

**CARACTERISTICAS CLINICAS, DE DIAGNÓSTICO Y DE TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS DE
RODILLA EN ADULTOS. REVISION DE ALCANCE**

Universidad del Rosario

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Especialidad Ortopedia y Traumatología

Hospital Universitario Fundación Santafé de Bogotá

Servicio Cirugía de Rodilla

Autores:

María Alejandra Suarez Merchán

Asesor Científico y Metodológico:

Dr. Klaus Mieth

2017- 2019

Contenido

Resumen	5
Abstract.....	6
Introducción	7
Marco teórico.....	10
Origen.....	10
Epidemiología	10
Fisiopatología	11
Diagnóstico.....	13
Tratamiento	13
Programas de atención y prevención	13
Objetivos	15
Objetivo general.....	15
Objetivos específicos	15
Propósitos	16
Aspectos metodológicos.....	17
Tipo de estudio	17
Protocolo y registro	17
Criterios de elegibilidad	17
Variables.....	18
Fuentes de información	19
Búsqueda de la evidencia en la literatura.....	19
Selección de la evidencia	20
Carta del proceso de selección de los datos.....	21
Elementos de los datos	21
Valoración crítica de las fuentes de prueba individuales	21
Síntesis de los resultados.....	21
Control de sesgos.....	22
Selección de los estudios	22
Características de los estudios y resultados individuales de la evidencia.....	23
Valoración crítica de la evidencia	24

Síntesis de los resultados	25
Concepto	25
Epidemiología	26
Fisiopatología	28
Respuesta inmunológica	30
Métodos de diagnóstico de TBR	30
Tratamiento para TBR	33
Discusión	37
Conclusiones	39
Financiación	40
Referencias bibliográficas	40
Anexos	48
Anexo 1. Características de los estudios por tipo de estudio	48
Anexo 2. Estudios por tema	59
Anexo 3. Evaluación STROBE Estudios transversales	62
Anexo 4. Evaluación CONSORT Ensayos clínicos	64

Lista de figuras

Figura 1 Selección de los estudios	22
--	----

Resumen

Introducción: Dada la fisiopatología propia de la acción de la micobacteria causante, generalmente la tuberculosis-TB es diagnosticada de forma tardía por la lenta progresión de la infección y por la demora en las manifestaciones clínicas, lo cual también es muy propio de la tuberculosis de rodilla-TBR, implicando un proceso de destrucción articular, pérdida de la estabilidad y movilidad articular y adicionalmente la incidencia no es alta. Por esta razón, se efectuó una revisión de alcance sobre el concepto de la patología, la historia de la patología, las características fisiopatológicas de la enfermedad, las clínicas del adulto con TBR, las formas de diagnóstico de los casos, las formas de tratamiento, los resultados de los métodos diagnósticos y de tratamiento.

Metodología: se utilizó la metodología PRISMA-ScR para el estudio acudiendo a las bases de datos PUBMED/MEDLINE, OVIDSp, EMBASE, LILACS y BVS a partir de la pregunta SPIDER (1), aplicando la rigurosidad para una revisión sistemática.

Resultados: La TBR presenta una mayor frecuencia en adultos mayores de forma monoarticular. El diagnóstico es tardío por la manifestación clínica. Requiere de métodos de diagnóstico imagenológicos e histológicos, y es tratada farmacológica y quirúrgicamente.

Discusión: La TBR se puede confundir con artritis infecciosa, presenta un curso lento. La baja incidencia hace que no se sospeche esta infección y se diagnostica cuando hay daño articular grave. El tratamiento conjugado junto con el quirúrgico presenta resultados alentadores.

Conclusiones: la TBR es un tema que requiere de mayor estudio dados sus efectos clínicos, características patológicas y de diagnóstico.

Palabras clave: Tuberculosis osteoarticular, tuberculosis, osteoartritis de rodilla, reemplazo de rodilla.

Abstract

Introduction: Given the pathophysiology of the causative mycobacterium action, tuberculosis-TB is generally diagnosed late due to the slow progression of the infection and the delay in clinical manifestations, which is also very typical of tuberculosis of knee-TBR, involving a process of joint destruction, loss of joint stability and mobility and additionally the incidence is not high. For this reason, a scoping review was carried out on the concept of pathology, the history of the pathology, the pathophysiological characteristics of the disease, the clinics of the adult with TBR, the forms of diagnosis of the cases, the forms of treatment, the results of diagnostic and treatment methods.

Methodology: the PRISMA-ScR methodology was used for the study, going to the PUBMED / MEDLINE, OVIDSp, EMBASE, LILACS and BVS databases from the SPIDER question (1), applying rigor for a systematic review.

Outcomes: TBR is more frequent in older adults in a monoarticular way. The diagnosis is late due to the clinical manifestation. It requires imaging and histological diagnostic methods, and it is treated pharmacologically and surgically.

Discussion: TBR can be confused with infectious arthritis, it has a slow course. The low incidence means that this infection is not suspected and it is diagnosed when there is severe joint damage. Conjugated treatment together with surgical treatment shows encouraging results.

Conclusions: TBR is a subject that requires further study given its clinical effects, pathological and diagnostic characteristics.

Keywords: "Tuberculosis, Osteoarticular", "Tuberculosis", "Osteoarthritis, Knee", "Arthroplasty, Replacement, Knee".

Introducción

La tuberculosis-TB es una enfermedad presente en el ser humano desde la antigüedad. Paleontólogos han encontrado la presencia de TB en estudios de cuerpos vertebrales en momias halladas en Egipto en el siglo V A.C. (2).

Hipócrates de Cos en el libro I de su "Tratado sobre las enfermedades" describe a la enfermedad como "tisis" y la relaciona con lesiones pulmonares. En 1882 el Dr. Robert Koch identifica al bacilo por medio de la tinción de Zinc-Nielsen. Para el siglo XXI es la pediatra Catherine Wiseman, quien en 2012 describiría a la TB de rodilla-TBR como tumor blanco (2).

La TB es una enfermedad se presenta a nivel pulmonar con mayor frecuencia (2) dado su tropismo, pero puede presentarse en otras formas extrapulmonares (TBE) (3). Una de ellas es la TB del sistema osteoarticular (TBO) (4) y dentro de estas se encuentra la TBR.

Actualmente se desconoce la incidencia de la TBR ya que es difícilmente diagnosticada dada su penetración en el tejido osteoarticular (5), y se incluye dentro de la incidencia reportada de la TBE, la cual para el 2020 fue del 16% en el mundo, y para las Américas fue del 15% según la Organización Mundial de la Salud (5). En los países en vías de desarrollo la TBO sea encontrado que es la tercera después de la TB ganglionar y la TB pleural (TBP) (6).

Sobre la TBO se ha documentado que presenta una incidencia del 50% para columna y para rodilla del 10% (7). En este sentido, en la literatura se calcula que la TBR ocupa el tercer lugar dentro de la TBO en el mundo, incluso desde la última década el siglo XX y afecta con mayor frecuencia a personas mayores de 50 años (5,6,10).

La TBO se favorece por la diseminación hematógena del *Mycobacterium tuberculosis* localizado en adenopatías hiliares, en el árbol urinario y pulmón. En la migración participa en el transporte del *Mycobacterium* hasta la sustancia esponjosa de los huesos anchos, en la que forma los tubérculos miliares caseificados en donde después forma las granulaciones del tejido conjuntivo-vascular, iniciando la exudación, necrosis y caseificación que no es más que una sustancia densa blanca, generando de esta forma los "microabscesos fríos". La granulación es el periodo de respuesta inmunológica, en la que se forma la reabsorción del tejido óseo, proceso lítico, mínima regeneración y fibrosis que resulta en anquilosis, fistulización, licuefacción, y posible migración a intersticios perivasculares o intermusculares, afectando otras articulaciones (4).

El compromiso articular puede tener origen en la membrana sinovial o en el hueso e infectar consecuentemente una a la otra. En el área cartilaginosa articular se inicia en la periferia con lisis, desmineralización, tejido óseo reactivo, pérdida de la capacidad nutricia y adhesión del cartílago quedando libre en la cavidad articular. Otra etapa que se puede presentar es la del tubérculo blando, cuya temperatura es menor a los abscesos piógenos comunes por lo que se denominan abscesos fríos, el cual puede llegar a exteriorizarse a través de una fistula o ulcera. El tubérculo puede resolverse completamente o quedar curado con deformidad residual y pérdida de función osteoarticular, estar calcificado, o continuar la lesión granulofibromatosa, o continuar la infección por vecindad, o diseminarse (11).

Para establecer el diagnóstico de la TBR se cuenta tradicionalmente con la tinción de Zinc Nielsen de cultivo líquido (9–12), así como también algunas pruebas de inmunidad (13). Pero estos métodos anteriores son poco sensibles para detección del bacilo en la TBR (9,11,14). En este aspecto, es importante el apoyo imagenológico que permite observar anomalías macroscópicas en la articulación (9,11,14).

Los casos descritos de TBR se presentan en adultos mayores teniendo en cuenta que se trata de una población vulnerable en la TB; siendo necesario el tratamiento farmacológico, aunque puede no ser suficiente necesitando tratamiento quirúrgico de acuerdo con el daño articular, alineación y el grado de afectación en la movilidad articular (15–17). Sin embargo, este último está sujeto a la adherencia al manejo antituberculoso farmacológico para obtener resultados favorables.

En los casos de TB osteoarticular aparte del tratamiento farmacológico, el tratamiento ortopédico puede incluir artrodesis de resección y/o artroplastia dependiendo del compromiso del tejido óseo o inestabilidad articular (15), el cual se enfoca en la recuperación de la inestabilidad articular y de la alineación anatómica teniendo en cuenta la capacidad de la TBR de anquilosis, fistulización o licuefacción del cartílago y del tejido óseo (4).

Diversos estudios dan cuenta de los beneficios del tratamiento farmacológico en la TBR, así como también de las bondades del tratamiento quirúrgico. Sin embargo, no se conocen estudios que definan cuál es el estadio idóneo de la patología en el cual se debe intervenir para lograr restablecer la funcionalidad articular de manera óptima con opciones quirúrgicas como artrodesis o artroplastia. A pesar de lo anterior, las investigaciones sobre TBR son escasas y se centran frecuentemente en estudios de casos (18,19).

Debido a la baja incidencia, la disímil presentación clínica, la ausencia o solapamiento de síntomas o signos y manifestaciones imagenológicas en la etapa temprana de la enfermedad es complejo establecer su diagnóstico (18,19) y por ende su tratamiento, el cual al ser tardío puede desencadenar una tuberculosis total de la rodilla con grave destrucción del cartílago o deformidad articular de alto grado (20), lo cual ocasiona una baja tasa de fusión protésica y una alta incidencia de complicaciones (21).

Identificar de forma temprana la TBR es difícil, dado que puede ser un proceso secundario de una TB pleural o TBE, y evolucionar de forma similar a una artritis séptica, por lo que el tratamiento es de inicio tardío al presentarse en un contexto de una infección que puede ser concomitante con daño osteoarticular, esto con consecuencias en la movilidad, funcionalidad y con síntomas

de dolor agudo y crónico, por lo que iniciar el tratamiento de forma temprana permite alcanzar una mejoría y bienestar que con mayor celeridad impactará de forma favorable en la calidad de vida del paciente.

Con respecto a lo anterior, y considerando que no se cuenta con numerosos estudios que aborden la TBR, se ha definido sintetizar la información reciente sobre las características clínicas, diagnóstico y tratamiento de la TBR, investigación que permitirá recopilar información basada en la literatura científica, generando conocimiento que pueda emplearse de manera integral y oportuna en la identificación y manejo de nuevos casos, lo que constituye una herramienta de apoyo para el conocimiento de la etiología y el manejo actual de esta patología tan poco frecuente, pero tan relevante por el daño articular irreversible, por su carácter transmisible, por su capacidad de reinfección y por la connotación personal y familiar de la patología.

El conocimiento obtenido a partir de esta investigación facilitará al ortopedista el diagnóstico y favorecerá el manejo oportuno de los pacientes con TBR. También beneficiará a los pacientes a corto, mediano y largo plazo ya que puede aumentar el bienestar físico, la funcionalidad de la articulación y la comodidad y movilidad del paciente, lo cual se reflejará en el retorno de ellos a su actividad cotidiana, personal, familiar, social y laboral.

En este sentido, conocer la información reciente sobre estas características en la literatura motiva la ejecución del presente estudio, y al proporcionar evidencia reciente sobre la presentación de la enfermedad, diagnóstico y tratamiento, permitirá aplicar una visión aún más objetiva sobre la patología y un tratamiento aún más eficiente en un evento poco común y por ende poco estudiado.

Para el desarrollo de la presente investigación se planteó la siguiente pregunta: ¿Qué características clínicas, de diagnóstico y de tratamiento adecuados se han documentado en los adultos con TBR?.

Marco teórico

Origen

La historia de la TB al parecer es tan antigua como la historia de la humanidad, basados en el estudio de tuberculosis vertebral en restos humanos correspondientes al periodo neolítico precolombino(22).

Hipócrates en el siglo V dejó en sus escritos referencias terapéuticas sobre la tisis, siendo en esta época considerada una alteración crónica de tipo alimentario, sin forma de defensa. Algo similar establecieron Celso, Areteo, y Galeno, y los médicos árabes en esta época. En el Antiguo Testamento también se hace referencia, en donde se menciona una enfermedad consuntiva que afectó al pueblo judío esclavo en Egipto (22).

Durante los siglos XVII y XVIII se le adjudica a la TB haber sido responsable de la cuarta parte de decesos en Europa (22).

Hacia el siglo XIX en el continente europeo, se encontró su asociación durante la Revolución Industrial con el hacinamiento en las unidades habitacionales de los obreros, siendo mencionado por primera vez en la *Theory of the consumption* de Benjamín Marten M.D. (22).

Ya en 1882 Robert Koch utilizó una tinción alcohol-resistentes (23) que permitió identificar el agente causal. En 1944 se demuestra la efectividad de la estreptomycin originaria del hongo *Streptomyces griseus* y la isoniácida que mejoró la eficacia del tratamiento. En los años 60's la adición de la rifampicina acortó el tiempo de tratamiento (22), lo que permitió un mejor control de la enfermedad.

Epidemiología

La TB aún es un problema global de salud pública. En el año 2015, la Organización mundial de la Salud (OMS) estimó que se presentaron 10.4 millones de casos nuevos, de los cuales el 11% estaba coinfectado con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH); se presentaron 1.5 millones de muertes a causa de la TB (24). Para el año 2017 a nivel mundial se estimaron 10.0 millones de

casos incidentes de tuberculosis, 1.3 millones de muertes por tuberculosis entre las personas VIH negativas y un adicional de 300 000 muertes entre las personas VIH positivas (25).

En Colombia hacia el año 2015 se reportaron 12.918 casos de tuberculosis, de los cuales el 81,4% correspondió a TB pulmonar (TBP) y el restante 18.6% a formas extrapulmonares (TBEP). 11.647 fueron casos nuevos con una incidencia de 24.2 casos/100.000 habitantes. Entre las formas extrapulmonares, la TB pleural (TBPL) fue la más frecuente con el 36.3% del total de los casos de TBEP (26).

En marzo del año 2019 el Instituto Nacional de Salud (INS) reportó que para el año 2018 se notificaron 14338 casos de tuberculosis en todas las formas, correspondiendo 11647 a casos nuevos, con una tasa de incidencia de 26,0 casos /100000 habitantes (25).

Fisiopatología

Con respecto al agente causal, el mycobacterium es un actinomiceto relacionado con bacterias saprofitas del complejo *M.tuberculosis* (*M.bovis*, *M.africanum*, *M.microti*)(27), semejante en un 99% en los nucleótidos, con secuencias muy similares en las cadenas de ARN ribosomal, con tropismo, fenotipos y patogenicidad muy diversa (28).

La tuberculosis pulmonar es una patología infecciosa bacilar con la presencia de tos con expectoración mucosa o mucopurulenta por más de 15 días, considerándose esta característica como sintomático respiratorio. Adicionalmente puede presentar hemoptisis, fiebre, sudoración nocturna, malestar general, dolor torácico, astenia, anorexia y pérdida de peso (29).

Una de las formas graves de la tuberculosis extrapulmonar es la meningitis tuberculosa, por la diseminación hematogénica del bacilo en el espacio subaracnoideo, como complicación de la TB primaria y puede ocurrir años después como una reactivación endógena de una tuberculosis latente o como consecuencia de una reinfección exógena (29).

El período de incubación es indefinido y depende de diversos factores. Se ha estimado que entre 2 y 10 semanas aparece una lesión primaria demostrable o una reacción tuberculina significativa. En algunos casos la infección puede permanecer latente toda la vida. La probabilidad de desarrollar TB puede variar ampliamente y tardar varios años después de la infección. Alrededor del 10 % de los infectados desarrollará la enfermedad en alguna época de su vida, los factores asociados al riesgo son la edad, el estado nutricional e inmunológico, estos contribuyen al desarrollo de la enfermedad. De igual manera, la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) incrementa notablemente el riesgo y acorta el intervalo para que aparezca la tuberculosis manifiesta (30).

La TB afecta principalmente el pulmón, y por diseminación puede infectar cualquier otra parte del cuerpo humano. El inicio del cuadro clínico es muy leve y los síntomas pueden ser inespecíficos, siendo en la forma extrapulmonar relacionada con el órgano infectado, siendo los más frecuentes pleura, pericardio, laringe, nódulos linfáticos, huesos, tracto genitourinario, ojos, meninges, tracto gastrointestinal, glándulas suprarrenales y piel, por lo que la forma

osteomuscular es muy infrecuente, siendo facilitada por el sistema vascular y favorecida por alteraciones en el sistema inmunitario (31).

Por su parte la TBR presenta anomalías en la parte ósea adyacente a la articulación, en el sinovio o en el área cartilaginosa a través de efusión de líquido sinovial con presencia bacilar, o senos, o abscesos fríos, o áreas caseosas de forma individual o conjunta, siendo ocasionales abscesos con desembocadura en la piel (32).

Generalmente la TBR no es detectada a nivel sistémico, por lo que el cuadro hemático puede presentar una ligera leucocitosis y PCR elevada (3). Dada la sospecha de TBR en casos de artritis séptica la posibilidad del diagnóstico se ve favorecido por la realización de artroscopia o biopsia (33).

Se conoce que la TB osteoarticular tiene su origen a partir de la diseminación hematógena de del *Mycobacterium tuberculosis* localizado en adenopatías hiliares, en el árbol urinario y pulmón. La migración hasta el tejido óseo suele propagarse por la microcirculación hasta las epífisis y metáfisis en los huesos largos, y hasta la sustancia esponjosa de los huesos anchos, en donde se forma un tubérculo miliar con un centro con caseificación y posteriores granulaciones del tejido conjuntivo-vascular, correspondiendo al periodo exudativo, formando necrosis y una sustancia densa de color blanquecino por lo que se denomina casium, formando los microabscesos fríos rodeados por paredes fungosas (2).

La forma granulosa corresponde a la manifestación del ataque y defensa entre el sistema inmunitario y el bacilo, es ocasional que en esta fase se reabsorba el tejido óseo paulatinamente, y la infección tuberculosa en hueso genera un proceso lítico con mínima regeneración ósea al ser reemplazada por tejido fibroso gris que forma anquilosis fibrosa, con una gran probabilidad de crear fístulas en cualquiera de sus fases, o crear licuefacción, migrar a intersticios perivasculares o intermusculares, afectando otras articulaciones (2).

El compromiso articular en la TBR puede iniciarse en la membrana sinovial o en el hueso y consecuentemente una infecta a la otra. En el área cartilaginosa articular se inicia desde la periferia presentándose destrucción local y desmineralización, con presencia de tejido óseo reactivo debajo del periostio que rodea las áreas lesionadas, el cartílago pierde su capacidad nutricia y adhesión quedando libre en la cavidad articular en ocasiones. Ocasionalmente se observa descamación o láminas sueltas de cartílago necrótico y acumulaciones de material fibrinoso en el líquido sinovial lo cual forma los cuerpos de arroz evidentes en las articulaciones sinoviales, luego se presenta necrosis del hueso subcondral por el crecimiento interno del tejido de granulación tuberculosa (34).

Otra etapa que se puede presentar es las del tubérculo blando, cuya temperatura es menor a los abscesos piógenos comunes por lo que se denominan abscesos fríos, el cual puede llegar a exteriorizarse a través de una fístula o úlcera. El tubérculo puede resolverse completamente o quedar curado con deformidad residual y pérdida de función osteoarticular, estar calcificado, o continuar la lesión granulofibromatosa, o continuar la infección por vecindad, o diseminarse (34).

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico de la TB se cuenta con la tinción de Zinc Nielsen de cultivo líquido con prueba de susceptibilidad por inmunocromatografía, microscopia por fluorescencia por diodo emisor de luz (9–12), así como también algunas pruebas de inmunidad como la prueba cutánea de PPD entre otros (13). Pero cuando el compromiso de TB es articular, como en la rodilla, es necesario acceder al área afectada para toma de muestra para estudios de patología, donde los métodos anteriores son poco sensibles para detección del bacilo, y tampoco se observa reacción cutánea del proceso tuberculoso (9,11,14).

Es importante el apoyo con radiografías anteroposteriores y laterales, además de tomografías axiales computarizadas de rodilla, siendo muy útiles frente a la sospecha y para la observación de áreas caseosas, cavidades o con abscesos fríos que conducen al establecimiento del diagnóstico, la confirmación final se realiza a través de pruebas de laboratorio (9,11,14). Actualmente se cuenta con avances prometedores en el diagnóstico de TB gracias al desarrollo de biomarcadores de tipo molecular (11,12,35), no siendo de esta forma con la TBR dada la focalización de la infección en la región articular

Tratamiento

Los casos descritos de TBR se presentan en adultos mayores teniendo en cuenta que se trata de una población vulnerable en la TB; siendo necesario el tratamiento farmacológico, aunque puede no ser suficiente necesitando tratamiento quirúrgico de acuerdo con el daño articular, alineación y el grado de afectación en la movilidad articular (15–17). Sin embargo, este último está sujeto a la adherencia al manejo antituberculoso farmacológico para obtener resultados favorables.

En los casos de TB osteoarticular aparte del tratamiento farmacológico, el tratamiento ortopédico puede incluir artrodesis de resección y/o artroplastia dependiendo del compromiso del tejido óseo o inestabilidad articular (15), el cual se enfoca en la recuperación de la inestabilidad articular y de la alineación anatómica teniendo en cuenta la capacidad de la TBR de anquilosis, fistulización o licuefacción del cartílago y del tejido óseo (4).

Programas de atención y prevención

Actualmente a nivel internacional como estrategia de lucha contra la TBC opera el programa STOP TB, el cual surge como iniciativa frente a la preocupación de la incidencia de la TBC en el mundo después de la reunión del primer comité *ad hoc* en Londres en 1998. Actualmente es una asociación global que cuenta con más de 1.000 organizaciones aliadas, enfocadas en la expansión DOTS, TB/VIH, MDR-TB, nuevos medicamentos antituberculosos, nuevas vacunas

antituberculosas, nuevos diagnósticos de tuberculosis y una iniciativa global de laboratorio, mediante el Plan Global para Detener la Tuberculosis 2016-2020 (este es el cuarto plan de esta iniciativa), este trata la prevención de TB, búsqueda activa de casos y rastreo de contactos, enfocando la atención a grupos vulnerables y marginados, desarrollando y desplegando nuevas herramientas, e implementando paquetes de servicios de TB que son integrales y funcionan en diferentes tipos de ambientes epidémicos y socioeconómicos (36).

Colombia tiene en marcha el Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis, el cual busca reducir la morbilidad y mortalidad por TB, reducir la transmisión y la resistencia del *mycobacterium tuberculosis*. La última modificación contempla el programa: “Vivamos sin tuberculosis. Todos somos parte de la solución”, cuyo objetivo es el de generar procesos y herramientas para el monitoreo y evaluación del programa y fortalecerlo dentro de un enfoque incluyente y participativo (37). Este parte de la reestructuración del mismo programa implementado desde el año 1999, el cual incluyo en la última década el plan “Colombia Libre de TBC 2000-2014”, que no solo buscaba ofrecer a las personas un diagnóstico oportuno sino también un plan que permitiera desarrollar actividades para disminuir morbilidad y mortalidad por esta epidemia (38).

Objetivos

Objetivo general

Sintetizar la evidencia presente en la literatura médica concerniente a las características clínicas, diagnóstico y tratamiento de la TBR en adultos, al ser una patología poco frecuente en la población.

Objetivos específicos

- Dar a conocer el perfil epidemiológico y fisiopatológico de la TBR en adultos.
- Describir los efectos clínicos de la tuberculosis de rodilla en los pacientes adultos.
- Mencionar las ayudas diagnosticas útiles en la TBR
- Presentar las formas más recientes de tratamiento en la TBR.

Propósitos

Recopilar la información reciente sobre TBR, así como las características que rodean esta patología al ser una enfermedad poco común, pero que representa un gran impacto por el compromiso articular y las implicaciones funcionales de la articulación en el desempeño laboral, recreativo, y de actividad física de las personas que la padecen. Este estudio permitirá consolidar el conocimiento del Ortopedista sobre esta patología, lo que fortalecerá la seguridad en la atención de estos pacientes y consecuentemente el ser y que hacer del especialista.

Aspectos metodológicos

Tipo de estudio

Se trata de una revisión de alcance de la literatura, que aborda la reciente medicina basada en la evidencia concerniente a adultos con TBR enfocada en las características clínicas, diagnóstico y tratamiento, obtenida a partir de la síntesis de la información publicada en bases de datos científicas.

Protocolo y registro

La investigación aquí presentada está en capacidad de ser consultada para fines académicos en el repositorio de la Universidad El Rosario. El protocolo de investigación cuenta con el esquema extendido para revisiones de alcance PRISMA-ScR.

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron dentro de la investigación artículos de estudios de casos, series de casos, estudios descriptivos, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, metaanálisis, metaanálisis en red y guías de práctica clínica sobre la TBR depositadas en PUBMED/MEDLINE, OVIDSp, EMBASE, LILACS y BVS, publicados en el periodo comprendido en lo transcurrido en el presente siglo y que traten adultos con TBR, características clínicas, ayudas diagnósticas y tipos de tratamiento adecuados para el manejo idóneo de la TBR.

De la misma forma se acudió a las bases: British Library Document Supply Centre, ProQuest, National Technical Information Service de Estados Unidos de América-NTIS, Institut de l'Information Scientifique et Technique, LAC RSS, CINARES, CINAR y Google Academics, para retomar la literatura gris con el ánimo de robustecer los resultados.

Los estudios que no se incluyeron trataban la TBO sin especificar la TBR dentro de su contenido, así como también TBR en niños, artritis infecciosa de rodilla de origen no bacilar, o estudios que incluyeran pacientes sin confirmación de TBR.

Variables

Las variables elegidas se presentan en la tabla de variables a continuación.

Tabla 1 Tabla de variables

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Edad	Tiempo de vida de los pacientes	Independiente Categórica	18,19,20,...	Años
Sexo	Diferenciación fisiológica entre hombres y mujeres	Independiente Categórica	Hombre Mujer	No aplica
Número de rodillas afectadas	Cantidad de rodillas afectadas en cada caso	Independiente Categórica	Derecha Izquierda	Lado
Medio de identificación de la carga bacilar	Tipo de prueba utilizada para la identificación de la carga bacilar	Independiente Categórica	Según tipo de prueba	No aplica
Tipo de tratamiento	Tratamiento utilizado en la TBR	Independiente Categórica	Farmacológico Quirúrgico	Tratamiento
Tratamiento farmacológico	Tratamiento utilizado en la TBR	Independiente Categórica	Biconjugado Triconjugado Tetraconjugado	Tratamiento
Tratamiento quirúrgico	Tratamiento quirúrgico empleado en la TBR	Independiente Categórica	Artrodesis Artroscopia Síntesis	Tratamiento

Fuentes de información

La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, BVS, Lilacs, Cochrane y EMBASE desde el año 2000 hasta el 2021, estableciendo los algoritmos de búsqueda con apoyo del asesor temático, exportando los resultados de la búsqueda a Mendeley® en donde se procedió a eliminar los artículos duplicados. La información inicialmente se pretendió complementar con las bases: British Library Document Supply Centre, ProQuest, National Technical Information Service de Estados Unidos de América-NTIS, Institut de l'Information Scientifique et Technique, LAC RSS, CINARES, CINAR y Google Academics.

Búsqueda de la evidencia en la literatura

Para la búsqueda de la información se utilizó el tipo de pregunta SPICE (1):

- S: El contexto del estudio: TBR.
- P: ¿Para quién?: Adultos.
- I: El fenómeno de estudio: Características clínicas.
- C: Comparación: Ayudas diagnosticas y tipos de tratamiento.
- E: Evaluación de los resultados: Efectividad de las ayudas diagnósticas y tipos de tratamiento.

A continuación, se presentan las estrategias de búsqueda.

Detalle de búsqueda PubMed:

- 1) Tuberculosis/
- 2) Osteoarticular/
- 3) Tuberculosis, Osteoarticular/
- 4) Osteoarthritis/
- 5) Knee/
- 6) Osteoarthritis, Knee
- 7) Arthroplasty/
- 8) Replacement/
- 9) Arthroplasty, Replacement, Knee/
- 10) (Tuberculosis, Osteoarticular AND Osteoarthritis, Knee AND Arthroplasty, Replacement, Knee).tw.
- 11) (Tuberculosis, Osteoarticular AND Osteoarthritis, Knee).tw.

12) (Tuberculosis, Osteoarticular AND Arthroplasty, Replacement, Knee AND treatment).tw.

13) Adults/

14) Diagnosis/

15) (Adults AND Tuberculosis, knee AND diagnosis).tw.

16) limit 15 to yr=2001-current

Detalle de búsqueda EMBASE

1) 'Tuberculosis, Osteoarticular': AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [2000-2021]/py

Detalle de búsqueda OVIDSp

1) Search: "Tuberculosis, Osteoarticular" "Osteoarthritis, Knee"

Detalle de búsqueda LILACS/BVS

1) to:(Tuberculosis, Osteoarticular) AND (instance:"regional") AND (fulltext:"1") AND type_of_study:("systematic_reviews" OR "guideline" OR "health_technology_assessment" OR "overview") AND la:("en" OR "es") AND year_cluster:("2021" OR "2020" OR "2019" OR "2018" OR "2017" OR "2016" OR "2015" OR "2014" OR "2013" OR "2012" OR "2011" OR "2010" OR "2009" OR "2008" OR "2007" OR "2006" OR "2005" OR "2005" OR "2003" OR "2002" OR "2001" OR "2000"))

Selección de la evidencia

A partir de la aplicación de cada estrategia de búsqueda en las diferentes bases, los artículos seleccionados fueron revisados tanto por el asesor temático, como por la investigadora principal, escogiendo inicialmente los estudios mediante el título y posteriormente con la lectura del abstract y finalmente por medio de la revisión completa del texto artículo, solucionando los desacuerdos en la elección mediante definición bipartita y en caso de no lograr el acuerdo se pedía opinión de un especialista de rodilla.

Carta del proceso de selección de los datos

La investigadora principal registro los estudios en una base de datos en Excel®, en donde se identificaban las variables de interés y el asesor temático aprobaba la posición de la investigadora principal y definía la pertinencia de cada uno de estos para cada estudio. Posteriormente se compararon los criterios de la investigadora y del asesor y finalmente entre los dos se definió la pertinencia de las variables encontradas, las cuales quedaron reflejadas en los resultados.

Elementos de los datos

De cada artículo, se sustrajo el tipo de estudio, área de aplicación, el concepto de la patología, la historia de la patología, las características fisiopatológicas de la enfermedad, las clínicas del adulto con TBR, las formas de diagnóstico de los casos, las formas de tratamiento, los resultados de los métodos diagnósticos y de tratamiento.

Valoración crítica de las fuentes de prueba individuales

Teniendo en cuenta que es escasa la literatura respecto de la TBR que abordaran el concepto de la patología, la historia de la patología, las características fisiopatológicas de la enfermedad, las clínicas del adulto con TBR, las formas de diagnóstico de los casos, las formas de tratamiento, los resultados de los métodos diagnósticos y de tratamiento; se acogieron diversos estudios, siendo evaluados mediante la escala STROBE y CONSORT.

Dada la incidencia de la patología, se acogerán estudios con calidad alta a moderada, definida la calidad alta como el estudio con un cumplimiento superior al 80% y calidad moderada con un cumplimiento superior al 50%. Los estudios que generen un porcentaje que oriente calidad baja en su contenido (inferior al 50%) serán descartados.

Síntesis de los resultados

Los resultados se presentan mediante subtemas a partir del concepto e historia de la TBR, luego incluyendo aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, respuesta inmunológica frente al proceso infeccioso, métodos de diagnóstico y formas de tratamiento para la TBR en adultos. Para lograr esta presentación inicialmente se agruparon por tipo de estudio en la carta del proceso de selección de los datos, para luego efectuar un conjunto de estudios de acuerdo con cada subtema.

A pesar de tratarse de un estudio cualitativo, los resultados cuantitativos también se tuvieron en cuenta a partir de los hallazgos de estudios con medidas de efecto tales como el Riesgo Relativo o la Razón de Odds, medidas de asociación paramétricas y no paramétricas tales como T de

Student, Chi cuadrado, etc, que fueran estadísticamente significativas de acuerdo con lo planteado en cada estudio.

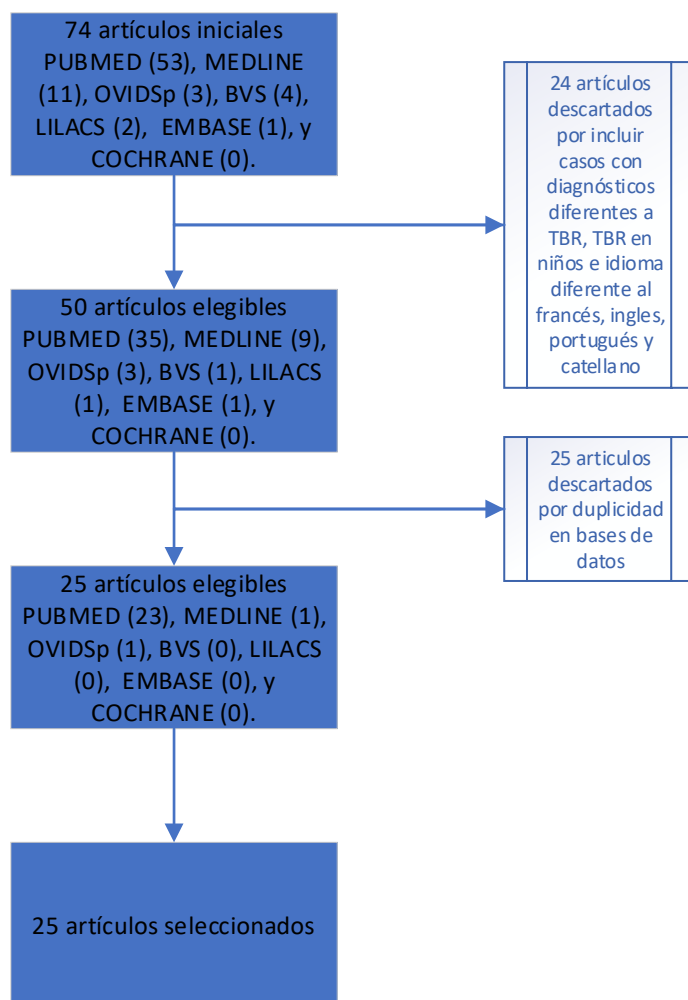
Control de sesgos

El control de sesgos de publicación para los ensayos clínicos se efectuó mediante la verificación del registro del ensayo; de los cuales, en uno de los siete ensayos no fue posible obtener el registro. De los estudios descriptivos se cuenta con el acceso a la información de la base de datos de cada estudio. En cuanto a las revisiones narrativas no es posible demostrar que se haya presentado control en los sesgos de la información

Selección de los estudios

A continuación, se presenta el flujograma de selección de los estudios incluidos.

Figura 1 Selección de los estudios



Características de los estudios y resultados individuales de la evidencia

Los estudios elegidos corresponden a 25 artículos publicados entre los años 2000 al 2021; siendo 10 revisiones sistemáticas, un estudio mixto, siete ensayos clínicos controlados y siete descriptivos que tratan adultos con TBR y abordan el concepto de la patología, la historia de la patología, las características fisiopatológicas de la enfermedad, las clínicas del adulto con TBR, las formas de diagnóstico de los casos, las formas de tratamiento, los resultados de los métodos diagnósticos y de tratamiento (Anexo 1)

Valoración crítica de la evidencia

La valoración crítica de la evidencia se presenta en el anexo 2.

Síntesis de los resultados

Concepto

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa crónica causada por *Mycobacterium tuberculosis* que afecta órganos o tejidos, más frecuente la forma pulmonar (39).

Afecta de igual forma a otros órganos denominándose así tuberculosis extrapulmonar, que puede incluir diversas manifestaciones, donde el pronóstico y tiempo de enfermedad, y se puede encontrar desde una infección en evolución lenta hasta una reactivación focal o diseminación y compromiso de múltiples órganos, lo que hace difícil su diagnóstico También puede presentarse

diseminación hematológica del bacilo, lo que se llama complicación de la TB primaria y puede ocurrir años después como una reactivación endógena de una tuberculosis latente o como consecuencia de una reinfección exógena (39).

la presencia de TB en el sistema esquelético es muestra de un deficiente estado inmune del individuo, por lo que se puede encontrar en casos de inmunodeficiencia, embarazos muy seguidos, en el envejecimiento, diabetes y/ en fiebre exantemática (32).

Epidemiología

El período de incubación es indefinido y depende de diversos factores. Se ha estimado que entre 2 y 10 semanas aparece una lesión primaria demostrable o una reacción tuberculina significativa. En algunos casos la infección puede permanecer latente toda la vida. La probabilidad de desarrollar TBC puede variar ampliamente y tardar varios años después de la infección. Alrededor del 10 % de los infectados desarrollará la enfermedad en alguna época de su vida. Factores de riesgo como la edad, estado nutricional e inmunológico, contribuyen al desarrollo de la enfermedad (40).

El periodo de transmisión dura mientras la persona expulse bacilos tuberculosos viables; algunos enfermos no tratados o tratados de manera inadecuada, pueden ser bacilíferos intermitentes durante años (29). El grado de transmisibilidad depende del número de bacilos y su virulencia, de la calidad de la ventilación e iluminación natural que se tenga en el entorno del enfermo, de las medidas de higiene respiratoria que se mantengan (12). La quimioterapia antimicrobiana eficaz suele eliminar la transmisibilidad en el término de pocas semanas, cuando menos en el entorno casero. Los niños con tuberculosis primaria por lo común no son infectantes (40).

El riesgo de infección y el desarrollo posterior de la enfermedad dependen de factores asociados con el bacilo (viabilidad, transmisibilidad y virulencia), el huésped (estado inmune, susceptibilidad genética, duración e intensidad de la exposición) y de la interacción bacilo-huésped (lugar de afectación, gravedad de la enfermedad). Por lo tanto, se pueden señalar como factores de riesgo los siguientes (40):

- a) Presencia de casos de tuberculosis pulmonar no diagnosticados o no tratados.
- b) Condiciones de hacinamiento.
- c) Desnutrición, inmunocompromiso de cualquier etiología (infección por VIH, uso de medicamentos inmunosupresores), diabetes, cáncer, insuficiencia renal crónica, silicosis, alcoholismo y drogadicción.

La Organización Mundial de la Salud-OMS, refiere que un tercio de la población a nivel mundial, está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*, y estimó una incidencia de 9,6 millones de casos y una mortalidad de 1,5 millones de personas (41).

Para el año 2012, 8,6 millones de personas presentaban TBC, ocasionando la muerte a 1,3 millón en este año. Más del 95% de las muertes por TBC ocurrieron en países con medianos y bajos ingresos. La tuberculosis multifarmacorresistente-TBC-MDR, se presenta en casi todos los países

en los que se han efectuado estudios, aunque la tasa de mortalidad por TBC disminuyó un 45% entre 1990 y 2012 (41). En 2012, 450.000 personas contrajeron TBC-MDR y 170.000 fallecieron por esta causa.

La OMS, reportó un aumento de la prevalencia de la TBC en dos millones de casos para el 2014, comparada con el año 2012, siendo de 9,6 millones de casos a nivel mundial, correspondiendo esto a una incidencia de 133 casos por 100.000 habitantes (41). Para el año 2015, la OMS dio a conocer que 10.4 millones de personas enfermaron de TBC, a nivel mundial (38).

El 10 % de los infectados por *Mycobacterium tuberculosis*, desarrolla la enfermedad en algún momento de su vida, la mitad de ellos durante los 18 primeros meses después de la infección inicial y, el otro 5 %, en algún momento posterior de su vida (42).

En nuestro país, la TBC continúa siendo un serio problema de salud pública, siendo reportada una incidencia de 12.918 casos, y correspondiendo en un 81 % a TBC pulmonar y, el 19 % restante, a TBC extrapulmonar (43).

Colombia es zona endémica para la TBC, siendo esto una enfermedad de interés en salud pública. Según la OMS-OPS, en el año 2013, se reportó una tasa de mortalidad por TBC de 2,13%, siendo una relevante carga para el sistema de salud del país (44). En el año 2015, se reportó una incidencia de 24.2 casos por 100,000 habitantes; 12,978 casos reportados de los cuales el 90.2% corresponden a la prevalencia. Los departamentos con mayor incidencia fueron Amazonas y Chocó con 72.1 y 45.4 casos por cada 100,000 habitantes, respectivamente (45).

De igual forma que en otros países en desarrollo, la incidencia de TBC es alta (46). Una de las barreras para el diagnóstico de la TBC, es la de no contar con laboratorios sofisticados y la presencia de estos dependen del nivel de complejidad en la atención. En este aspecto el 73,9% de los casos fueron confirmados por laboratorio, lo cual indica que se requiere de mejores recursos para mejorar la rápida detección e inicio del tratamiento en los primeros niveles de atención (45).

Otros de los factores que favorecen la incidencia y prevalencia de la TBC en nuestro país, se relacionan con las fallas en los programas de control, y con las condiciones precarias de vida de la población con mayor frecuencia de afectación, sumado esto a los conocimientos y significados erróneos sobre la enfermedad (47,48). Cabe destacar que dichos conocimientos, se relacionan con procesos sociales, geográficos y culturales (49).

Diversos estudios han identificado la importancia de conocer los significados y conocimientos en relación con la TBC, una vez que estos, bien orientados, pueden contribuir en el control de la enfermedad (24), he aquí parte de la importancia de conocer los aspectos relacionados con la mortalidad en esta patología.

Un estado de la TBC es la denominada latencia o infección latente de tuberculosis-LTBI. En este sentido, el *Mycobacterium tuberculosis* es un patógeno que ha evolucionado concomitantemente con los seres humanos desde hace milenios, desarrollando mecanismos adaptatorios que han permitido su supervivencia a la respuesta inmune, permitiendo su intervención y ataque al sistema inmune, el cual ha sido difícil de establecer y tratar (39).

A pesar de lo anterior, el sistema inmune ha generado un mecanismo de defensa, obligando a los bacilos a permanecer en un estado adaptativo denominado latente, en el cual la patología permanece inactiva y su impacto disminuye (39). Sin embargo, esta respuesta inmunológica, presenta un continuo desafío, dado que se convirtió en la principal causa de muerte de los pacientes seropositivos coinfectados (50).

La infección latente de tuberculosis-LTBI, presenta una alta prevalencia en países de medianos y bajos ingresos, siendo esta originada por factores sociales de salud, tales como el hacinamiento, y las barreras para el control de la propagación de la TBC (51). Un ejemplo claro de esto, es la incidencia encontrada en una prisión en la ciudad de Medellín, en la cual se encontró desde un 39,1 hasta un 55,8% de LTBI (22).

De las personas con tuberculosis en el mundo, entre el 1% y 3% tienen afectación del sistema esquelético (32), siendo la tuberculosis vertebral la más frecuente, llegando a ser el 50% del total de los casos en el sistema óseo, encontrándose en orden: la columna vertebral, cadera, rodilla, pie, codo, mano, hombro, vainas bursales y otros sitios (32). Casi siempre es de tipo monoarticular, o localizada en un segmento vertebral (52).

Como resultado de tratamiento con fármacos esteroidales, inmunosupresores, antiartríticos, enfermedades sistémicas tales como artritis reumatoide, diabetes, inmunocompromiso y vejez, la TB osteoarticular ha ido en aumento (33,53,54).

Frecuentemente el diagnóstico es tardío dado que se realiza cuando se detecta un importante daño óseo y clínicamente ha cursado con artritis séptica de la rodilla (55). Cuando el diagnóstico es tardío, se considera artritis tuberculosa avanzada caracterizada por destrucción de las superficies articulares, disminución marcada del espacio articular, luxación o subluxación y movilidad reducida (33).

En estos casos y en situaciones previas al daño articular catastrófico, es necesaria la artrodesis o artroplastia, las cuales mejoran el dolor y recuperan la estabilidad, pero según el deterioro de la rodilla se conserva incomodidad y restricción de la movilidad articular. También se presenta una elevada tasa de no unión, y si el paciente se encuentra en etapa productiva, la actividad laboral puede verse afectada con sus consecuencias económicas y sociofamiliares (56,57).

Son diversos los casos de éxito de la artroplastia en TB de rodilla (15,16,58), pero aún no hay consenso sobre el tiempo prudente libre de enfermedad para efectuar la artroplastia, y se presenta una tendencia a que este periodo sea de 10 años (32), ya que se ha demostrado ineffectividad del reemplazo en tiempos cortos libres de enfermedad (17,59), siendo considerado también el riesgo de reactivación de la infección y rechazo de la prótesis (60).

Fisiopatología

Es necesario referir inicialmente la infección primaria, la cual generalmente comienza con la inhalación de esputo con presencia de bacilos en forma de aerosol, por lo que el parénquima pulmonar es el foco primario. Sin embargo, también se documentan focos en piel, amígdala,

placenta y tracto digestivo, debido a que por la acción fagocitaria las micobacterias que sobreviven a la fagocitosis macrofágica rompen el macrófago y por vía hematógena inician su diseminación, quedando por acción inmunológica latentes o activas (61).

La respuesta a la acción del bacilo se enmarca dentro de un proceso crónico inflamatorio granulomatoso, conteniendo bacilos retenidos en dichos granulomas que logran su contención y evitan su proliferación, por lo que la respuesta es de tipo inmunológica celular y humoral enfocada en la destrucción bacilar y antigénica bacteriana (62), pero se puede presentar una respuesta inflamatoria inadecuada, y como resultado un daño tisular necrótico y cavitacional, alterando la modulación inmunitaria y homeostasis del metabolismo sistémico y celular, provocando el estadio activo o latente, favoreciendo la resistencia bacteriana e infección en huéspedes potenciales susceptibles (63,64).

Como se mencionó anteriormente, la lesión tuberculosa osteoarticular se genera a partir de la diseminación hematógena de un foco infectado activo o inactivo, aparente o latente, generalmente de los pulmones u otro sitio mediante las vías vasculares o el plexo de venas de Batson ingresando al espacio articular por los vasos subsinoviales, o a través de las lesiones epifisarias (frecuentes en los adultos) o metafisarias (frecuentes en los niños), las cuales se erosionan hacia el espacio articular. El daño cartilaginoso articular se inicia desde la periferia. Sin embargo, las superficies de carga se conservan algunos meses, proporcionando una buena recuperación funcional con un tratamiento eficaz en pacientes con enfermedad temprana (32).

Se ha comprobado que los bacilos son transmitidos por vía hematógena mediante isótopos radiactivos e imágenes de resonancia magnética, encontrando que en estos pacientes al 40% presentan compromiso tuberculoso de vísceras, ganglios linfáticos u otras partes del sistema esquelético (32).

La infección puede iniciarse en la membrana sinovial o en el hueso y consecuentemente una infecta a la otra, siendo en los niños en la metáfisis y en los adultos a nivel epifisario, en donde se presenta destrucción local y desmineralización, y en metacarpianos, metatarsianos, falanges, tibia y cúbito, se puede producir tejido óseo reactivo debajo del periostio que rodea las áreas lesionadas (32).

En la región subcondral, el cartílago pierde su capacidad nutricia y adhesión, quedando libre en la cavidad articular en ocasiones, por lo que el daño en los niños provoca acortamiento o angulación de la extremidad (32).

Cuando la infección comienza como una sinovitis tuberculosa, el curso suele ser lento, en el que inicialmente la membrana sinovial se inflama y congestiona provocando un derrame. El tejido sinovial granulado se extiende provocando erosiones marginales y/o en la superficie articular. Según la cronicidad de la patología se pueden presentar descamación o láminas sueltas de cartílago necrótico y acumulaciones de material fibrinoso en el líquido sinovial, lo cual forma los cuerpos de arroz evidentes en las articulaciones sinoviales, vainas tendinosas y bolsas, y la necrosis del hueso subcondral por el crecimiento interno del tejido de granulación tuberculosa produce lesiones en ambos lados de la articulación (32).

Cuando las micobacterias son fagocitadas, los productos lipídicos transforman las células mononucleares que median la respuesta inmunológica inicial en células epiteloideas, que probablemente terminan formando las células gigantes de Langhans, las cuales están presentes en casos de necrosis del tejido por su función de digestión de los detritus de la necrosis (32).

En el área de la lesión los linfocitos rodean la lesión y junto con células reactivas de los tejidos reticuloendoteliales forman el nódulo que se identifica como tubérculo en cuyo interior frente al no inicio de tratamiento se inicia la caseación de este por fracción proteica bacilar, el cual puede ablandarse formando un tubérculo blando. En el sistema óseo el producto de la licuefacción genera un exudado conformado por suero, leucocitos, material caseoso, restos óseos y bacilos tuberculosos, que penetra en el periostio y los ligamentos, y migra o gravita en varias direcciones, siguiendo los planos fasciales y las vainas de los vasos y los nervios cuya temperatura es menor a los abscesos piógenos comunes por lo que se denomina absceso frío, el cual puede llegar a exteriorizarse a través de una fístula o úlcera (32).

El tubérculo puede resolverse completamente o quedar curado con deformidad residual y pérdida de función osteoarticular, puede estar calcificado, puede continuar la lesión granulofibromatosa, o continuar la infección por vecindad o diseminarse (32).

Los cambios óseos en la infección inician con hiperemia y osteoporosis severa, posterior ablandamiento óseo que resulta en compresión, colapso o deformación, ocasionalmente necrosis ósea secundaria a infarto isquémico óseo segmentario, y secuestro óseo con apariencia de arena gruesa. Por su parte el cartílago sufre degeneración y también puede separarse del hueso (32).

Respuesta inmunológica

Una vez que la micobacteria es fagocitada por los macrófagos alveolares, los interferones y citoquinas median la defensa innata, y se elevan los receptores de células T y los antígenos de leucocitos humanos (HLA). Cuando las micobacterias que sobreviven a la acción macrofágica fagocitaria ingresan en los ganglios linfáticos se desencadena la fase de inmunidad protectora mediada por linfocitos CD4+, linfocitos citotóxicos CD8+ y células B que producen los anticuerpos. Por la vía inmunitaria inicial las citoquinas captan macrófagos, que producen a su vez citoquinas adicionales formando granulomas (Ghon's Focus), y se inicia la reacción al derivado proteico purificado (PPD) (65). este tipo de inmunidad localiza y contiene las micobacterias en focos inactivos, pudiendo permanecer latentes toda la vida del huésped, por lo que la inmunosupresión inhabilita la respuesta inmunitaria y favorece la reactivación de la capacidad infectiva de la micobacteria (32).

Métodos de diagnóstico de TBR

Inicialmente en el diagnóstico de TB se puede utilizar la prueba de sensibilidad cutánea al derivado proteico purificado de Seibert (PPD-S) o TST, que contiene más de 200 antígenos compartidos por micobacterias distintas de *Mycobacterium tuberculosis* incluidas la cepa de *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin (BCG) (66). Esta prueba puede ser útil en países donde no es común la infección natural en edades tempranas y no se presenta vacunación extendida, con 5 unidades de tuberculina, se puede encontrar una reacción positiva de más de 10 mm de induración a las 48 h en 50 a 90% de los individuos infectados con *M. tuberculosis*. Pero presenta un falso negativo en casos de inmunocompromiso, malnutrición e infección por VIH entre 15% y 20%, así como personas con inmunización con BCG u otras micobacterias (65), así como también con niños pequeños (67), y durante el inicio de la infección (66).

Adicionalmente a la visualización microscópica que implica muestras en secreción, otro mecanismo para el diagnóstico temprano se fundamenta en pruebas de detección en sangre dadas las respuestas inmunológicas frente a *M. tuberculosis*, las cuales generan biomarcadores transcripcionales de ARNm (68), que no están presentes en otras condiciones (35,69,70). Sin embargo, la heterogeneidad poblacional es un elemento en contra (71), así como también aspectos genéticos, ambientales y técnicos (69,72–74). Infortunadamente este tipo de biomarcadores aun no son específicos para TB de rodilla, pero si para TB activa y latente (11,14,68).

De igual forma está siendo utilizado actualmente pruebas de inmunodiagnóstico in vitro a partir de la respuesta inmunitaria celular, gracias a la detección de interferón-gamma (IFN- γ) liberado por células T estimulados por antígenos específicos de *M. tuberculosis* (14,66).

Los dos antígenos más utilizados son la proteína antigénica secretada (ESAT-6), y la proteína 10 kD codificada en la región de diferencia 1 (RD1) resultante del filtrado del cultivo (CFP10) presente en *M. tuberculosis* (75). También se cuenta con las pruebas QFT-G que incluyen un tercer antígeno y utilizan la inmunoabsorción de las enzimas para detectar el IFN- γ (76,77), así como también, con la prueba T-SPOT.TB que detecta las células T productoras de IFN- γ aisladas con ESAT6 y CFP-10 utilizando el ligando enzimático, y la prueba QuantiFERON-TB Gold In-Tube contiene el péptido 38e55 de Rv2654c. Sin embargo, estas pruebas de igual forma que con la TST, presentan negatividad durante la ventana inmunológica (66,78).

También se cuenta con pruebas marcadoras de antígenos IgA e IgG específicos tales como IgG anti-LAM, IgA anti-Tpx, anti-B (10), dado que los anticuerpos IgA se producen en la mucosa y el anticuerpo IgG en mucosa y de forma sistémica, por lo que su información aparte de los efectos protectores y proinflamatorios se constituyen en vigías del proceso tuberculoso junto con el IgM (14,79).

La identificación de anticuerpos con potencial diagnóstico generalmente requiere el conocimiento del antígeno y diferenciar el antígeno del paciente no infectado/latente, del paciente con TB infecciosa/activa, para lo cual se está estudiando también ligandos de IgG enriquecidos con información codificada de ADN y un análisis basado en FACS de alto rendimiento para descubrir sustitutos de epítomos mediante citometrias de flujo de alto rendimiento (80). Infortunadamente con estos sucede lo mismo que con las pruebas de IFN- γ y biomarcadores transcripcionales de ARNm, no son específicos para TBC de rodilla.

De la misma forma se está utilizando expresión génica mediante genes tales como: factor mediador de la exportación nuclear-NEFM, regulador de la espermatogénesis-ASUN, polipéptido 29 DEAH(Asp-Glu-Ala-His)-DHX2, proteína tirosina fosfatasa receptor C (TPRC o CD45), quimiocina C-X-C ligando 10- CXCL10, ATPasa clase V tipo 10A-TP10A, TLR6, CD45RA, CD27, CCR7, y matrices de exones Affymetrix que identifican los genes S100P, HBD, PIGC, CHRM2 y ACOT7 entre otros, los cuales permiten diferenciar la TB activa de la latente (11,12,81).

Las anteriores pruebas en sangre se pueden constituir con el tiempo en herramientas predictivas tempranas en TB de rodilla. Sin embargo, se encuentran en fase de estudio.

El diagnóstico de TB en rodilla se debe establecer frente a una elevada sospecha teniendo en cuenta las características clínicas observadas. En este sentido, las imágenes diagnostican fortalecen la sospecha, y la confirmación se da mediante ayudas histopatológicas y microbiológicas. En los casos de TB en rodilla la biopsia sinovial presenta un rendimiento superior al 90% (65), mientras que un frotis de líquido sinovial es positivo entre un 20% y un 40%. El cultivo es una de las alternativas mas utilizadas para confirmar, pero su barrera es el tiempo para determinar la presencia del bacilo, y puede producir un resultado positivo hasta en un 80% (65).

Clínicamente los síntomas presentes en la TB osteoarticular pueden ser de inicio insidioso, presentación en una sola articulación o en un hueso único, febrícula, pérdida de peso, debilidad, taquicardia, anorexia, sudoración nocturna, anemia, espasmo muscular que al ceder provoca dolor nocturno junto con llanto nocturno, limitación dolorosa del movimiento si es articular, desgaste muscular, aumento del tamaño de los ganglios linfáticos regionales, protector es severo (32). El dolor local, edema y limitación del movimiento articular pueden preceder a los cambios radiológicos perceptibles entre 4 y 8 semanas, siendo localizado en la articulación, sin que esto no implique ser referido (82).

En la fase inicial de la enfermedad tradicionalmente el diagnóstico de la TB se basó únicamente en la prueba cutánea de tuberculina (TST). Otra forma es la visualización microscópica del bacilo en una muestra de esputo o secreción gástrica. Sin embargo, en rodilla están pueden ser observadas en fases de la enfermedad muy avanzada en fases de caseación, tubérculo blando y absceso frio (32).

El diagnóstico se puede realizar con certeza por medio de exámenes clínicos y radiológicos. Pero ocasionalmente se requiere técnicas invasivas, por lo que se debe incluir en el diagnóstico diferencial de la artritis monoarticular crónica o subaguda, el absceso crónico, el drenaje del seno y la osteomielitis crónica (82).

Al respecto de pruebas invasivas una adecuada herramienta son las biopsias de márgenes de úlceras tuberculosas, hueso, sinovio, granulaciones y ganglios linfáticos o márgenes de úlceras tuberculosas, ya que permiten observar tubérculos de forma directa. Siendo también útiles para detectar células de Langhans o epitelioides rodeadas por linfocitos, incluso sin necrosis central, que se constituyen en evidencia histológica (32).

De la misma forma para el frotis y examen de cultivo para bacilos ácido-rápidos, se puede utilizar aspirado del líquido sinovial, cuyo recuento de leucocitos (superior a 20.000 mm³), concentración de glucosa disminuida y mucina deficiente, fortalecen la definición de la infección,

adicionalmente es útil para las sondas de ácido nucleico y reacción en cadena de la polimerasa (32).

Con respecto a la rodilla, en esta se presenta frecuentemente como enfermedad sinovial, evolucionando con el tiempo a enfermedad ósea (32), con presencia de dolor crónico, rigidez hasta en un 10% de los pacientes, y edema hasta en un 20% (65), limitación del movimiento, presencia de calor local, desgaste muscular, hipertrofia sinovial y derrame sinovial, espasmo muscular, deformidad secundaria por flexión, lisis del cartílago articular, y disminución del espacio articular. Posteriormente se observa flexión de la rodilla, subluxación posterior de la tibia y rotación externa de la pierna (61).

La biopsia sinovial es útil para esclarecer el diagnóstico. Frente a monoartritis inflamatoria crónica con líquido sinovial y estudios microbiológicos no conducentes, es indicación absoluta. De la misma forma cualquier artropatía inflamatoria sin respuesta a instilaciones de glucocorticoides intraarticulares, o incluso en casos de poli u oligoartritis también lo es (61).

Los cultivos con detección de crecimiento radiométrico, y la identificación de aislamiento por sondas de ácido nucleico o cromatografía líquida de alta presión de ácidos micólicos han reducido el tiempo requerido para la identificación de la especie entre dos a tres semanas (49).

Las pruebas basadas en PCR presentan contradicciones en cuanto a la sensibilidad y especificidad (83,84).

Desde la perspectiva radiológica la tríada de Phemister es típica en la artritis tuberculosa definida por osteoporosis yuxtaarticular, erosiones óseas periféricas y estrechamiento gradual del espacio articular, siendo esto último lo que la diferencia de la artritis piogénica y la artritis reumatoidea (82,85,86).

En la TB articular las imágenes radiológicas demuestran inflamación de los tejidos blandos, disminución del espacio cartilaginoso, irregularidad de la superficie cartilaginosa, áreas de lisis epifisiaria, e incluso la presencia del absceso frío (61). La tomografía axial computarizada puede evidenciar formación de tejido purulento circundante a la lesión, área de baja densidad, hiperplasia sinovial, y destrucción articular (17).

Tratamiento para TBR

El tratamiento farmacológico depende del avance de la infección, de la presencia de complicaciones, de la detección temprana, condición general del paciente, edad, estado inmunitario, hábitos, condiciones socioeconómicas y grado de escolaridad, así como también de la cepa infectante y sensibilidad (49).

Dada la facilidad bacilar para generar resistencia a la monoterapia, el tratamiento requiere de varios quimioterápicos, ya que dificultan la generación de resistencia bacilar y teniendo en cuenta la diferencia en el patrón de crecimiento en un solo foco tuberculoso, no se ejerce la acción bactericida en todos los bacilos. Algunos proliferan intermitente o lentamente en lesiones sólidas, cerradas y caseosas que son difíciles de acceder por el fármaco. Otra dificultad presente

es la cohabitación bacilar al interior de los macrófagos, así como otros bacilos que pueden reactivarse cuando la acción inmunológica disminuye (61).

Por estas razones los antibióticos utilizados en la terapia conjunta presentan diferentes niveles de acción, pueden coadyuvar la acción de otros fármacos aumentando su eficacia (61).

Los fármacos de primera línea incluyen bactericidas como la rifampicina, isoniazida, pirazinamida, y estreptomycin, adicional al etambutol, cuya acción es bacteriostática, con efecto esterilizador en el área tuberculosa y baja resistencia bacilar. Los fármacos con actividad eficaz frente a crecimiento bacilar rápido son la estreptomycin, rifampicina e isoniazida. La rifampicina también es efectiva en crecimiento bacilar lento o intermitente, mientras que la pirazinamida es efectiva en bacilos intracelulares y potencia la acción de los demás, de igual forma que la isoniazida. Por lo tanto, la isoniazida y rifampicina son de elección frente a recaídas y cualquier combinación (61).

Los fármacos de segunda línea incluyen fluoroquinolonas tales como ofloxacina, levofloxacina, esparfloxacina, kanamicina, amikacina, capreomicina, etanolamina, cicloserina, clofazimina, amitiozona, tiacetazona (la cual presenta una elevada toxicidad, pero con uso en dosis tolerables) y amoxicilina / ácido clavulónico, útiles en casos en los que no es posible utilizar la primera línea o frente a infección por micobacterianas atípicas, pero con mayor toxicidad y menos efectividad (61).

El esquema básico de tratamiento consiste en proporcionar acción bactericida los dos primeros meses de tratamiento, seguido de una fase esterilizante durante cuatro a ocho meses posteriores (49,87). Sin embargo, por la resistencia encontrada el tratamiento a nivel mundial comprende los cinco fármacos mencionados en la primera línea los dos primeros meses (29), continuando con rifampicina e isoniazida durante cuatro a ocho meses posteriormente (87), siendo útil pirazinamida, rifampicina e isoniazida los dos primeros meses continuando durante cuatro meses con rifampicina e isoniazida, o rifampicina, etambutol e isoniazida los dos primeros meses y rifampicina e isoniazida por siete meses posteriormente en áreas geográficas con baja resistencia a los fármacos (61).

En cuanto a la TB osteoarticular se refiere, se ha documentado una baja resistencia inicial, dado que la población bacilar no es muy numerosa (10^5 - 10^6), adicional al hecho de no presentarse demasiadas lesiones caseosas cerradas (88).

No se ha determinado un consenso sobre el tiempo óptimo de quimioterapia en TB osteoarticular, siendo referido nueve meses en varios estudios, así como también no aprobación para utilizar tratamientos cortos, considerado un tiempo mínimo de doce meses en niños y un margen de dosis de estreptomycin 15 mg/kg/día, máximo 1 g/día; pirazinamida 15–30 mg/kg/día, máximo 2 g/día; rifampicina 10 mg/kg/día, máximo 600 mg/día, isoniazida 5 mg/kg/día, máximo 300 mg/día, y etambutol 15 a 25 mg/kg/día (88–90).

De igual forma que con el tratamiento convencional para TB pulmonar, el seguimiento al tratamiento es indispensable. Sin embargo, por tratarse de TB osteoarticular el control se centra en aspectos clínicos e imagenológicos (32), por lo que el seguimiento a la adherencia al tratamiento puede ser efectivo, pero las pruebas diagnósticas son las que definen el éxito (61).

De la misma forma el seguimiento a la función hepática es crucial por la presentación de hepatitis inducida por fármacos, dado que al presentarle elevación de hasta cinco o seis veces del aspartato aminotransferasa obliga a supresión del tratamiento hasta lograr la concentración enzimática ideal. En este sentido es adecuado suprimir la ingesta de alcohol, evitar antiinflamatorios no esteroideos (61).

Las contraindicaciones habituales se centran frente a hepatopatías activas que no permiten el uso de rifampicina e isoniazida. PAS y estreptomycinina están contraindicados en el embarazo. La pirazinamida eleva el ácido úrico en sangre provocando ataques de gota. La rifampicina varía el tono de la orina y otras secreciones (61).

Tratamiento quirúrgico

Generalmente la TB osteoarticular con poca afectación en hueso responde al tratamiento conjugado de forma adecuada, y se presenta una tasa de éxito entre el 90% y 98% en casos con tratamiento y adherencia óptima (88).

Los derrames articulares palpables y de volumen considerable se drenan mediante aspiración y posteriormente se instilan con 1 gr de estreptomycinina sola o combinada con 300 mg de isoniazida inyectable en cada aspiración, la cual no es necesaria si se ha realizado instilación parenteral (91). En caso en los que el drenaje de un absceso sea fallido, se debe realizar abierto exceptuando en vértebras enfermas y solo en determinadas condiciones según su ubicación en la columna vertebral. Generalmente las úlceras y senos se curan dentro entre seis y 12 semanas frente a tratamiento farmacológico sistémico.(61) Al respecto, una proporción inferior al 1% de los senos requieren un tratamiento más prolongado y la escisión del tracto sinusal, con o sin desbridamiento. Sin embargo, la ramificación sinusal es más amplia de lo observable, por lo que la extirpación quirúrgica completa, no es adecuada.

Adicionalmente y gracias a los beneficios de los antibióticos, la intervención quirúrgica en casos de Tb osteoarticular es extraordinaria y necesaria cuando lo amerita, enfocada básicamente a prevención y corrección de deformidades, y mejora en la función articular (32,92–94).

Se debe considerar que la intervención quirúrgica no reemplaza de ninguna forma el tratamiento conjugado, por lo que el tratamiento conservador antecede al quirúrgico y es preciso en casos de tuberculosis sinovial específica, artritis de bajo grado o temprana de cualquier articulación, e incluso artritis avanzada (Etapa III o IV) (32).

Como se mencionó la intervención quirúrgica requiere de indicaciones muy precisas (32), por lo que se puede indicar intervención diagnóstica en casos de biopsia sinovial o lesional. Frente a una pobre respuesta farmacológica puede ser necesaria una sinovectomía subtotal mas desbridamiento articular. También pueden ser necesarios lavados quirúrgicos o drenajes mediante artroscopia (61).

El desbridamiento se requiere solo en casos de daño óseo periarticular extenso. El absceso frío puede requerir aspiraciones repetidas o drenajes (61).

Es necesario que se logre de forma previa al procedimiento quirúrgico estabilizar el estado general del paciente y cubrimiento quimioterápico entre una a cuatro semanas (61), antes del desarrollo de resistencia al medicamento (32), y frente a cualquier indicación quirúrgica (61).

Se deben restringir las intervenciones a las articulaciones con destrucción severa del cartílago, abscesos grandes, deformidad de la articulación, resistencia múltiple a los medicamentos o micobacterias atípicas, la sinovectomía parcial y otros procedimientos quirúrgicos, dada la vulnerabilidad que estos casos otorga (61).

En la fase de artritis tuberculosa, se forma anquilosis fibrosa si no hay presencia de abscesos, pero cuando los hay puede generarse una anquilosis ósea, por lo que el pronóstico depende de la etapa de la enfermedad requiriendo de tratamiento frente a complicaciones o corrección de deformidades (93).

La cirugía correctiva es necesaria en casos de estructuras articulares desorganizadas, deformidades residuales, inestabilidad, y subluxaciones, implicando osteotomía, desbridamiento, escisión del foco óseo yuxtarticular, y ferulización. En algunos casos es obligada la artroplastia (61).

Diversos estudios demuestran la efectividad de la artrodesis en rodillas estables e indoloras con TB en casos de infección, tumor periarticular, artritis séptica, o artroplastia fallida, con pérdida ósea mínima y superficies esponjosas amplias con tejido óseo cortical adecuado que facilite una buena posición y compresión ósea. Esto favorece una fusión adecuada entre un 80% y un 98% de los casos (95–97). Al respecto se mencionan fijaciones externas uniplanares, biplanares con pasadores transfixiantes, biplanares con medias clavijas, marcos circulares, y fijaciones internas con placa anterior, placas dobles, clavos de bloqueo anterógrado, técnicas combinadas, clavos intramedulares con fijación de placa, y clavos intramedulares modulares (56).

Por su parte la osteotomía yuxtaarticular (corrige la deformidad), la liberación de tejidos blandos, la sinovectomía y el desbridamiento favorecen la movilidad y estabilidad articular. En casos de tratamiento efectivo y amenaza la articulación por el foco óseo yuxtaarticular, es necesario practicar una escisión del foco (32).

En casos de sinovitis tuberculosa y artritis temprana con respuesta farmacológica inadecuada, se debe realizar desbridamiento articular y sinovectomía subtotal. Los desbridamientos deben alcanzar únicamente al área sinovial infectada, áreas con secreción, cavitaciones purulentas y senos. Frente a lesión persistente y duda diagnóstica se debe realizar cirugía (32).

En el periodo postquirúrgico se conservan los arcos de movilidad funcional articular mediante movimientos repetitivos activos y asistidos. En la TB en rodilla la posición funcional se obtiene a través de desbridamiento operativo y uso de férula durante tres a seis meses (32).

Cuando se presenta una curación optima, el rango de movimiento es indoloro en una posición inaceptable. Si se requiere se puede realizar una osteotomía yuxtaarticular para mejorar el arco funcional. La osteotomía es útil también para corregir la deformidad el varo o valgo (32).

Las articulaciones deben estar apoyadas funcionalmente a través de férulas extraíbles, ya que se puede presentar anquilosis espontánea frente a la inmovilización. Se debe mantener los arcos

funcionales de la articulación afectada realizando ejercicios activos, protegidos, asistidos de forma intermitente, entre una y dos horas por semana durante la cobertura con el tratamiento conjugado (61).

Mantener los ejes articulares mediante tracción ayuda a corregir la deformidad y favorece el descanso de la parte afectada. Por su parte, la deambulaci3n debe ser gradual apoyada con aparatologí3a alrededor de tres meses una vez iniciado el tratamiento farmacol3gico y con evidencia de curaci3n en curso, por lo que se presenta disminuci3n gradual del dolor, favoreciendo la inclusi3n de carga y aumento gradual de la actividad articular, lo cual se debe llevar progresivamente hasta los límites de la incomodidad, siendo interrumpida la aparatologí3a de forma gradual a la respuesta en el transcurso aproximado de dos ańos (61).

Discusi3n

La presente revisi3n permiti3 conocer las característ3cas clínicas, diagn3stico y tratamiento reciente de la TBR.

La TBR es una forma de TB no muy frecuente, con presentaci3n habitual de afectaci3n monoarticular (17), lo cual permite ser confundida con monoartritis infecciosa y desviar la atenci3n y el enfoque del tratamiento.

La edad es un factor referido en la literatura que incide en la presentaci3n de TB de rodilla (5,6,10), por lo que una avanzada edad representa dificultad en el tratamiento farmacol3gico y quirúrgico.

Las características clínicas observables en la TB de rodilla dan cuenta de un proceso previo, por lo que el diagnóstico puede ser tardío (15,17,59), y por ende puede obligar a tratamiento quirúrgico de acuerdo con el daño articular presentado.

Los signos y síntomas de la TB de rodilla pueden orientar inicialmente a un diagnóstico de artritis de rodilla, así como también una artritis de rodilla puede ser secundaria a un proceso tuberculoso (15,17,59), lo cual dificulta el diagnóstico y la definición del tratamiento.

El diagnóstico de TB de rodilla depende de las características clínicas observables relacionadas con la lisis ósea y/o cartilaginosa y afectación de la movilidad articular (34), así como también de exámenes paraclínicos e imagenológicos que permitan definir la infección como tal (82). Sin embargo, se debe sospechar TBR en casos que semejen un proceso infeccioso silente y partir de la observación clínica para definir los estudios imagenológicos e histológicos de la articulación.

La prueba diagnóstica TST no permite definir un proceso tuberculoso con precisión, pero sí orienta la presencia de contacto con el bacilo. Sin embargo, esta prueba puede verse afectada por varias condiciones que favorecen la presentación de un falso positivo (66). El cultivo bacilar por su parte permite la visualización del microorganismo, pero es demorado en su proceso, siendo una ventaja que ambas pruebas son de bajo costo, frente a lo cual se debe considerar la sensibilidad de la una versus el tiempo de resultado de la otra. Sin embargo, se deben acudir a imágenes de apoyo frente a un reporte de TST positivo mientras se obtiene el resultado del cultivo.

En este sentido el diagnóstico siempre se verá apoyado por las imágenes diagnósticas que permiten visualizar el daño articular y la presencia de características propias de un proceso infeccioso articular (33). De la misma forma biopsias del tejido afectado o artroscopias diagnósticas permitirán evidenciar la TBR sin que medie el riesgo de falsos positivos.

Existen pruebas que mediante identificación de genes, inmunoglobulinas, interferones o microRNA permiten identificar y diferenciar procesos de TB activa y TB latente (9,10,12,74), pero se encuentran en fase de estudios, son costosas, y aun no son específicas para TBR, pero que representa a largo plazo una esperanza para el diagnóstico de la TBR.

El tratamiento conjugado de la TB permite eliminar bacilos activos y latentes que pueden llegar a ser resistentes (14,37). Sin embargo, esta acción depende de la adherencia al tratamiento, del control de la medicación, del control del funcionamiento hepático, de la eliminación de la exposición del paciente tratado a factores de riesgo de reinfección, de una adecuada nutrición y de control de comorbilidades.

El tratamiento conjugado de la TB es efectivo para el control o curación de la TB de rodilla cuando se ha logrado una adecuada adherencia a la medicación, por lo que el tratamiento junto a artrodesis o artroplastia presentan resultados prometedores (16,21,52,54). Sin embargo, en el éxito de la intervención quirúrgica media un adecuado tiempo libre de enfermedad, el cual no se ha definido aún en consenso, así como también depende del grado de afectación de la articulación.

Los procedimientos quirúrgicos en TB de rodilla dependen de la destrucción de los tejidos óseos y/o cartilaginosos, y están enfocados a la remoción de la carga bacteriana y/o restitución de la funcionalidad articular, por lo que los lavados quirúrgicos y desbridamientos son útiles para favorecer la eliminación de la infección, y la artrodesis o artroplastia mejora la funcionalidad articular, favorecen la minimización o eliminación de la sintomatología (56,58,60), así como también permiten la reincorporación a las actividades diarias y laborales según sus resultados.

La artrodesis y artroplastia como tratamiento para la TB de rodilla aún son controversiales y no se cuenta con estudios que contengan una amplia población afectada (15,21,56,96,97), dado que la incidencia de esta patología no es tan alta, por lo que se requiere profundizar aún más en su diagnóstico y manejo.

Llama la atención que la artrodesis y artroplastia de rodilla puede ser considerada un factor de riesgo de reinfección o fracaso en pacientes que no recibieron un diagnóstico rápido, que no han logrado una adherencia adecuada al tratamiento farmacológico o que están siendo tratados con terapia anticancerosa, antiartrítica o antireumatoidea (15,21,56,96,97), características que deben ser tomadas en cuenta al enfrentar estos casos en la práctica médica.

Las limitaciones del estudio se centran en la evidencia encontrada, dado que en este sentido se aprecia disminuido al contar con ensayos clínicos y diversos estudios descriptivos que permiten conocer diferentes características del comportamiento de la TBR, y diversos casos de TBR referidos; así como la información reciente sobre el diagnóstico de TB. Sin embargo, el diagnóstico de TBR se ve condicionado a manifestaciones clínicas tardías y evidencia imagenológica y patológica.

De la misma forma hay pocas investigaciones que referencian estudios de caso, que infortunadamente no proporcionan una suficiente base para afirmar o negar lo encontrado en el presente estudio, siendo probable la inexistencia de revisiones sistemática y metanálisis que compilen información que permitan aportar suficiente evidencia con respecto a los hallazgos centrados en la TBR, razón por la cual se aprecia la necesidad de contar con diversos estudios que permitan perfilar aún más esta patología, dado su poco abordaje y su gran impacto en el daño articular.

De la misma forma se recomienda efectuar estudios que permitan estimar la utilidad de biomarcadores moleculares para TBR, dada la dificultad en la identificación clínica de la patología al enmascarse con otros procesos infecciosos de la rodilla y por la presentación tardía de los signos clínicos.

Conclusiones

Teniendo en cuenta todo lo mencionado, se concluye que la TBR es una entidad de difícil diagnóstico, lo cual obliga a establecer un manejo tardío, presente generalmente en adultos mayores y que afecta a una sola articulación. Para su diagnóstico se requiere de pruebas cutáneas, histológicas e imagenológicas, previas a las observables mediante artroscopia.

Requiere de reparación quirúrgica mediante artrodesis o artroplastia ya que es identificada en estados avanzados. Es necesario el tratamiento previo con esquema farmacológico antituberculoso conjugado con adecuada adherencia. El tratamiento farmacológico y quirúrgico puede proporcionar recuperación de la funcionalidad articular, comodidad frente a la ausencia de dolor, recuperación de la alineación articular, recuperación de la movilidad y funcionalidad personal, familiar y social, e incluso por qué no la funcionalidad laboral.

Financiación

El presente estudio fue financiado únicamente con recursos propios.

Referencias bibliográficas

1. Cooke A, Smith D BA. Beyond PICO: the SPIDER tool for qualitative evidence synthesis. Qual Heal Res. 2012;10:1435–43.
2. V. L. Tuberculosis Osteoarticular. Localizaciones más frecuentes en adultos y niños; clínica general y focal; tratamiento médico-quirúrgico. In: Cirugia Ortopédica y Traumatológica [Internet]. 2019. p. 257–64. Available from: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-doc/clase20.pdf>
3. AK J. Tuberculosis of the skeletal system. Tuberc Skelet Syst. 2016;50(3):337.
4. M M. Tuberculosis of the Bones and Joints. In: Heidelberg, Springer. 1988.

5. World Health Organization. Global tuberculosis report [Internet]. 2021. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>
6. Wright T, Sundaram M MD. Tuberculosis osteomyelitis and arthritis. *Orthopedics*. 1996;19:699–7002.
7. Pasion EG LJ. TB Arthritis. *Curr Orthop*. 2000;14:197–204.
8. Hoffman EB, Campbell JAB LA. Tuberculosis of the hip and knee in children. *S Afr Bone Jt Surg*. 1995;1:24–8.
9. Walter ND, Miller MA, Vasquez J, Weiner M, Chapman A, Engle M, Higgins M, Quinones AM, Rosselli V, Canono E, Yoon C, Cattamanchi A, Davis JL, Phang T, Stearman RS, Datta G, Garcia BJ, Daley CL, Strong M, Kechris K, Fingerlin TE, Reves R GM. Blood Transcriptional Biomarkers for Active Tuberculosis among Patients in the United States: a Case-Control Study with Systematic Cross-Classifer Evaluation. *J Clin Microbiol*. 2016;54(2):274–82.
10. Awoniyi DO, Baumann R, Chegou NN, Kriel B, Jacobs R, Kidd M, Loxton AG, Kaempfer S, Singh M WG. Detection of a combination of serum IgG and IgA antibodies against selected mycobacterial targets provides promising diagnostic signatures for active TB. *Oncotarget*. 2017;8(23):37525–37.
11. Wu LS, Lee SW, Huang KY, Lee TY, Hsu PW WJ. Systematic expression profiling analysis identifies specific microRNA-gene interactions that may differentiate between active and latent tuberculosis infection. *Biomed Res Int*. 2014;2014:895179.
12. Petruccioli E, Petrone L, Vanini V, Cuzzi G, Navarra A, Gualano G, Palmieri F, Girardi E GD. Assessment of CD27 expression as a tool for active and latent tuberculosis diagnosis. *J Infect*. 2015;71(5):526–33.
13. Arias F HT. Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis. *Rev Chil Enf Resp*. 2016;32(4):254–9.
14. Chegou NN, Hoek KG, Kriel M, Warren RM, Victor TC WG. Tuberculosis assays: past, present and future. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(4):457–69.
15. Zeng M, Xie J, Wang L HY. Total knee arthroplasty in advanced tuberculous arthritis of the knee. *Int Orthop*. 2016;40(7):1433–9.
16. Neogi DS, Yadav CS, Kumar A, Khan SA RS. Total hip arthroplasty in patients with active tuberculosis of the hip with advanced arthritis. *Clin Ort Rel Res*. 2010;468:6050–612.
17. Habaxi KK, Wang L, Miao XG, Alimasi WQ, Zhao XB, Su JG YH. Total knee arthroplasty treatment of active tuberculosis of the knee: a review of 10 cases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(23):3587–92.
18. Choi WJ, Han SH, Joo JH, Kim BS LJ. Diagnostic dilemma of tuberculosis in the foot and ankle. *Foot Ankle Int*. 2008;29:711–5.
19. Erdem H, Baylan O, Simsek I, Dinc A, Pay S KM. Delayed diagnosis oftuberculous arthritis.

- Jpn J Infect Dis. 2005;58:373–5.
20. Vohra R, Kang HS, Dogra S, Saggarr RR SR. Tuberculous osteomyelitis. J Bone Jt Surg Br. 1997;79:562–6.
 21. Tang X, Zhu J, Li Q, Chen G, Fu W LJ. Knee arthrodesis using a unilateral external fixator combined with crossed cannulated screws for the treatment of end-stage tuberculosis of the knee. BMC Musc Dis. 2015;16:197.
 22. González ME, Garrido M, Prol Cid RM RJ. Tuberculosis y Literatura. Biblioteca Lascasas; 2011.
 23. A. S. Bacterial pathogenesis: A molecular approach. Am Soc Mic. 2002;112–6.
 24. Organization WH. Global tuberculosis report 2015. [Internet]. Geneva; 2016. Available from: apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf
 25. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semanal. Boletín epidemiológico Sem. 2019;Semana epi.
 26. Ospina M, Mancel E, Pacheco O QH. Boletín Epidemiológico Semanal Sivigila. Número 52. Sivigila. 2015;52:1–72.
 27. ST C. Learning from the genome sequence of Mycobacterium tuberculosis H37rv. FEBS Lett. 1999;452(1–2):7–10.
 28. Brosch R, Gordon SV BA. A new evolutionary scenario for the Mycobacterium tuberculosis complex. Proc Natl Acad Sci. 2002;99(6):3684–9.
 29. Salud. OM de la. El control de las enfermedades transmisibles. 17th ed. Washington: Organización Panamericana de la Salud.; 2001.
 30. Salud I nacional de salud. M de. Tuberculosis. Programa de vigilancia en salud pública. Colombia; 2013.
 31. Nelson K WC. Infectious Disease Epidemiology: theory and practice. 3a ed. Nelson KE WC, editor. Burlington: Jones & Bartlett Learning; 2013.
 32. SM T. General Principles of Osteoarticular Tuberculosis. Clin Orthop Relat Res. 2002;398:11–9.
 33. Sanghvi DA, Iyer VR, Desmukh T HS. MRI features of tuberculosis of the knee. Skelet Radiol. 2009;38(3):267–73.
 34. SM T. General Principles of Osteoarticular Tuberculosis. Clin Ort Rel Res. 2002;398:11–9.
 35. Joosten SA, Fletcher HA OT. A helicopter perspective on TB biomarkers: pathway and process based analysis of gene expression data provides new insight into TB pathogenesis. PLoS One. 2013;8:e73230.
 36. OMS. STOP TB. Plan global para terminar con la tuberculosis [Internet]. 2018. Available

from: <http://www.stoptb.org/global/plan/>

37. Minsalud. Vivamos sin tuberculosis. todos somos parte de la solución. [Internet]. Programa nacional de prevención y control de la tuberculosis. 2017. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/plan-monitoreo-evaluacion-tuberculosis.pdf>
38. Organization WH. Global tuberculosis Report 2016. [Internet]. Geneva; 2016. Available from: http://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/gtbr2016_main_text.pdf
39. Gómez S EB. Bibliometric Analysis of Research Productivity in Latent Tuberculosis: Are We Focusing Our Research Efforts on the Right Areas? *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018;81(2):163–5.
40. Ministerio de salud. Tuberculosis. Programa de vigilancia en salud pública. Bogotá; 2013.
41. Organization WH. Global tuberculosis report 2013 [Internet]. 2013. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
42. Andrews, JR., Noubary, F., Walensky R. Risk of progression to active tuberculosis following reinfection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis*. 2012;54:784–91.
43. Salud. IN de. Boletín epidemiológico semana 53, 2015 [Internet]. Bogotá; 2015. Available from: [http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn Epidemiolgico/2015 Boletin epidemiologico Semana 52.pdf](http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2015%20Boletin%20epidemiologico%20Semana%2052.pdf)
44. Salud OM de la. Organización Panamericana de la Salud. Plan Estratégico Colombia Libre de Tuberculosis 2010-2015 para la expansión y fortalecimiento de la estrategia Alto a la TB. [Internet]. Bogotá; 2015. Available from: http://www.paho.org/col/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=327&Itemid=.
45. Orjuela A, Camargo J, Awad C VE. Tuberculosis diagnosis support analysis for precarious health information systems. *Comput Methods Programs Biomed*. 2018;157:11–7.
46. Organization WH. Global tuberculosis report 2015. [Internet]. Geneva; Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.
47. Muñoz A RY. Meanings of “Tuberculosis” in Rural Indigenous Communities from a Municipality in the Colombian Amazon. *Inv educ Enf*. 2017;31:86–108.
48. Muñoz A, Cruz O RY. Trabajadores de la salud y sus significados en torno a la adherencia al tratamiento de la tuberculosis. *Enferm Glob*. 2013;31:86–108.
49. Dye, C., Scheele, S., Dolin, P., Pathania, V., Ravigliione M. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *WHO Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA*. 1999;282:677–86.
50. Donoghue HD, Spigelman M, Greenblatt CL, Lev-Maor G, Bar-Gal GK, Matheson C et al. Tuberculosis: from prehistory to Robert Koch, as revealed by ancient DNA. *Lancet Infect*

Dis. 2004;4:584–92.

51. Dara M, Acosta CD, Melchers NVSV, Al-Darraj HAA, Chorgoliani D, Reyes H et al. Tuberculosis control in prisons: current situation and research gaps. *Int J Infect Dis.* 2015;32:111–7.
52. Bastian I CR. Treatment and prevention of multidrug-resistant tuberculosis. *Drugs.* 1999;58:633–66.
53. Vanhoenacker FM, Sanghvi DA DBA. Imaging features of extraaxial musculoskeletal tuberculosis. *Ind J Rad Ima.* 2010;19(3):176–86.
54. Brown A, Grubbs P MA. Infection of total hip prosthesis by *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium chelonae* in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27(4):543–5.
55. Papanikolaou A, Galanopoulos I, Arealis G PG. Tuberculous knee arthritis presenting as staphylococcal infection. *Eur J Ort Surg traum.* 2009;19:51–3.
56. Lim HC, Bae JH, Hur CR, Oh JK HS. Arthrodesis of the knee using cannulated screws. *J Bone Jt Surg Br.* 2009;91(2):180–4.
57. Bae DK, Yoon KH, Kim HS SS. Total knee arthroplasty in stiff knees after previous infection. *J Bone Jt Surg Br.* 2005;87(3):333–6.
58. Leclere LE, Sechriest VF II, Holley KG TD. Tuberculous arthritis of the knee treated with two-stage total knee arthroplasty. *J Bone Jt Surg Am.* 2009;91(1):186–91.
59. Oztürkmen Y, Uzümcügil O, Karamehmetoğlu M, Leblebici C CM. Total knee arthroplasty for the management of joint destruction in tuberculous arthritis. *Knee Surg Sport Traumatol Arthrosc.* 2014;22(5):1076–83.
60. Su JY, Huang TL LS. Total knee arthroplasty in tuberculous arthritis. *Clin Ort Rel Res.* 1996;323:181–7.
61. Malaviya AN KP. Arthritis associated with tuberculosis. *Best Pr Res Clin Rheu.* 2003;17(2):319–43.
62. G C. Dynamic aspects of the pathology and bacteriology of tuberculous lesions. *Ann N Y Acad Sci.* 1968;154(1):13–8.
63. Elkington PT, D’Armiento JM FJ. Tuberculosis immunopathology: the neglected role of extracellular matrix destruction. *Sci Transl Med.* 2011;3(71):71–6.
64. Kiran D, Podell BK, Chambers M BR. Host-directed therapy targeting the *Mycobacterium tuberculosis* granuloma: a review. *Semin Immunopathol.* 2016;38(2):167–83.
65. ML. M. Arthritis due to mycobacteria, fungi and parasites. In: *Arthritis and Allied Conditions.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
66. Santin M, García-García JM DJP of experts from the MSG (GEIM) of the SS of ID and CM

- (SEIMC) and the SS of RD and TS (SEPAR). Guidelines for the use of interferon- γ release assays in the diagnosis of tuberculosis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(5):1–13.
67. CR H. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med*. 2004;350:2060–7.
 68. Lee SW, Wu LS, Huang GM, Huang KY, Lee TY WJ. Gene expression profiling identifies candidate biomarkers for active and latent tuberculosis. *BMC Bioinformatics*. 2016;17(1):3.
 69. Maertzdorf J, Kaufmann SH, Weiner J I. Toward a unified biosignature for tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;5:a018531.
 70. Kaforou M, Wright VJ LM. Host RNA signatures for diagnostics: an example from paediatric tuberculosis in Africa. *J Infect*. 2014;69:28–31.
 71. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks JJ, Harbord RM TY. Analyzing and presenting results. *Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy*. Cochrane Collab Oxford, UK. 2012;
 72. Justice AC, Covinsky KE BJ. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med*. 1999;130:515–23.
 73. Lee S, Lee E, Maneno MK, Johnson AA WA. Predictive Factors of Vitamin D Inadequacy among Older Adults in the United States. *Int J Vitam Nutr Res*. 2019;Feb 28:1–7.
 74. Wu LS, Lee SW, Huang KY, Lee TY, Hsu PW WJ. Systematic expression profiling analysis identifies specific microRNA-gene interactions that may differentiate between active and latent tuberculosis infection. *Biomed Res Int*. 2014;2014:895179.
 75. Andersen P, Munk ME, Pollock JM DT. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*. 2000;356(1099–104).
 76. Brock I, Weldingh K, Leyten EMS, Sandra M, Ravn P, Andersen P et al. Specific T-cell epitopes for immunoassay-based diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Clin Microbiol*. 2004;42:2379–87.
 77. Nice. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. 2011.
 78. Horvati K, Bősze S, Gideon HP, Bacsa B, Szabó TG, Goliath R, Rangaka MX, Hudecz F, Wilkinson RJ WK. Population tailored modification of tuberculosis specific interferon-gamma release assay. *J Infect*. 2016;72(2):179–88.
 79. Reljic R, Williams A IJ. Mucosal immunotherapy of tuberculosis: is there a value in passive IgA? *Tuberculosis*. 2006;86:285–96.
 80. Mendes KR, Malone ML, Ndungu JM, Suponitsky-Kroyter I, Cavett VJ, McEnaney PJ, MacConnell AB, Doran TM, Ronacher K, Stanley K, Utset O, Walzl G, Paegel BM KT. High-

throughput Identification of DNA-Encoded IgG Ligands that Distinguish Active and Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infections. *ACS Chem Biol*. 2017;12(1):234–43.

81. Verhagen LM, Zomer A, Maes M, Villalba JA, Del Nopal B, Eleveld M, van Hijum SA, de Waard JH HP. A predictive signature gene set for discriminating active from latent tuberculosis in Warao Amerindian children. *BMC Genomics*. 2013;14:74.
82. Griffith JF, Kumta SM LP. Imaging of musculoskeletal tuberculosis: A new look at an old disease. *Clin Orthop*. 2002;398:32–9.
83. Hirunwiwatkul P, Tumwasorn S, Chantranuwat C SU. A comparative study of diagnostic tests for tuberculous lymphadenitis: polymerase chain reaction vs histopathology and clinical diagnosis. *j Med Asso Tha*. 2002;85:320–3226.
84. Gong G, Lee H KG et al. Nested PCR for diagnosis of tuberculous lymphadenitis and PCR-SSCP for identification of rifampicin resistance in fine-needle aspirates. *Diag Cyt*. 2002;26:228–31.
85. Engin G, Acunas B, Acunas G TM. Imaging of extrapulmonary tuberculosis. *RadioGraphics*. 2000;20:471–88.
86. Harisinghani MG, McLoud TC SJ et al. Tuberculosis from head to toe. *RadioGraphics*. 2000;20:449–70.
87. JT. H. Mycobacterial and fungal infections. In: CB J& S, editor. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 1493–505.
88. Shembekar A BS. Chemotherapy for osteoarticular tuberculosis. *Clin Orthop*. 2002;398:20–6.
89. Organization WH. *Treatment of Tuberculosis*. 2nd ed. Guidelines for National Programmes Geneva; 1997.
90. Sequeira W, Co H BJ. Joint and bone tuberculosis: current diagnosis and treatment. *am j ther*. 2000;7:393–8.
91. Courtman NH WF. Systemic tuberculosis in association with intra-articular steroid therapy. *j roy col sur edin*. 1992;37:425.
92. Houshian S, Poulsen S R-NP. Bone and joint tuberculosis in Denmark: increase due to immigration. *Act Orth Scan*. 2000;71:312–5.
93. JE. J. Human immunodeficiency virus and joint and bone tuberculosis. *Clin Ort Rel Res*. 2002;398:27–31.
94. Binymin K CR. Late reactivation of spinal tuberculosis by low-dose methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2001;40:341–2.
95. Barton TM, White SP, Mintowt-Czyz W, Porteous AJ NJ. A comparison of patient based outcome following knee arthrodesis for failed total knee arthroplasty and revision knee arthroplasty. *Knee*. 2008;15:98–100.

96. Mabry TM, Jacofsky DJ, Haidukewych GJ HA. Comparison of intramedullary nailing and external fixation knee arthrodesis for the infected knee replacement. Clin Orthop. 2007;464:11–5.
97. Bargiotas K, Wohlrab D, Sewecke JJ et al. Arthrodesis of the knee with a long intramedullary nail following the failure of a total knee arthroplasty as the result of infection: surgical technique. J Bone Jt Surg Am. 2007;89(2):103–10.

Anexos

Anexo 1. Características de los estudios por tipo de estudio

Autor-Año-País	Tipo de estudio	Muestra	Variables evaluadas	Resultados
				Mediadas de impacto/asociación (IC)
Tuli SM. General Principles of Osteoarticular Tuberculosis. 2002. USA.	Revisión.	28 artículos en referencia.	Distribución regional.	Contextualización de la TB y TBR.
			Patología y patogénesis.	
			Tuberculosis osteoarticular.	
			El tubérculo.	
			Absceso frío.	
			Secuestro tubercular y cambios óseos.	
			El curso futuro del tubérculo.	
			El organismo.	
			Sensibilidad del organismo.	
			Micobacterias atípicas.	
			Diagnóstico e investigación.	
			Diagnóstico clínico.	
			Sangre.	
			Test de Mantoux.	
			Biopsia.	
			Inoculación del cerdo de Guinea.	
			Cultura y serología.	
			Principios del tratamiento osteoarticular.	

Malaviya AN KP. Arthritis associated with tuberculosis. 2003. India

Revisión.

100 artículos en referencia.

Descanso, inmovilización y aparatos ortopédicos.

Tratamiento abscesos, efusión y senos.

Quiimioterapia.

Multidrogoresistencia y no respondedores.

Cirugía osteoarticular.

Extensión y tipo de cirugía.

Recaída y recurrencia de complicaciones.

Tuberculosis de columna vertebral.

Etiopatogénesis y patología.

Susceptibilidad y factores de riesgo.

Cuando se debe sospechar TB en un paciente con artritis.

Tenosinovitis tuberculosa en un paciente con dermatomiositis y glucocorticoides.

Presentaciones específicas de Tb osteoarticular.

TB de cadera.

TBR

TB de articulaciones periféricas.

Infección tuberculosa de prótesis.

TB de articulación sacroilíaca.

TB-osteomielitis-dactilitis.

Artritis reactiva asociada a tratamiento antitb por artritis adyuvante y cáncer de vejiga.

Paniculitis asociada a TB

Contextualización de la TB y TBR.

Kiran D, Podell BK, Chambers M BR. Host-directed therapy targeting the Mycobacterium tuberculosis granuloma: a review. 2016. USA.	Revisión.	175 artículos en referencia.	Enfermedad osteomuscular en TB por micobacterias atípicas.	Contextualización del granuloma tuberculoso.
			Diagnostico y tto de TB ósea.	
			Tratamiento de artritis asociada a TB.	
			Intervención quirúrgica.	
			Patogénesis del granuloma tuberculoso.	
			Espectro de la función del granuloma.	
			Perspectiva histórica de la terapia antigranuloma.	
			Potencial terapéutico de la angiogénesis del granuloma.	
			Productos finales de a glicación en TB.	
			Balance entre la destrucción y producción de la matriz celular.	
Chegou NN, Hoek KG, Kriel M, Warren RM, Victor TC WG. Tuberculosis assays: past, present and future. 2011. Suráfrica.	Revisión.	202 artículos en referencia.	Grupos especiales para el diagnóstico.	Contextualización del diagnóstico de la TB.
			Métodos de diagnóstico clínico.	
			Radiología.	
			Metodos bacteriológicos.	
			Cultura fenotípica y test de Susceptibilidad farmacológica.	
			Metodos genotípicos	
			Secuenciación.	
			Ensayos comerciales basados en genotipos.	
			Métodos inmunológicos.	
			Diagnóstico de TB latente.	
			Utilidad de receptores de IG comerciales.	
			Rol de los marcadores de interferones.	

Vanhoenacker FM, Sanghvi DA DBA. Imaging features of extraaxial musculoskeletal tuberculosis. 2010. Belgica.	Revisión.	40 artículos en referencia.	Pruebas serológicas.	Contextualización sobre TB.
			Patogénesis de TB osteomuscular extraespinal	
			Osteomielitis tuberculosa	
			Tenosinovitis tuberculosa	
			Bursitis tuberculosa	
Leclere LE, Sechriest VF II, Holley KG TD. Tuberculous arthritis of the knee treated with two-stage total knee arthroplasty. 2009. USA.	Revisión.	37 artículos en referencia.	Miositis tuberculosa	Contextualización sobre biomarcadores en el diagnóstico de TB.
			Biomarcadores de alto rendimiento	
			Biomarcadores simples	
			Biomarcadores genéticos en TB	
			Biomarcadores de perfil metabólico	
			Variabilidad de los biomarcadores	
			Bioseñales y aprendizaje de maquinas	
			Algoritmos de aprendizaje de maquinas	
			Performance de los biomarcadores	
			Biomarcadores predictivos	
			Patología tuberculosa	
			Bioquímica de la matriz pulmonar	
Maertzdorf J, Kaufmann SH, Weiner J I. Toward a unified biosignature for tuberculosis. 2014. Alemania.	Revisión.	40 artículos en referencia.	predice un papel central para metaloproteasa	Contextualización sobre diagnostico con biomarcadores en TB.
			Nuevo marco conceptual sobre inmunopatología tuberculosa	
			Límites de la inmunopatología	
			Inhibición de MMP para reducir la inmunopatología en TB.	

Joosten SA, Fletcher HA OT. A helicopter perspective on TB biomarkers: pathway and process based analysis of gene expression data provides new insight into TB pathogenesis. 2013 Italia.	Revisión.	56 artículos en referencia.	Genes biomarcadores de TB Análisis modular Interacciones moleculares Vías biológicas Vía de señalización TREM1	Efectividad de los genes biomarcadores en el diagnóstico de TB y mecanismos de acción.
Elkington PT, D'Armiento JM FJ. Tuberculosis immunopathology: the neglected role of extracellular matrix destruction. 2011. USA.	Revisión	36 artículos en referencia.	No infección por TB TB latente Personal de salud	La tasa de incidencia ajustada media ponderada de tuberculosis en los grupos no infectados y con TB latente atribuibles a la reinfección fueron 13.5/1000 personas/año (IC del 95%: 5.0–26.2/1000/persona/año) y la atribuible a infección primaria fue 60.1 /1000/persona/año (IC 95%: 38,6–87,4/1000/persona/año). La TIR ajustada para la tuberculosis en el grupo LTBI en comparación con el grupo UI fue de 0.21 (IC 95%: .14 – .30).
Dara M, Acosta CD, Melchers NVSV, Al-Darraj HAA, Chorgoliani D, Reyes H et al. Tuberculosis control in prisons: current situation and research gaps. 2015. Dinamarca, Holanda, Malasia, Kirgistan, Suiza, India.	Revisión.	96 estudios.	TB activa TB latente Políticas de salud para TB Manejo de TB en prisiones TB/VIH TB/HVB Comorbilidades en TB	Los sistemas penitenciarios presentan insuficiente capacidad de laboratorio y herramientas de diagnóstico, suministro interrumpido de medicamentos, débil integración entre los servicios de tuberculosis civil y penitenciaria, medidas de control de infección inadecuadas y baja prioridad política para la atención sanitaria en prisiones.
Santin M, García-García JM DJP of experts from the MSG (GEIM) of the SS of ID and CM (SEIMC) and the SS of RD and TS (SEPAR). Guidelines for the use of interferon-γ release assays in the diagnosis of tuberculosis infection. 2016. España	Consenso. Panel de expertos	89 artículos en referencia. Recomendaciones proporcionadas mediante la metodología Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations (GRADE).	Uso de los IGRA para el diagnóstico de infección tuberculosa. Uso de los IGRA para el diagnóstico de infección tuberculosa activa.	Contextualización del diagnóstico de la TB. Diagnostico mediante pruebas de liberación de interferón.

Walter ND, Miller MA, Vasquez J, Weiner M, Chapman A, Engle M, Higgins M, Quinones AM, Rosselli V, Canono E, Yoon C, Cattamanchi A, Davis JL, Phang T, Stearman RS, Datta G, Garcia BJ, Daley CL, Strong M, Kechris K, Fingerlin TE, Reves R GM. Blood Transcriptional Biomarkers for Active Tuberculosis among Patients in the United States: a Case-Control Study with Systematic Cross-Classfier Evaluation. 2016. USA.	Estudio Mixto (prospectivo de casos y controles y transversal).	109 casos.	Microarrays de transcriptoma completo. TB activa. TB latente.	TB activa y neumonía presentó un área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) del 96.5% (95.4% a 97.6%) entre los pacientes de EE. UU., Pero el AUC fue menor (90.6% [89.6% a 91.7%]) en los africanos subsaharianos no infectados por VIH. Los clasificadores comparables publicados anteriormente tenían valores de AUC de 90.0% (87.7% a 92.3%) y 82.9% (80.8% a 85.1%) cuando se prueba en pacientes de EE. UU. El clasificador que distinguía la TB activa de la TB latente tenía valores de AUC del 95.9% (95.2% a 96.6%) entre pacientes de EE. UU. Y 95.3% (94.7% a 96.0%) entre africanos subsaharianos. Los clasificadores comparables publicados anteriormente tenían valores de AUC de 98.0% (97.4% a 98.7%) y 94.8% (92.9% a 96.8%) La TB activa fue excluida en 42 individuos de los cuales 21 tenían LTBI. Mientras que la TB activa se confirmó en 21 pacientes.
Awoniyi DO, Baumann R, Chegou NN, Kriel B, Jacobs R, Kidd M, Loxton AG, Kaempfer S, Singh M WG. Detection of a combination of serum IgG and IgA antibodies against selected mycobacterial targets provides promising diagnostic signatures for active TB. 2017. Alemania-Suráfrica.	Ensayo clínico aleatorizado.	63 casos.	Sensibilidad y especificidad de IgA, IgG y / o IgM para LAM y 7 antígenos de proteínas micobacterianas (ESAT-6, Tpx, PstS1, AlaDH, MPT64, 16kDa y 19kDa) y 2 combinaciones de antígeno (TUB, TB-LTBI) en plasma. TB activa. TB latente.	los marcadores para diferenciar entre la presencia o ausencia de TB activa fueron anti-16 kDa IgA, IgA anti-MPT64 con sensibilidad y especificidad de 90% / 90% y 95% / 90%, respectivamente. El uso combinado de 3 o 4 anticuerpos mejoró aún más este rendimiento a precisiones superiores al 95%. Después de completar con éxito el tratamiento antituberculoso al mes 6, los niveles de 16 kDa IgA y 16 kDa IgM cayeron significativamente mientras que LAM IgG y

Petruccioli E, Petrone L, Vanini V, Cuzzi G, Navarra A, Gualano G, Palmieri F, Girardi E GD. Assessment of CD27 expression as a tool for active and latent tuberculosis diagnosis. 2015. Italia	Ensayo clínico aleatorizado.	55 casos.	Citometría de flujo. Interferón (IFN) -g CD27 / p IFN-gp de Células T CD4p Relación de la intensidad de fluorescencia de CD27 (MFI) de las células T CD4p sobre IFN-gp CD27 y MFI de CD4p T-células fue evaluada. Interferón gamma. VIH positivo. VIH negativo TB activa. TB latente. Epítomos peptídicos Rv2654c. Aminoácidos 51e65.	TB-LTBI IgG aumentaron. Mayor precisión diagnóstica para discriminar la TB activa frente a TB latente o TB curada mediante la evaluación de las células CD27p CD45RA dentro del subconjunto de células T IFN-gp CD4p (76.92 sensibilidad para ambos, y 90% y 91,67% de especificidad, respectivamente). En el grupo de VIH no infectado aumento el rendimiento cuantitativo de IGRA modificado de 1.83 IU / ml (IQR 0.30e7.35) a 2.83 (IQR 0.28e12.2; p Z 0.002). En la cohorte infectada por VIH positivos, los respondedores aumentaron del 57% al 64%, pero solo después de 3 meses de TAR.
Horvati K, Bősze S, Gideon HP, Bacsá B, Szabó TG, Goliath R, Rangaka MX, Hudecz F, Wilkinson RJ WK. Population tailored modification of tuberculosis specific interferon-gamma release assay. 2016. Hungría.	Ensayo clínico aleatorizado. Cohorte anidada.	99 casos.		
Mendes KR, Malone ML, Ndungu JM, Suponitsky-Kroyter I, Cavett VJ, McEnaney PJ, MacConnell AB, Doran TM, Ronacher K, Stanley K, Utset O, Walzl G, Paegel BM KT. High-throughput Identification of DNA-Encoded IgG Ligands that Distinguish Active and Latent Mycobacterium tuberculosis Infections. 2017. USA, Suráfrica.	Ensayo clínico.	20 casos.	Ligandos de IgGs enriquecidas. Epítomos sustitutos de pacientes TB no infecciosos/TB latentes. Epítomos sustitutos de pacientes TB infecciosa/TB activa.	La biblioteca combinatoria de DNA codificado fue sintetizada permitiendo diferenciar la TB activa de la TB latente.
Wu LS, Lee SW, Huang KY, Lee TY, Hsu PW WJ. 0 2014. Taiwan.	Ensayo clínico. Cohorte anidada.	21 casos.	Perfiles de genes y microARN de individuos sanos. Perfiles de genes y microARN de	Los perfiles de genes y microARN permitieron diferenciar la TB activa de la TB latente.

			individuos con TB activa.	
			Perfiles de genes y microARN de	
			individuos con TB latente.	
			Microarrays,	
Lee SW, Wu LS, Huang GM, Huang KY, Lee TY, Weng JT. Gene expression profiling identifies candidate biomarkers for active and latent tuberculosis.2016. Taiwan.	Ensayo clínico	21 casos.	Perfiles de expresión génica en células mononucleares de sangre periférica en individuos con TB activa.	Los perfiles de expresión génica en células mononucleares de sangre periférica permitieron diferenciar la TB activa de la TB latente.
			Perfiles de expresión génica en células mononucleares de sangre en individuos con TB latente.	
			TB activa	Se encontró un nivel de sensibilidad (57%) comparable al nivel encontrado con
			TB latente	
Brock I, Weldingh K, Leyten EMS, Sandra M, Ravn P, Andersen P et al. Specific T-cell epitopes for immunoassay-based diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection. 2004. Dinamarca, Holanda.	Ensayo clínico	59 casos.	Antígeno Rv2653	las dos conocidas proteínas específicas de M. tuberculosis ESAT-6 y CFP-10 (75 y 66%, respectivamente). los
			Antígeno Rv2654	
			Antígeno Rv3873	La combinación de ESAT-6, CFP-10 y los nuevos estiramientos de péptidos específicos dieron una sensibilidad general del 84% y una especificidad del 97%.
			Antígeno Rv3878	
				Se logró una unión sólida en todos los pacientes con una media de
			Artrodesis de rodilla	6.1 meses Un paciente requirió injerto óseo autógeno para la unión tardía. Uno sufrió
Lim HC, Bae JH, Hur CR, Oh JK HS. Arthrodesis of the knee using cannulated screws. 2009. Korea	Transversal.	8 casos.	TBR	necrosis de la piel que se trató con injerto de piel. La discrepancia media en la longitud de las extremidades fue
			Tornillos canulados	3,1 cm. En una escala analógica visual, la puntuación media del dolor mejoró de 7,9 a 3,3.
			Artrodesis de rodilla	
Zeng M, Xie J, Wang L HY. Total knee arthroplasty in advanced tuberculous arthritis of the knee. Int Orthop. 2016. China.	Transversal.	9 casos.	TBR avanzada	No hubo reactivación de TB y todos los casos presentaron
			Biomarcadores inflamatorios	mejoría marcada en la función y
			Tratamiento antitb	estado de la prótesis.

Oztürkmen Y, Uzümcügil O, Karamehmetoğlu M, Leblebici C CM. Total knee arthroplasty for the management of joint destruction in tuberculous arthritis. 2014. Turquía.

Transversal.

12 casos.

Seguimiento clínico	El puntaje de rodilla de Cirugía Especial (HSS) aumentó de 44.8 (rango
Seguimiento paraclínico	30-60) preoperatoriamente a 82.7 (rango 64-92) en el último seguimiento
Puntaje de rodilla	(P <0,05). El rango de movimiento promedio fue de 56 ° (rango de 10 ° a
Rango de movimiento.	90 °) antes de la cirugía y 94 ° (rango 80-110) en el seguimiento final
	(P <0,05). Tasas elevadas de sedimentación globular (VSG) y
	Los niveles de proteína C reactiva (PCR) volvieron a la normalidad en una media
	de 4,0 meses (rango 3–5 meses) y 3,9 meses (rango 3–6
	meses) después de la operación, respectivamente.
	Dentro del período de seguimiento promedio de no se presentó reactivación de infección tuberculosa (6.1 ± 1.8 años). La VSG fue normal, inferior a 20 mm/h, después de un tiempo medio de 5,5 ± 2,0 meses. La PCR
Artroplastia de rodilla	fue normal, inferior a 0.8 mg/dl, después de un tiempo medio de
TBR avanzada	4.6 ± 1.3 meses. En el seguimiento más reciente, el puntaje promedio de rodilla mejoró de 32.4 ± 19.4 a
Seguimiento clínico	83.4 ± 14.0 puntos (p \ 0.05), y la función promedio 33.3 ± 11.9 a 86.6 ± 7.7 puntos (p<0.05). Diez rodillas mostraron buena integridad, y no se encontraron líneas radiolúcidas en la interfaz hueso-prótesis en relación con cualquier componente. Las líneas radiotransparentes fueron
Seguimiento paraclínico	aparentes en el lado tibial en dos rodillas menos
Puntaje de rodilla	de 1 mm de espesor y no
Rango de movimiento.	

Habaxi KK, Wang L, Miao XG, Alimasi WQ, Zhao XB, Su JG YH. Total knee arthroplasty treatment of active tuberculosis of the knee: a review of 10 cases. 2014. China.	Transversal.	10 casos.		no hubo evidencia de aflojamiento del componente.
			Artrodesis de rodilla	Todos los casos presentaron dolor y elevación de la sedimentación eritrocitaria., No se presentaron caso de Trombosis venosa profunda o lesiones nerviosas.
			TBR avanzada	Cuatro casos presentaron senos en la piel curados antes de la cirugía.
			Tratamiento antitb	
			Seguimiento clínico	Los puntajes promedio de HSS prequirúrgicos fueron 25.0±2. Todos los pacientes recibieron artrodesis con abordaje parapatelar medial. Ocho casos fueron seguidos
			Seguimiento paraclínico	
			Puntaje de rodilla	por 6-28 meses; el período de seguimiento promedio
Muñoz A RY. Meanings of "Tuberculosis" in Rural Indigenous Communities from a Municipality in the Colombian Amazon. 2017. Colombia.	Descriptivo. Etnográfico	79 individuos.	Rango de movimiento.	fue de 14±0,5 meses. Después de
				Puntajes promedio de HSS postquirúrgicos fueron 86.7±5.45. El rango de movimiento promedio mejoró a 95 ± 5 °
			Líderes comunitarios indígenas	
			Conocimiento sobre TB	Los líderes de la comunidad reconocen que la TB es una enfermedad que puede causar la muerte, pero que se puede curar si se asegura la atención oportuna. Se identificó la necesidad de conjugar la medicina occidental con la medicina tradicional.
			actitudes con respecto a la TB	
			Prácticas comunitarias sobre TB	
			Propuesta de intervención de los participantes sobre TB.	
Sanghvi DA, Iyer VR, Desmukh T HS. MRI features of tuberculosis of the knee. 2009. India.	Transversal.	15 casos.	Derrame articular	Todos los pacientes tuvieron proliferación sinovial florida. los
			Focos de baja señal en líquido sinovial	
			Engrosamiento sinovial	la sinovial proliferativa mostró intensidad de la señal intermedia a baja En los pacientes con contraste intravenoso, la hipertrófia sinovial se intensificó considerablemente. Se observó edema medular (n = 9), osteomielitis
			Señal de la proliferación sinovial en	
			Imágenes ponderadas en T2	
			Señal de la proliferación sinovial postgadolinio	(n = 4), erosiones corticales (n = 5), miositis (n = 6), celulitis

Bae DK, Yoon KH, Kim HS SS. Total knee arthroplasty in stiff knees after previous infection. 2005. Korea.	Transversal.	32 casos. 37 rodillas.	Reemplazo total de rodilla Rodilla anquilosada Rangos de movilidad HSS Score	(n = 2), abscesos (n = 3) y ulceración de la piel / formación de senos (n = 2) se observaron en el hueso adyacente y el tejido blando. La media de la edad fue de 40 años (20 a 63) y el seguimiento medio fue de diez años (5 a 13). El rango medio de movimiento postoperatorio fue de 75.3° (30 a 115) y de 98.7° (60 a 130) en aquellos con anquilosis parcial. El HSS score aumentó de 57 a 86 puntos después de la operación. Hubo complicaciones en cuatro rodillas (12.5%), que incluyeron infección superficial (una), infección profunda (una), fractura femoral supracondílea (una) y parálisis transitoria del nervio peroneo común (uno). El reemplazo de rodilla anquilosada es técnicamente exigente y tiene una considerable tasa de complicaciones, se puede obtener una restauración razonable de la función con cuidado selección de pacientes, técnica quirúrgica meticulosa y rehabilitación agresiva.
---	--------------	------------------------	--	---

Anexo 2. Estudios por tema

Autor-Año-País	Tipo de estudio	Muestra	Tema
Tuli SM. General Principles of Osteoarticular Tuberculosis. 2002. USA.	Revisión.	28 artículos en referencia.	Epidemiología
			Fisiopatología
			Diagnóstico
			Tratamiento
Malaviya AN KP. Arthritis associated with tuberculosis. 2003. India	Revisión.	100 artículos en referencia.	Etiopatogénesis y patología.
			Diagnóstico
Kiran D, Podell BK, Chambers M BR. Host-directed therapy targeting the Mycobacterium tuberculosis granuloma: a review. 2016. USA.	Revisión.	175 artículos en referencia.	Tratamiento
			Fisiopatología del granuloma tuberculoso.
Chegou NN, Hoek KG, Kriel M, Warren RM, Victor TC WG. Tuberculosis assays: past, present and future. 2011. Suráfrica.	Revisión.	202 artículos en referencia.	Diagnóstico
Vanhoenacker FM, Sanghvi DA DBA. Imaging features of extraaxial musculoskeletal tuberculosis. 2010. Belgica.	Revisión.	40 artículos en referencia.	Patogénesis de TB osteomuscular
Leclere LE, Sechriest VF II, Holley KG TD. Tuberculous arthritis of the knee treated with two-stage total knee arthroplasty. 2009. USA.	Revisión.	37 artículos en referencia.	Diagnostico mediante biomarcadores
Dara M, Acosta CD, Melchers NVSV, Al-Darraj HAA, Chorgoliani D, Reyes H et al. Tuberculosis control in prisons: current situation and research gaps. 2015. Dinamarca, Holanda, Malasia, Kirgistan, Suiza, India.	Revisión.	96 articulos.	Tratamiento en pacientes reclusos
Muñoz A RY. Meanings of “Tuberculosis” in Rural Indigenous Communities from a Municipality in the Colombian Amazon. Inv educ Enf. 2017;31:86–108.	Descriptivo. Etnográfico	79 individuos.	Conocimiento sobre TB
Maertzdorf J, Kaufmann SH, Weiner J I. Toward a unified biosignature for tuberculosis. 2014. Colombia.	Revisión.	40 artículos en referencia.	Inmunopatología tuberculosa

Elkington PT, D'Armiento JM FJ. Tuberculosis immunopathology: the neglected role of extracellular matrix destruction. 2011. USA.	Revisión.	36 artículos en referencia.	Inmunopatología en TB
Joosten SA, Fletcher HA OT. A helicopter perspective on TB biomarkers: pathway and process based analysis of gene expression data provides new insight into TB pathogenesis. 2013 Italia.	Revisión.	56 artículos en referencia.	Mecanismos génicos de biomarcadores en TB
Walter ND, Miller MA, Vasquez J, Weiner M, Chapman A, Engle M, Higgins M, Quinones AM, Rosselli V, Canono E, Yoon C, Cattamanchi A, Davis JL, Phang T, Stearman RS, Datta G, Garcia BJ, Daley CL, Strong M, Kechris K, Fingerlin TE, Reves R GM. Blood Transcriptional Biomarkers for Active Tuberculosis among Patients in the United States: a Case-Control Study with Systematic Cross-Classifer Evaluation. 2016. USA.	Estudio Mixto (prospectivo de casos y controles y transversal).	109 casos.	Diagnostico por biomarcadores transcripcionales
Awoniyi DO, Baumann R, Chegou NN, Kriel B, Jacobs R, Kidd M, Loxton AG, Kaempfer S, Singh M WG. Detection of a combination of serum IgG and IgA antibodies against selected mycobacterial targets provides promising diagnostic signatures for active TB. 2017. Alemania-Suráfrica.	Ensayo clínico aleatorizado.	63 casos.	Diagnostico antigénico
Brock I, Weldingh K, Leyten EMS, Sandra M, Ravn P, Andersen P et al. Specific T-cell epitopes for immunoassay-based diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection. 2004. Dinamarca, Holanda.	Ensayo clínico	59 casos.	Diagnostico antigénico
Lee SW, Wu LS, Huang GM, Huang KY, Lee TY, Weng JT. Gene expression profiling identifies candidate biomarkers for active and latent tuberculosis. 2016. Taiwan.	Ensayo clínico	21 casos.	Diagnostico antigénico en células mononucleares
Petrucchioli E, Petrone L, Vanini V, Cuzzi G, Navarra A, Gualano G, Palmieri F, Girardi E GD. Assessment of CD27 expression as a tool for active and latent tuberculosis diagnosis. 2015. Italia	Ensayo clínico aleatorizado.	55 casos.	Diagnostico mediante interferones
Horvati K, Bősze S, Gideon HP, Bacsa B, Szabó TG, Goliath R, Rangaka MX, Hudecz F, Wilkinson RJ WK. Population tailored modification of tuberculosis specific interferon-gamma release assay. 2016. Hungría.	Ensayo clínico aleatorizado. Cohorte anidadada.	99 casos.	Diagnostico mediante interferones

Santin M, García-García JM DJP of experts from the MSG (GEIM) of the SS of ID and CM (SEIMC) and the SS of RD and TS (SEPAR). Guidelines for the use of interferon-γ release assays in the diagnosis of tuberculosis infection. 2016. España	Consenso. Panel de expertos	89 artículos en referencia.	Diagnóstico mediante IGRA
Mendes KR, Malone ML, Ndungu JM, Suponitsky-Kroyter I, Cavett VJ, McEnaney PJ, MacConnell AB, Doran TM, Ronacher K, Stanley K, Utset O, Walzl G, Paegel BM KT. High-throughput Identification of DNA-Encoded IgG Ligands that Distinguish Active and Latent Mycobacterium tuberculosis Infections. 2017. USA, Suráfrica.	Ensayo clínico.	20 casos.	Ligandos de IgGs enriquecidas. Diagnostico mediante epítomos sustitutos
Wu LS, Lee SW, Huang KY, Lee TY, Hsu PW WJ. Systematic expression profiling analysis identifies specific microRNA-gene interactions that may differentiate between active and latent tuberculosis infection. 2014. Taiwan.	Ensayo clínico. Cohorte anidadada.	21 casos.	Diagnóstico mediante microARN
Lim HC, Bae JH, Hur CR, Oh JK HS. Arthrodesis of the knee using cannulated screws. 2009. Korea	Transversal.	8 casos.	Tratamiento quirúrgico de TBR
Zeng M, Xie J, Wang L HY. Total knee arthroplasty in advanced tuberculous arthritis of the knee. Int Orthop. 2016. China.	Transversal.	9 casos.	Tratamiento quirúrgico de TBR
Oztürkmen Y, Uzümcügil O, Karamehmetoğlu M, Leblebici C CM. Total knee arthroplasty for the management of joint destruction in tuberculous arthritis. 2014. Turquía.	Transversal.	12 casos.	Tratamiento quirúrgico de TBR
Habaxi KK, Wang L, Miao XG, Alimasi WQ, Zhao XB, Su JG YH. Total knee arthroplasty treatment of active tuberculosis of the knee: a review of 10 cases. 2014. China.	Transversal.	10 casos.	Tratamiento quirúrgico de TBR
Sanghvi DA, Iyer VR, Desmukh T HS. MRI features of tuberculosis of the knee. 2009. India.	Transversal.	15 casos.	Imagenología en TBR
Bae DK, Yoon KH, Kim HS SS. Total knee arthroplasty in stiff knees after previous infection. 2005. Korea.	Transversal.	32 casos. 37 rodillas.	Tratamiento quirúrgico de TB

Anexo 3. Evaluación STROBE Estudios transversales

Ítem	Lim HC, Bae JH, Hur CR, Oh JK HS.	Zeng M, Xie J, Wang L HY.	Oztürkmen Y, Uzümcügil O, Karamehmetoğlu M, Leblebici C CM.	Habaxi KK, Wang L, Miao XG, Alimasi WQ, Zhao XB, Su JG YH.	Sanghvi DA, Iyer VR, Desmukh T HS.	Bae DK, Yoon KH, Kim HS SS.	Walter ND, Miller MA, Vasquez J, et al
Título							
Título	0	0	0	0	0	0	0
Introducción							
Contexto/fundamentos	1	1	1	1	1	1	1
Objetivos	1	1	1	1	1	1	1
Diseño del estudio	0	0	0	0	0	0	0
Contexto	1	1	1	1	1	1	1
Participantes	1	1	1	1	1	1	1
Variables	1	1	1	1	1	1	1
Fuentes de datos/medidas	1	1	1	1	1	1	1
Sesgos	0	0	0	0	0	0	0
Tamaño muestral	0	0	0	0	0	0	1
Variables cuantitativas	1	1	1	1	1	1	1
Métodos estadísticos	1	1	1	1	1	1	1
Participantes	1	1	1	1	1	1	1
Datos descriptivos	1	1	1	1	1	1	1
Datos de las variables (resultados)	1	1	1	1	1	1	1
Resultados principales	1	1	1	1	1	1	1
Otros análisis	1	1	1	1	1	1	1
Discusión							
Resultados clave	1	1	1	1	1	1	1

Limitaciones	1	0	1	0	0	0	0
Interpretación	1	1	1	1	1	1	1
Generalidad	0	1	1	1	1	1	1
Financiación	1	1	1	1	1	1	1
Total	17/22	17/22	18/22	17/22	17/22	17/22	18/22

Anexo 4. Evaluación CONSORT Ensayos clínicos

Ítem		Awoniyi DO, Baumann R, Chegou NN,	Petruccioli E, Petrone L, Vanini V, et al	Horvati K, Bősze S, Gideon HP, et al	Mendes KR, Malone ML, Ndungu JM, et al	Wu LS, Lee SW, Huang KY, et al	Lee SW, Wu LS, Huang GM, et al	Brock I, Weldingh K, Leyten EMS, et al
Título ECA	1A	0	0	0	0	0	0	0
Resumen	1B	1	1	1	1	1	1	1
Antecedentes	2A	1	1	1	1	1	1	1
Objetivos	2B	1	1	1	1	1	1	1
Diseño del estudio	3 A	0	1	0	1	1	1	1
Cambios en los métodos	3B	0	1	0	1	1	1	1
Participantes criterios de selección	4 A	0	1	1	1	1	1	1
Procedencia de los participantes	4B	0	1	1	0	0	0	0
Intervenciones	5	1	1	1	1	1	1	1
Resultados	6 A	1	1	1	1	1	1	1
Cambios en las variables	6B	0	0	1	1	0	0	0
Tamaño muestral	7 A	0	1	0	0	0	0	0
Análisis intermedio tm	7b	0	0	0	0	0	0	0
Generación de aleatorización	8 a	0	0	0	0	0	0	0
Métodos estadísticos	8b	1	1	1	1	1	1	1
Ocultamiento	9	0	0	0	0	0	0	0
Implementación del ocultamiento	10	0	0	0	0	0	0	0
Enmascaramiento	11 a	0	0	0	0	0	0	0
Similitud de intervenciones en el enmascaramiento	11b	0	0	0	0	0	0	0
Métodos estadísticos	12 a	1	1	1	1	1	1	1

Análisis adicionales	12b	1	1	1	1	1	1	1
Flujo de participantes	13 a	1	1	1	1	1	1	1
Perdidas y exclusiones	13b	1	1	1	1	1	1	1
Fechas de reclutamiento	14 a	0	0	0	0	0	0	0
Finalización o interrupción	14b	0	0	0	0	0	0	0
Datos basales	15	1	1	1	1	1	1	1
Números analizados	16	1	1	1	1	1	1	1
Tamaño del efecto y precisión	17 a	1	1	1	1	1	1	1
Dicotómicas tamaño del efecto absoluto y relativo	17b	1	1	1	1	1	1	1
Análisis secundarios	18	1	1	1	1	1	1	1
Daños	19	0	0	0	0	0	0	0
Limitaciones	20	1	0	0	0	0	0	0
Interpretación	21	1	1	1	1	1	1	1
Generalidad	22	1	1	1	1	1	1	1
Financiación	23	1	1	1	1	1	1	1
Registro	24	1	1	0	1	1	1	1
Protocolo	25	1	1	1	1	1	1	1
Total		20/36=	24/36	22/36	23/36	23/36	23/36	23/36