; pueden existir también derrame pleural o infiltrados pulmonares. En la reactivación se afectan principalmente los segmentos apicales-posteriores de los lóbulos superiores, seguidos en frecuencia por el segmento superior de los lóbulos inferiores y el segmento anterior de los lóbulos superiores.

Para el estudio microbiológico se han de obtener al menos tres esputos seriados de buena calidad (primer esputo de la mañana de tres días consecutivos) para baciloscopia (demostración de BAAR en preparaciones teñidas mediante la técnica de Ziehl-Neelsen) y cultivo. Se deben recoger en un sitio aislado y bien ventilado y enviar el mismo día de la recogida para su procesamiento. Si no hay tos o es improductiva, se puede inducir con nebulización de suero salino hipertónico (al menos 15 minutos). Si no es posible obtener esputo, se debe valorar con broncoscopia o aspirado gástrico.

Otras pruebas más complejas son el quantiferon (cuantificación de la respuesta inmune), las técnicas moleculares basadas en la amplificación de fragmentos de ADN de *M. tuberculosis*, el diagnóstico anatomopatológico y la TAC (más sensible para lesiones pequeñas en el vértice del pulmón).

Los objetivos principales del tratamiento son la erradicación de *M. tuberculosis* y prevenir el desarrollo de resistencia a los medicamentos y la recaída de la infección. La terapia recomendada dura seis meses, con una fase inicial de dos meses de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol (este último puede sustituirse por estreptomicina o se puede prescindir de él si hay baciloscopias negativas, ausencia de enfermedad pulmonar extensa o de formas de enfermedad extrapulmonar

Tabla 1: Síntomas y signos de la tuberculosis pulmonar primaria y postprimaria

	Tuberculosis primaria pulmonar	Tuberculosis postprimaria (reactivación tuberculosa pulmonar)
Síntomas		
Tos y expectoración	–	+++
Astenia	+	++
Pérdida de peso	+	++
Sudoración nocturna	–	++
Hemoptisis	–	+
Dolor torácico	+	+
Signos		
Fiebre	++	++
Semiología de condensación	–	+
Prueba de Mantoux	+++	+++
Radiografía de tórax		
Afectación apical	–	+++
Cavitación	–	+++
Afectación de bases pulmonares	++	–
Ensanchamiento de hilios pulmonares	++	–

+++/++/+/–: gradación de frecuencia, de común (> 50 %) a casos aislados.
Origen: Adaptado de: Brandli O. The clinical presentation of tuberculosis. Respiration 1998;65:97–105.

graves, infección de VIH o se trata de un territorio con una tasa de resistencia a la isoniazida inferior a 4 %) y otra de continuación con isoniazida y rifampicina durante cuatro meses; puede ampliarse a 7 meses si existe tuberculosis pulmonar cavitada, cultivo de esputo positivo después de los dos meses de la fase inicial del tratamiento o cuando no se puede utilizar pirazinamida.

Deben recogerse muestras de esputo para baciloscopia y cultivos al inicio y a la finalización de la fase inicial, porque ayudarán a identificar a los pacientes con mayor riesgo de recaída.

El tratamiento requiere una vigilancia estrecha de los efectos adversos de los fármacos, incluyendo la monitorización de enzimas hepáticas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, creatinina sérica, ácido úrico y hemograma completo.

La recaída es la aparición de dos cultivos positivos en dos exámenes separados en cualquier momento después del alta. Si ocurre en un paciente con tratamiento correcto previo, debe ser valorado por personal experto.

El fracaso terapéutico puede considerarse por persistencia de cultivos positivos desde el primero al cuarto mes de tratamiento, o por dos cultivos positivos en dos meses consecutivos después de un periodo de negativización de al menos dos meses[6].

La quimioprofilaxis primaria es un tratamiento preventivo en personas no infectadas, con prueba de Mantoux negativa pero con contacto íntimo con el enfermo. Se suele utilizar isoniazida durante 8-10 semanas. Al finalizar se realiza una nueva prueba de Mantoux: si es negativa se puede suspender el tratamiento; si es positiva, y después de descartar la enfermedad, se continúa hasta completar ciclo.

La quimioprofilaxis secundaria consiste en el tratamiento preventivo de las personas con infección por *M. tuberculosis*. Su objetivo es evitar la progresión de la infección a enfermedad. Está indicada en personas infectadas con riesgo de desarrollar la enfermedad (contactos próximos de pacientes bacilíferos, estados de inmunosupresión y/u otras enfermedades, portadores de lesiones fibróticas en la radiografía de tórax compatibles con tuberculosis, conversores recientes de la prueba de Mantoux (últimos dos años) e inmigrantes recientes procedentes de países de alta endemia. En los adultos el tratamiento de elección es la isoniazida durante 6 meses, excepto en personas infectadas por VIH y en portadores de lesiones fibróticas, en los que se debe prolongar a 9 meses. En caso de resistencia conocida a isoniazida se debe optar por rifampicina durante 4 meses.

BIBLIOGRAFIA

1. The WHO Global tuberculosis control report. http://bit.ly/rIO0ti. (accessed on january 16, 2012).

2. Rodríguez E, Villarrubia S, Díaz O, Hernández G, Tello O. Situación de la tuberculosis en España, 2011. Casos de tuberculosis declarados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Bol Epidemiol Semanal 2012;20):35-6.

3. Ospina JE, Orcau A, Millet JP, Sánchez F, Martí Casals M, Caylà JA. Community health workers improve contact tracing among immigrants with tuberculosis in Barcelona. BMC Public Health 2012;12:158. doi: 10.1186/1471-2458-12-158.

4. Kamboj M, Sepkowitz KA. The risk of tuberculosis in patients with cancer. Clin Infect Dis 2006;42:1592.

5. Brandli O. The clinical presentation of tuberculosis. Respiration 1998;65:97-105.

6. Vidal R, Rey R, Espinar A, De March P, Melero C, Pina JM, Saurent J. Normativas Separ. Tratamiento y retratamiento de la Tuberculosis. Arch Bronconeumol 1996;32:463-74.