

11227  
2e). 21

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

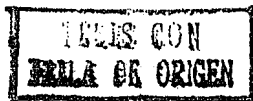
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

TUBERCULOSIS MILIAR  
ANALISIS DE 78 CASOS ATENDIDO  
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
LA NUTRICION " DR.SALVADOR ZUBIRAN".

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION  
" DR. SALVADOR ZUBIRAN "  
DIVISION DE ENSEÑANZA.

*VoBo*  
*[Signature]*

TRABAJO DE INVESTIGACION  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA PRESENTA EL MEDICO CIRUJANO  
JOSE SIFUENTES OSORNIO.





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

### 1.- Introducción

Epidemiología de la Tuberculosis en México

tasa de prevalencia

tasa de incidencia

tasa de mortalidad

Descripción de primoinfección y reinfección.

Descripción de las formas clínicas de tuberculosis.

Problemas clínicos que origina la tuberculosis.

Tuberculosis diseminada

fisiopatogenia

factores del huésped

factores del parásito

formación del granuloma

patología

inmunología de la tuberculosis

pulmonar

diseminada

implicaciones pronósticas

condiciones y enfermedades predisponentes

descripción de las formas clínicas.

Objetivos del trabajo.

### 2.- Material y Métodos

Forma de localización de los pacientes

Casos de autopsia

Estudios clínicos y para clínicos revisados

Criterios de inclusión

Pruebas estadísticas empleadas.

### 3.- Resultados

#### Generales

- análisis de edad y sexo
- tiempo de evolución.

#### Enfermedades y condiciones asociadas

#### Manifestaciones clínicas

- síntomas
- signos
- fiebre de origen desconocido
- manifestaciones del sistema nervioso central
- sepsis abdominal

#### Alteraciones hematológicas

#### Pruebas de función hepática

- en pacientes cirróticos
- en pacientes no cirróticos

#### Alteraciones en los electrolitos séricos

#### Respuesta al PPD

#### Bacteriología

- resultados de baciloscopías
- resultados de cultivos

#### Hallazgos radiológicos

- análisis del grupo de pacientes con radiografía de tórax normal

#### Estudios histopatológicos

#### Evolución

- diagnóstico inicial
- diagnóstico definitivo
- falla diagnóstica
- tratamiento

- resultados
- recaídas
- complicaciones por medicamentos
- sobrevida

#### Mortalidad

- general
- en huéspedes anormales

en pacientes con fiebre de origen desconocido  
en pacientes con meningitis  
en pacientes con linfopenia  
en pacientes con radiografía de tórax normal  
en pacientes con PPD negativo

#### Hallazgos de Necropsia

- 4.- Discusión.
- 5.- Conclusiones.
- 6.- Referencias.

La Tuberculosis es un problema de salud mundial, el cual se ha podido controlar en los países desarrollados. Sin embargo, en México, al igual que en el resto de América Latina, la tasa de prevalencia es de 67-80/casos - /100,000 habitantes, la de incidencia es de 31.3 casos/100,000 habitantes (1-3), y la de mortalidad de 14.2/--100,000 habitantes (4,5), según informes de la Secretaría de Salubridad y Asistencia y del Instituto Mexicano del Seguro Social ( I.M.S.S. ). La tuberculosis en México, como en muchos otros países subdesarrollados tiene una base socio-económica importante, ya que el 60% de los pacientes son campesinos, 30% obreros y solamente - el 10% son técnicos o profesionistas (2,6,7).

La mortalidad ha descendido en forma paulatina de 80/100,000 habitantes en el año de 1920 a 14.2 en 1973 - (8,9) ( figura 1 ). No obstante, se encuentra aún dentro de las primeras 12 causas de mortalidad en nuestro país (10,11). En estudios de autopsias realizados en el Hospital General de México se encontraron lesiones tuberculosas activas en el 9% de los casos( 12 ).

Mucho se ha especulado sobre la causa de estas modificaciones en la tasa de mortalidad, y entre los factores que se han invocado están: mejoría en los niveles socio-cultural y económico ( incluyendo alimentación ); confinamiento de los pacientes bacilíferos en centros -

" especializados ", situación común en la primera mitad del presente siglo; uso de medicamentos adecuados a partir de la década de los cincuenta, y campañas masivas de vacunación con BCG (13).

Por otro lado, es importante señalar que en nuestro país la infección tuberculosa se adquiere a muy temprana edad, como lo demuestran estudios epidemiológicos -- extensos realizados en el I.M.S.S., donde se ha encontrado intradermorreacción positiva con PPD en el 3% de la población menor de 5 años, 10% a los 13 años y en el 35% de la población adulta (14).

Son dos las formas conocidas de infección por ---- Mycobacterium tuberculosis (M.T.): Una es la primoinfección, que es el primer contacto que tiene cualquier persona con este germen, es común en escolares y adolescentes, se resuelve espontáneamente, y deja como secuela -- en los pulmones el complejo primario o de Ranke; sin -- embargo, ocasionalmente puede dar lugar a diseminación hematógena y meningitis, sobre todo en lactantes (15,-- 16). La otra es la postprimaria o de reactivación, que es la que comunmente tiene traducción clínica, es frecuente en el adulto y para la resolución de esta forma se requiere el uso de antimicrobianos; puede dar lugar a tuberculoma, broncoestenosis, bronquiectasias, neumonía, cavidades pulmonares, formas locales fibrosas, diseminación hematógena, meningitis, pericarditis, artritis, pleuritis, infección renal. (15,16).

Se sabe en la actualidad que las formas clínicas de la infección tuberculosa corresponden en un 98% a patología pleuropulmonar y el 2% a la variedad extrapulmonar. En cambio, la mortalidad corresponde en el 89% a las formas pleuro-pulmonares, 7.5% a meningitis y el 4.5% a la infección de otras localizaciones (17). La infección pleuro-pulmonar en la actualidad no ofrece grandes dificultades en el diagnóstico, en virtud de que éste puede establecerse tempranamente mediante baciloscopías en el esputo y más tardíamente con radiografía de tórax (18).

Actualmente los problemas más importantes relacionados con la infección tuberculosa son el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado de las formas miliar y meníngea, que se asocian a mortalidad tan importante como el 50% de los casos (19,20) y a secuelas graves, sobre todo la forma meníngea, situaciones que guardan relación estrecha con las condiciones previas del huésped. Estos dos problemas son actualmente el motivo principal de internamiento de los pacientes tuberculosos y generalmente ponen a prueba la acuciosidad del clínico para establecer a tiempo el diagnóstico y administrar el tratamiento tempranamente.

La infección tuberculosa diseminada aguda (16) o crónica (21,22) ofrece una panorámica muy interesante desde el punto de vista fisiopatogénico, ya que sucede -



después de la invasión del M.T. a los vasos sanguíneos a partir de la reactivación de un foco de primo-infección que pudo haber estado inactivo durante años (16). Posteriormente se lleva a cabo una fase de bacilemia que pasa desapercibida (23), a diferencia de otros gérmenes que ocasionan muchos síntomas. De esta manera, - aparecen implantes embolígenos en todos los órganos vascularizados y ricos en retículo endotelio.

Se sabe perfectamente que el Mycobacterium es un germen intracelular estricto que parasita los macrófagos tisulares por tiempo indefinido (24), e incluso se ha demostrado que puede permanecer viable en el interior de las lesiones caseosas después de varios años - (25). El Mycobacterium posee sistemas enzimáticos y polipeptídicos en su pared celular que limitan la movilidad de los macrófagos e inactivan sus sistemas enzimáticos lisosomales, lo que le permiten perpetuar la parasitación celular (26,27).

Los mononucleares parasitados se activan, se acumulan en el parénquima de los órganos afectados y forman lesiones granulomatosas; aquí los mononucleares se diferencian en células epitelioides capaces de secretar enzimas al interior de las lesiones, mismas que -- acentúan el daño tisular hasta condicionar focos de necrosis caseosa; de esta manera los macrófagos tratan -

de delimitar los focos de infección (28).

De esta manera podemos entender que el substrato anatómico de la infección tuberculosa diseminada son lesiones granulomatosas de 1-2 mm de diámetro que macroscópicamente semejan granos de mijo, las cuales suelen identificarse en órganos vascularizados y ricos en retículo-endotelio como hígado, bazo, pulmón, médula ósea y ganglios linfáticos, entre otros (21).

En los enfermos con tuberculosis pueden observarse los dos tipos clásicos de respuesta inmune. En la forma pulmonar la respuesta parece ser primordialmente de tipo celular, los pacientes frecuentemente son PPD positivos y los anticuerpos circulantes contra BCG se encuentran a títulos bajos. En los pacientes con infección generalizada la respuesta inmune parece ser predominantemente de tipo humoral, el PPD es negativo y los anticuerpos contra BCG se encuentran a títulos altos (> 1:1,000) según observaciones realizadas por Lenzini en 1977 (29) y Ponce de León en 1981 (30). De acuerdo con las observaciones hechas por Uberoi (31), esta situación tiene implicaciones pronósticas, ya que los enfermos con anticuerpos a BCG circulantes a títulos altos tienen evolución desfavorable.

La primera descripción de tuberculosis miliar fue hecha en 1875 por Litten, un médico alemán (32). Posteriormente, se han publicado numerosos trabajos con características diferentes (33,38). Inicialmente, se consideró esta patología como exclusiva de enfermos pediá

tricos (34); sin embargo, en las últimas tres décadas se han informado varias series en donde predominan pacientes adultos que con frecuencia son portadores de otras patologías que los hacen susceptibles a la infección tuberculosa diseminada (37-39). Algunas situaciones que han demostrado ser predisponentes son: Gastrectomía(40), diabetes mellitus (DM) (41), embarazo (42), edad neonatal (34), neoplasias sólidas (43,44) y hematológicas (45,46), hepatopatías crónicas (47,48), insuficiencia renal crónica (IRC) (49), lupus eritematoso generalizado (LEG) (21,50), hemodiálisis (51), trasplante renal (52) y administración de esteroides (53,54), mismas que alteran la inmunidad celular o los mecanismos inespecíficos de depuración del Mycobacterium, facilitando en esta forma la infección por M.T. y su diseminación.

Proudfoot propuso en 1969 (55) una clasificación clínica muy práctica de la tuberculosis miliar. Le llamó críptica a la forma caracterizada por inicio insidioso, evolución lenta, acompañada de intenso ataque al estado general con manifestaciones pobres de los órganos afectados, la radiografía de tórax frecuentemente es normal, y es común en pacientes mayores de 60 años. Llamó manifiesta a aquella caracterizada por fiebre elevada, evolución rápida y frecuentemente con insuficiencia respiratoria, radiografía de tórax con infiltrado miliar característico, y que es más frecuente en individuos jóvenes. Sin embargo, muchos enfermos no pueden incluirse en estos extremos, y es frecuente encontrar pacientes con fiebre de

larga evolución o con pérdida de peso tan importante que en el diagnóstico diferencial se plantean serias dudas. Se ha observado que hasta el 15-20% de los pacientes con fiebre de origen desconocido ( F.O.D. ) - presentan tuberculosis miliar (56,59) y entre el 3 - al 60% de los enfermos con infección tuberculosa diseminada se presentan como F.O.D. (21,38,55).

Por la importancia de orden epidemiológico que reviste la tuberculosis en nuestro país y por las cacterísticas de la población que acude al Instituto Nacional de la Nutrición " Salvador Zubirán " ( donde predominan pacientes inmunocomprometidos), decidimos analizar la incidencia, formas de presentación, evolución, condiciones predisponentes, complicaciones y -- mortalidad de los pacientes con tuberculosis miliar - que acudieron al Instituto durante el período comprendido entre enero de 1970 y diciembre de 1979.

## MATERIAL Y METODOS

Este estudio comprende los hallazgos clínicos, - de laboratorio e histopatológicos de 78 pacientes con tuberculosis miliar que fueron atendidos en el Instituto Nacional de la Nutrición " Salvador Zubirán" durante el período señalado.

Durante los años que comprende el estudio se practicaron 1,081 autopsias, encontrándose 44 casos con tuberculosis miliar (4%). Se realizaron -- 2,237 biopsias hepáticas durante el mismo lapso; - 45 casos (2%) presentaron granulomas, 15 de los -- cuales cursaban con tuberculosis miliar. Diecinueve casos más de tuberculosis miliar se localizaron al revisar los expedientes clínicos de 37,134 pacientes que acudieron al Instituto durante el período del estudio. La incidencia de esta enfermedad fué de 2.1 casos por 1,000 ingresos durante el mismo lapso.

Se revisaron los protocolos de las 44 autopsias, y solamente en 15 se autorizó el estudio de cavidad craneana. Se hicieron cortes seriados de pulmones, hígado, bazo, riñones, suprarrenales, - ganglios torácicos y abdominales, igualmente de - cerebro y de meninges en los casos autorizados. - Se practicaron tinciones con hematoxilina y eosina, Ziehl-Neelsen y Grocott en todos los casos.

De los expedientes de los 78 enfermos se revisaron los siguientes estudios: citología hemática, pruebas de función hepática, electrolitos séricos. intradermorreacción con PPD, cultivos para mycobacteria de esputo, orina, líquido cefalorraquídeo, ascitis, material de biopsias y necrop---sias. Se analizaron condiciones y enfermedades --

predisponentes, diagnóstico de ingreso, tiempo de hospitalización, recaídas y evolución posterior de los enfermos sobrevivientes. Los estudios radiológicos se revisaron -- conjuntamente con los miembros del Departamento de Radiología ( especialmente los estudios de tórax ), buscando -- en forma intencionada micronódulos, ya que era posible -- que no se hubiera contado con información clínica suficiente al momento en que se internaron los enfermos y que -- algunas lesiones hubiesen pasado desapercibidas.

Para establecer el diagnóstico de tuberculosis miliar se requirieron cuando menos dos de los siguientes -- criterios propuestos por Gelb en 1973 (39): 1) Infiltrado miliar en la radiografía de tórax. 2) Cultivo positivo para Mycobacterium tuberculosis (MT) en alguno de los siguientes productos: orina, líquido cefalorraquídeo, esputo, jugo gástrico, ascitis, derrame pleural, material de biopsia y/ó autopsia. 3) Granulomas con necrosis caseosa y/ó bacilos ácido-alcohol resistentes en su interior en -- material de biopsia y/ó necropsia. 4) Respuesta favorable al tratamiento con antifímicos. El análisis estadístico -- fué realizado con pruebas de  $X^2$  y T student.

## RESULTADOS

Se estudiaron 78 pacientes con tuberculosis miliar, 49 del sexo masculino (62%) y 29 del sexo femenino (38%); la edad promedio fué 48.3 años, con rango de 18 a 84 años.

La distribución por grupos de edad se especifica en la Tabla 1. El tiempo de evolución previo al internamiento fué de 22 semanas en promedio, con rango de 2 semanas a 2 años.

### Enfermedades Asociadas.

Cincuenta y cuatro pacientes (69%) presentaban previamente alguna enfermedad de las enumeradas en la Tabla II, que han sido consideradas por otros autores (60) como predisponentes hacia la infección tuberculosa diseminada. Predominaron aquellos pacientes con cirrosis hepática, DM y alcoholismo, y a quienes genéricamente se les ha denominado "Huéspedes anormales"; tales padecimientos comunes en la población que acude al Instituto. Diez pacientes con entidades reumatológicas y hematológicas como -- LEG. artritis reumatoide, poliarteritis nodosa, leucemia y linfoma recibían prednisona y diversos agentes inmunosupresores para el control de sus enfermedades, y un paciente masculino de 18 años de edad ingería difenil-hidantoina (DPH) desde cuatros años antes por epilepsia, sin identificarse otra condición predisponente.

### Manifestaciones Clínicas.

Las manifestaciones clínicas más importantes se -- anotan en la Tabla III. observándose predominio de las ma

nifestaciones generales. Sólo el 75% de los casos presentó fiebre. Menos de la mitad de los pacientes (40%) cursaron con síntomas y signos respiratorios. Dolor abdominal moderado y difuso fué el síntoma predominante en 13 (17%), y cinco de ellos se estableció el diagnóstico de peritonitis tuberculosa; cuatro enfermos presentaron dolor en hipocondrio derecho. y en todos ellos se encontraron granulomas en hígado. En tres de 11 enfermos con diarrea se encontró tuberculosis intestinal. En tres pacientes con hematuria macroscópica se demostró tuberculosis renal; otro enfermo con historia de prostatismo presentó granulomas caseosos en la biopsia prostática. En dos pacientes, uno con evacuaciones melénicas y otro con sensación de cuerpo extraño en recto, se encontraron granulomas caseosos en las biopsias de íleon y recto, respectivamente.

Una baja proporción de los enfermos presentaron hepato, espleno y adenomegalias ( Tabla III ). Catorce pacientes (18%) presentaron ascitis; en diez de ellos (71%) se estableció el diagnóstico de peritonitis tuberculosa, y los otros cuatro, quienes eran cirróticos, cursaban con descompensación de su hepatopatía crónica. Se encontró derrame pleural derecho en seis y en uno bilateral; un paciente sufrió de neumotórax espontáneo derecho que se resolvió con sonda pleural.

Fiebre de Origen Desconocido.

Trece pacientes (16.6%) cursaban con fiebre de larga



evolución que llenaba los criterios de fiebre de origen desconocido (FOD) propuestos por Petersdorf (56), 11 --- eran del sexo masculino y dos del femenino; la edad pro medio fué de 51.6 años ( rango de 18 a 84 años ) y la - evolución en promedio fué de 11.3 semanas ( rango de 1 a 34 semanas ). Las enfermedades asociadas fueron: DM - ( 4 casos ), linfoma ( 2 ), alcoholismo ( 1 ), gastrec- tomía ( 1 ), epilepsia e ingestión crónica de DFH ( 1 ).

Las manifestaciones acompañantes más sobresalien- tes fueron : astenia ( 13 pacientes ), pérdida ponderal ( 10 ), dolor en hipocondrio derecho ( 4 ), ictericia - ( 3 ), adenomegalias ( 5 ), hepatomegalia ( 4 ) y esple- nomegalia ( 2 ). La radiografía de tórax fué normal en 9 casos ( 69% ), uno presentó adenomegalia hiliar iz--- quierda, uno fibrosis del lóbulo superior derecho, uno derrame pleural derecho, y otro desarrolló imagen miliar después de dos semanas de internamiento. El diagnóstico se estableció en vida en 11 pacientes (84.6%) mediante biopsia hepática ( 9 casos ), biopsia de ganglio ( 1 ) y nueva radiografía de tórax ( 1 ). Cinco pacientes mu- rieron; la causa fué insuficiencia respiratoria en tres, bacteremia por Enterobacter sp en uno, y meningitis tu- berculosa en uno más.

#### Manifestaciones de Sistema Nervioso Central.

Ocho pacientes ( 10.25% ) cursaron con daño al -

sistema nervioso central; cinco eran hombres y tres mujeres y la edad promedio fué de 43.7 años, ( rango de 22 a 72 años ) . Siete presentaban enfermedades como : DM (dos casos ), LEG ( 2 ), linfoma ( 1 ), IRC ( 1 ), y cirrosis hepática ( 1 ). Siete desarrollaron meningitis y uno tuberculoma meníngeo descubierto en autopsia. Las manifestaciones más sobresalientes fueron: fiebre ( 7 pacientes), rigidez de nuca ( 5 ), náusea ( 4 ), cefalea ( 4 ), alteraciones del estado de conciencia ( 3 ), signo de Kernig ( 3 ), vómito ( 2 ), y signo de Babinski ( 1 ). Dos pacientes habían presentado meningitis previamente. El diagnóstico se sospechó únicamente en seis enfermos y -- fué hallazgo de autopsia en dos casos. Los siete pacientes con enfermedades previas murieron; la causa fué coma profundo en seis e insuficiencia respiratoria en uno; a seis de éstos se les practicó autopsia, identificándose cambios de leptomeningitis en cuatro y tuberculoma en dos.

#### Sepsis Abdominal.

Cinco de los 78 pacientes cursaron con cuadro de abdomen agudo; en uno fué el motivo de ingreso y cuatro más lo desarrollaron durante su internamiento. En todos ellos el problema fué secundario a perforación de íleon terminal y fueron sometidos a laparotomía exploradora; sin embargo, en las siguientes horas fallecieron los últimos cuatro por choque séptico.

### Alteraciones Hematológicas.

Encontramos anemia en 43 pacientes; sin embargo, 18 de ellos cursaban con otras enfermedades que podrían explicarla, por lo que se descartaron, y únicamente en 25 de 60 casos evaluables la anemia fué secundaria a tuberculosis. Encontramos frecuentemente neutrofilia y linfopenia, esta última en más de la mitad de los casos sin enfermedad hematológica o reumatológica previa; además observamos con alta frecuencia aumento en la velocidad de sedimentación globular (VSG) ( Tabla IV ). Dos pacientes presentaron pancitopenia secundaria a tuberculosis; uno de ellos cursaba -- con enteropatía por gluten y el otro con DM. Un paciente -- cirrótico con reacción leucemoide falleció y en la necropsia se le demostró hiperplasia multifocal de médula ósea.

### Pruebas de Funcionamiento Hepático.

Se observaron alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático más frecuentemente en los enfermos cirróticos que en aquellos sin daño hepático previo ( Tabla V ); las más evidentes fueron alargamiento del tiempo de pro---trombina (TP) y del parcial de tromboplastina(TPT), hiperbilirrubinemia, hiponatremia, y elevación de las transaminasas. Trece pacientes ( 17% ) presentaron alteraciones -- bioquímicas sugestivas de insuficiencia hepática encontrándose encefalopatía en nueve (50%) de los 18 cirróticos. En

contramos hiponatremia en el 60% de los casos en los que se determinaron electrolitos séricos; fué mas frecuente en los cirróticos que en los no cirróticos (  $p < 0.05$  ).

#### Respuesta al PPD.

Se realizó intradermorreacción con 2 unidades de PPD en 38 pacientes, y fué positiva ( induración de 1 cm o mayor ) en 11 ( 29.0 % ).

#### Bacteriología.

Se practicaron 166 baciloscopías de diversos productos biológicos, resultando positivas 25 ( 15% ); de 120 cultivos en medios específicos para Mycobacterium, 16 ( 13% ) fueron positivos a MT. Se obtuvieron los siguientes resultados en baciloscopías: Orina 6/24, esputo 3/29, jugo gástrico 2/17, líquido cefalorraquídeo (LCR) 1/10, biopsias 12/59, y otros 1/18. El resultado de los cultivos fué: Orina 9/40, esputo 3/25, jugo gástrico 0/15, LCR 1/11, biopsias 1/10, y --- otros 2/19.

#### Hallazgos Radiológicos.

Todos los pacientes tuvieron radiografía de tórax a

su ingreso. Se observó imagen miliar en 29 pacientes (37%), bilateral en 27 y unilateral en dos. En nueve se observó -- además otro tipo de lesiones secundarias a tuberculosis pulmonar, como: cavitaciones, derrame pleural, fibrosis y pa-- quipleuritis. En 23 enfermos ( 29% ) se observaron otras le-- siones tuberculosas como: derrame pleural en 12, zonas de - consolidación y fibrosis en 7, cavidades en 3 y adenomega-- lias parahiliares en 1. En 21 pacientes la radiografía de - tórax fué normal ( 27% ) y cinco ( 6.4% ) presentaron otro tipo de lesiones ( neumonía, enfisema y fibrosis intersti-- cial difusa ). Al comparar entre sí los grupos de pacientes con radiografía de tórax normal y aquellos con infiltrado - miliar, no encontramos diferencias en cuanto a sexo, edad, - manifestaciones clínicas y mortalidad; hubo diferencias en el tiempo de evolución, que fué de  $13 \pm 6$  semanas para el pri-- mer grupo y  $21 \pm 7.7$  semanas para el segundo (  $p < 0.01$  ). La frecuencia de enfermedades asociadas fué 17/21 (81%) en el primer grupo y 14/28 (50%) en el segundo (  $p < 0.05$  ). La - falla en el diagnóstico temprano fué común en los enfermos con radiografía de tórax normal (33.3%).

### Estudios Histopatológicos.

Se identificaron granulomas en 46/60 biopsias (66%) realizadas en 37 pacientes, observándose con mayor fre---- cuencia en el material hepático, ganglionar, intestinal y peritoneal ( Tabla VI ). Se encontraron bacilos ácido-al--

cohol resistentes sólo en el 22% de las biopsias.

### Evolución.

Setenta y seis pacientes estuvieron internados durante tiempo variable en tanto que dos enfermos se diagnosticaron y trataron en Consulta Externa porque se encontraban en buenas condiciones generales. El tiempo de internación fué en promedio 28 días ( 1 a 135 días ); 16 (33%) de 49 enfermos que fallecieron estuvieron internados durante un lapso menor a una semana.

### Diagnóstico Inicial.

En 37 enfermos ( 47% ) se estableció el diagnóstico de tuberculosis al momento de internarse, siete (9%) fueron hospitalizados por fiebre de larga evolución y los otros 34 (44%) se internaron con diferentes diagnósticos como: Ascitis, neumonía viral, linfoma, salmonelosis y urosepsis.

### Diagnóstico Definitivo.

En 65 pacientes (83%) se estableció el diagnóstico de tuberculosis en vida; sin embargo, sólo a 53 se les adminis--

tró tratamiento, en tanto que los otros 12 no lo recibieron porque fallecieron durante las primeras 24 a 72 horas de internamiento. Los 13 enfermos restantes --- (17%) murieron sin diagnóstico.

El diagnóstico fué establecido mediante laparotomía exploradora en 13 casos, con biopsia hepática por punción en 7, con laparoscopia en 6, con biopsia de ganglio en 4 y biopsias de próstata y colon en un caso, respectivamente. Globalmente, en el 41% de los casos el diagnóstico fué establecido con biopsias y en 6 ( 7.7% ) en base a la remisión de la fiebre con tratamiento antifímico.

#### Falla diagnóstica.

De los 13 enfermos ( 17% ) que murieron sin diagnóstico la edad promedio fué 55.3 años ( rango 25-75 años ); el tiempo de evolución fué mas breve que en el grupo con diagnóstico en vida, y el promedio fué de 71 días ( rango 7-180 días ). Las enfermedades asociadas fueron: Cirrosis hepática en cinco casos, LEG tres, DM dos, linfoma uno, poliarteritis nodosa uno, y endocarditis bacteriana subaguda uno. La duración del internamiento antes de la muerte fué en promedio 19 días ( rango 1-60 días ); siendo más corto que en los enfermos con diagnóstico, en quienes fué de 28 días ( rango 7-130 días ). En 7 casos (54%) la radiografía de tórax fué normal, se encontró derrame en 4 (31%), fibrosis -

apical y atelectasia en 1, respectivamente. La causa de muerte fué insuficiencia respiratoria en 7 casos, coma en 4, abdomen agudo en 1 e infarto del miocardio en 1.

### Tratamiento.

Cincuenta y tres pacientes recibieron antifímicos por tiempo variable; sin embargo, únicamente 39 recibieron tratamiento durante más de 7 días y se observó mejoría en 29 ( 74% ). La fiebre remitió en 22 pacientes (56%) a los 10 días en promedio ( rango de 2-30 días ).

Hubo aumento de peso en 20 casos ( 51% ) con promedio de - 1.5 Kg ( rango de 0.5-8 Kg ) durante los 2 primeros meses de tratamiento. Las manifestaciones de insuficiencia respiratoria remitieron en 11/24 casos ( 46% ) a los 10 días en promedio ( rango de 2 a 30 días ). La evolución posterior al internamiento se conoció sólo en 24 de los 29 enfermos ya que los otros abandonaron la consulta externa. Los pacientes que fueron seguidos recibieron el tratamiento por tiempo variable entre 1 y 2 años. A cuatro pacientes a quienes se les habían identificado granulomas hepáticos durante su internamiento se les repitió la biopsia hepática a los 6 meses encontrándose parénquima normal.

Trece pacientes , de los cuales seis eran huéspedes anormales, recibieron isoniacida (INH), rifampicina (Rifa) y etambutol (ETH), y hubo mejoría en 11. Veinticuatro pa-



cientes recibieron INH, estreptomina ( SM ) y ETH, 10 mejoraron ( 16 de éstos fueron huéspedes anormales ). Los otros 16 enfermos recibieron diferentes combinaciones de antifímicos, 8 de los cuales sobrevivieron.

A 14 pacientes se les administró prednisona a libre criterio del médico tratante a dosis variable entre 10-35 mg por día durante el período más crítico de su padecimiento ( 1 a 3 meses ). No hubo diferencia en la evolución y mortalidad de estos pacientes comparados con aquellos que no recibieron corticoesteroides.

La sobrevida global fué del 37% ( 29/78 casos). En los pacientes que recibieron tratamiento por tiempo variable fué del 54.7% ( 29/53 casos ), y para los tratados durante más de 7 días fué de 74.4% ( 29/39 casos).

#### Recaídas.

Cuatro de los 24 enfermos seguidos (16.7%) recayeron; todos ellos habían recibido 3 antifímicos. Un paciente con espondilitis anquilosante tomó tratamiento durante 18 meses ( INH-Rifa-ETH ), recayó con peri-

carditis aguda y taponamiento y mejoró con el mismo esquema terapéutico acompañado de prednisona. Dos pacientes -- con meningitis recayeron a los 13 y 36 meses de seguimiento; uno que cursaba con linfoma de Hodgkin murió; otro -- sin enfermedad previa llevaba tratamiento irregular y mejoró posteriormente con INH-Rifa-ETH; finalmente, un paciente sin enfermedad previa que llevaba tratamiento irregular recayó y fué trasladado a otro hospital por presentar lesiones pulmonares avanzadas.

#### Complicaciones por Medicamentos.

Dos de 24 ( 8.33% ) pacientes que recibieron rifampicina, desarrollaron colestasis ( bilirrubinas 3 mg/dl y -- fosfatasa alcalina 150 UI/l ), y uno más ( 4.16% ) hepatitis ( TGO 100 UI/l y TGP 120 UI/l ) y trombocitopenia --- (  $< 80,000$  plaquetas/mm<sup>3</sup> ). Dos de 54 ( 3.7% ) que recibieron INH presentaron colestasis ( bilirrubinas 3.5 mg/dl y fosfatasa alcalina 136 UI/l ), un paciente ( 1.85 % ) --- que cursaba con cirrosis hepática alcohólica presentó hepatitis, y una paciente ( 1.85% ) desarrolló lupus eritematoso. Tres de 38 ( 7.9% ) tratados con SM cursaron con ototoxicidad y uno ( 2.63% ) con nefrotoxicidad ( creatinina --  $> 2$  mg/dl ). Ninguno de los tratados con ETH sufrió complicaciones.

#### Mortalidad.

La mortalidad global fue de 63% ( 49 casos ). Veinte

pacientes murieron por insuficiencia respiratoria; en 14 fué secundaria a tuberculosis miliar y en 6 posterior a aspiración bronquial. Trece murieron en coma, 6 de ellos presentaban meningitis y 8 presentaban cirrosis hepática. Ocho murieron por choque séptico y en 4 éste fué secundario a sepsis abdominal por perforación de íleon terminal. Cuatro enfermos murieron en forma súbita, todos ellos cursaban con hiponatremia ( 130-132 mEq/l ). Tres murieron por choque hipovolémico, uno por hemoperitoneo posterior a laparoscopia, uno por sangrado incoercible de gastritis erosiva y otro por sangrado súbito de vena esofágica donde posteriormente se identificaron lesiones granulomatosas; finalmente, un paciente desarrolló infarto extenso del miocardio y murió por bloqueo A-V completo. Sin embargo, sólo 29/58 (50%) enfermos murieron a consecuencia de tuberculosis miliar y en la mayoría de ellos ( 14 ) la causa fué insuficiencia respiratoria.

La mortalidad fué del 78% en los enfermos con patología previa ( 42/54 ) y de 29% en aquellos pacientes - considerados como huéspedes normales ( 7/24 ) (  $p < 0.001$  ).

Siete de 8 pacientes ( 87.5% ) con meningitis murieron. De los pacientes con FOD 5/13 (38.5% ) fallecieron. No hubo diferencia en la mortalidad de los pacientes con radiografía anormal. Murieron 20/30 (66.6%) pacientes con menos de 1000 linfocitos en sangre periférica y sólo 13/26 (50%) de los pacientes con linfocitos normales. -

murieron 2/11 (16.7%) pacientes con PPD positivo, y 11/26 (42.3%) de los enfermos con PPD negativo ( $<0.05$ ).

#### Hallazgos de necropsia.

Se realizaron 44 necropsias, y sólo en 15 fué autorizada la revisión de la cavidad craneana. Los hallazgos sobresalientes se anotan en la tabla VII, donde se observa que las lesiones granulomatosas fueron frecuentes en pulmón, hígado, bazo y ganglios linfáticos. Los ganglios que resultaron más frecuentemente afectados fueron mediastinales en 15 casos y mesentéricos en 10. En 20 casos se encontró engrosamiento pleural y derrame en 17. En 8 hubo derrame pericárdico. En 21 se encontró ascitis.

En 2 casos se encontró hipoplasia de médula ósea, quienes en vida curasaron con pancitopenia probablemente secundaria a tuberculosis miliar. Artritis séptica de cadera en 1. Un paciente con vasculitis granulomatosa en esófago de donde sangró profusamente. Encontré amiloidosis en 3 casos con participación suprarrenal en 3, renal 3, hepática 2 y esplénico 2.

## DISCUSION

Encontramos en el Instituto una incidencia importante de tuberculosis miliar durante el período que comprendió el estudio, la cual fué de 2.1 casos por 1,000 ingresos, misma que fué tres veces más alta que la incidencia anual de tuberculosis en la población general [ 67-80 episodios por 100,000 habitantes durante los años 1963 a 1974 en la República Mexicana ( 4 ) ], y 10 veces más común que lo informado por Farer ( 61 ) sobre la incidencia de tuberculosis miliar en la población general de los Estados Unidos de Norteamérica. Por este motivo, podemos sugerir que esta patología debe ser investigada exhaustivamente en todo aquel paciente con fiebre de larga evolución sin diagnóstico establecido previamente.

Encontramos predominio de los pacientes del sexo masculino en proporción de 1.6:1, resultado semejante a lo referido previamente por varios autores ( 35,37 ). No encontramos predominio de algún grupo de edad, como se consiguió en la Tabla I. En publicaciones recientes ( 21,38,39, -- 60 ) se ha demostrado que la infección tuberculosa diseminada es más frecuente en pacientes adultos mayores de 60 años, quienes con frecuencia son portadores de enfermedades que los hacen comportarse como huéspedes anormales. De acuerdo con la clasificación propuesta por Proudfoot ( 55 ), la forma manifiesta es común en la población joven en la cual

suele presentarse con síntomas muy aparatosos; en contraposición, la forma críptica predomina en los pacientes seniles, quienes evolucionan con pocos síntomas y con relativa frecuencia son diagnosticados en la necropsia ( 62 ).

De acuerdo con nuestros resultados, la presencia de patología previa en los pacientes es un factor que influye decisivamente tanto en la elevada incidencia de tuberculosis diseminada en el Instituto como en el pronóstico de los enfermos, ya que el 69% fueron huéspedes anormales, cifra mayor que el 30% informado por Munt ( 38 ) , y semejante a los hallazgos de otros autores (60%) ( 39,60 ).

Sin embargo, en estas series predominaron los enfermos alcohólicos, en quienes la disfunción de sus líneas -- celulares ( linfocitos y monocitos ) es diferente de la disfunción celular de nuestros pacientes, en quienes predominaron problemas como cirrosis hepática, DM, neoplasias sólidas y hematológicas y enfermedades reumatológicas.

Además, cinco pacientes hematológicos y seis con LEG ó artritis reumatoide habían tomado prednisona por tiempo prolongado y ninguno de ellos llevaba profilaxis con isoniacida. Se ha demostrado que la administración de corticoesteroides facilita la reactivación

de focos infecciosos tuberculosos tanto en modelos experimentales ( 63,64 ) como en pacientes que reciben estas -- drogas en forma crónica ( 65 ). Por otro lado, recientemente se ha observado que los pacientes en hemodiálisis - crónica tienen riesgo elevado de reactivación de tuberculosis ( 51,52,66 ); dos de nuestros pacientes estaban en el programa de hemodiálisis crónica al desarrollar tuberculosis miliar. Por consiguiente, consideramos importante señalar que los pacientes que reciben corticoesteroides - crónicamente o bien aquellos que estén en programa de hemodiálisis crónica, y con riesgo de adquirir infección tuberculosa o de reactivación de un foco inactivo, deberían recibir profilaxis con INH, como lo proponen Dale y Petersdorf ( 65 ).

Desde el punto de vista clínico es importante señalar que en publicaciones previas ( 21,35,39,67 ) los - síntomas más comunes han sido: debilidad en el 90% de los pacientes, anorexia 80%, pérdida de peso 90%, fiebre 80%, tos 70%, disnea 30%, cefalea 12%, dolor abdominal 8%, y hemoptisis 8%. Los signos más relevantes han sido: caque xia 65%, taquicardia 60%, taquipnea 60%, signos pulmonares 50%, hepatomegalia 35%, linfadenomegalias 30%, rigidez de nuca 26%, esplenomegalia 13%, signos abdominales 9% y tubérculos coroides entre el 2 y 7%.

Las manifestaciones que presentaron nuestros enfermos - fueron muy semejantes y se observó predominio de las manifestaciones generales como fiebre y pérdida ponderal, lo cual hace evidente la dificultad para establecer el - diagnóstico preciso y temprano en base a manifestaciones

generales, tal como lo mencionó Sahn ( 19 ) en su revisión de tuberculosis miliar.

Algunas manifestaciones clínicas son importantes porque localizan el sitio probable de infección; por ejemplo, se ha mencionado que hasta el 90% de los enfermos con tuberculosis miliar y cefalea presentan meningitis ( 35,38 ) y, sin embargo, apenas el 50% de nuestros enfermos con meningitis la presentaron. El dolor abdominal sugiere la posibilidad de peritonitis tuberculosa, lo cual ocurrió en el 20-50% de los casos informados previamente ( 35,38 ) y en el 40% de nuestros pacientes. En el 71% de los pacientes con cirrosis hepática y ascitis rebelde a tratamiento se demostró la existencia de peritonitis tuberculosa, en contraste con el 3% informado previamente ( 38,39 ) . De lo anterior podemos concluir que en todo paciente cirrótico con ascitis rebelde a tratamiento, asociada o no a fiebre, debe investigarse la presencia de infección tuberculosa exhaustivamente. Por otro lado, existe controversia entre la asociación de peritonitis tuberculosa y cirrosis hepática como enfermedad predisponente; dos estudios realizados en hospitales que atienden población de escasos recursos económicos han demostrado asociación entre ambas entidades -- ( 68,69 ) , y, sin embargo, otras publicaciones no han confirmado tal asociación ( 70,71 ) .

Se ha informado la asociación de meningitis hasta en el 85% de los casos pediátricos con tuberculosis miliar ( 34 ); en cambio, en la población adulta con tuberculosis diseminada se ha informado la presencia de meningitis entre el 17 y 39% de los casos ( 21,35,37,38 ) . Sólo el 10% de -



los pacientes en este estudio la presentaron; la mayoría de ellos fueron huéspedes anormales y se asoció a alta mortalidad ( 87.5% ), mayor que la informada ( 31% ) en tres series de pacientes con meningitis tuberculosa ( 72, 74 ).

La mortalidad global de la meningitis tuberculosa en la República Mexicana ha disminuido de 2.1 casos por 100.000 habitantes en 1963 a 1.1 en 1974. Esta modificación ha sido sobre todo a expensas de la población menor de 15 años, cuyas tasas de letalidad fueron 3.86 y 1.43, respectivamente ( 4 ); estos resultados sugieren que la diseminación hematogena se lleva a cabo más tardíamente.

Algunos factores que influyen en el pronóstico de la meningitis tuberculosa son la instalación del tratamiento tempranamente y la dificultad de obtener cultivo positivo; en el 10% de nuestros casos se encontraron bacilos ácido-alcohol resistentes en el L.C.R., en tanto que otros grupos ( 72,74 ) han informado positividad del 47 al 85%. En relación al cultivo de *Mycobacteria*, fué positivo en el 9% y otros autores ( 72,74 ) han encontrado cultivo positivo -- del 30 a 86% de los casos; sin embargo, este germen tarda de 3 a 4 semanas en desarrollar en los medios específicos, de manera que no es posible esperar el resultado del cultivo para instalar el tratamiento, y por lo tanto el diagnóstico y tratamiento deben sustentarse en bases clínicas. -- Por estas razones, en el Instituto se ha desarrollado un procedimiento para el diagnóstico precoz de la meningitis tuberculosa mediante la detección de antígenos de M.tuberculosis en el L.C.R. utilizando la técnica de ELISA, con una sensibilidad del 81.2% y especificidad del 95% ( 75 ).

Cinco de nuestros pacientes ( 6.5% ) se complicaron con perforación intestinal a nivel de íleon terminal, asociándose con mortalidad elevada ( 80% ). La afección intestinal ocurrió en el 14% ( 6 de 44 ) de los casos de autopsia, lo cual se ha informado hasta en el 20% en otras publicaciones ( 21.33 ). En series de pacientes con tuberculosis intestinal se ha informado perforación intestinal hasta en el 17% de los casos ( 76,77); sin embargo, a pesar de que la afección intestinal en la tuberculosis miliar ocurre con cierta frecuencia, es excepcional la perforación intestinal en estos casos.

Es muy importante mencionar que desde el punto de vista clínico existen dos manifestaciones que son muy comunes en los pacientes con tuberculosis miliar. La pérdida ponderal que presentó la mayoría de estos pacientes fué -- tan importante que varios de ellos fueron internados por -- sospecha de neoplasias ocultas. El otro síntoma fué la fiebre, que con frecuencia había evolucionado por tiempo prolongado. Munt ( 38 ) informó que el 3% de sus pacientes -- con tuberculosis miliar se presentaron como F.O.D., y el -- 17% de nuestros casos se presentaron con el mismo problema. Por otro lado, en 1961 Petersdorf ( 56 ) informó que -- en 11% de sus pacientes con F.O.D. se estableció el diagnóstico definitivo de tuberculosis; en su reciente publicación ( 59 ) mencionó que sólo el 5% de sus pacientes con F.O.D. presentaron tuberculosis. En nuestro Instituto, Arriaga y Rull ( 57 ) informaron que el 12% de sus pacientes con --- F.O.D. fueron diagnosticados y tratados como tuberculosis; 10 años más tarde, Lascurain y Pérez-Padilla ( 58 ) publi-

caron que el 15% de sus enfermos con F.O.D. fueron maneja dos como tuberculosis. En series de pacientes pediátricos con F.O.D. publicadas recientemente el diagnóstico final fué tuberculosis en el 2 y 4% ( 78.79 ). Todo lo menciona do previamente nos demuestra la dificultad que ofrecen mu chos casos para establecer el diagnóstico en forma oportu na, ya que algunos de ellos requieren procedimientos --- diagnósticos invasivos o bien cirugía exploradora. En el 77% de los pacientes con F.O.D. el diagnóstico fué estable cido en vida por procedimientos invasivos y en el 17% de los casos fué documentado en autopsia.

En relación a las modificaciones de los estudios de laboratorio encontramos anemia, leucocitosis y monocito sis en igual proporción que lo informado por otros auto res ( 38,67 ). Encontramos linfopenia en más de la mitad de los casos, lo cual ha sido informado previamente de ma nera excepcional ( 33,80 ) y que puede representar un fac tor de mal pronóstico en virtud de que la mayoría ( 66.6% ) de estos enfermos murieron. Los dos pacientes con pancito penia secundaria a tuberculosis miliar, al igual que el - paciente con reacción leucemoide, fallecieron; la misma - evolución han tenido los casos publicados por otros auto res ( 81,82 ), de tal manera que podemos mencionar que la asociación de tuberculosis mili ar con reacción leucemoide, linfopenia y/o pancitopenia son factores de mal pronósti co.

Otro tipo de alteraciones de laboratorio que han sido informadas en pacientes con tuberculosis miliar son la elevación de la concentración de fosfatasa alcalina en el 34%, de transaminasas en el 93% y de bilirrubinas séricas en el 24% ( 38 ). En nuestros pacientes encontramos - que estas alteraciones fueron más comunes en los pacientes con cirrosis hepática, probablemente por descompensación de su padecimiento. Nos llamó la atención que los pacientes no cirróticos presentaron aumento de la concentración de bilirrubinas en el 20%, hipoalbuminemia en el 30% y -- alargamiento de los tiempos de coagulación en el 37% de - los casos. Ninguno de nuestros pacientes presentó evidencias clínicas ó histopatológicas de coagulación intravascular diseminada, la cual suele asociarse a alta mortalidad ( 83 ).

Encontramos hiponatremia en el 82% de los cirróticos y en el 52% de los pacientes no cirróticos, frecuencia mucho mayor que el 29.4% informado por Munt (38) - ó el 10% referido por otros autores que estudiaron casos con tuberculosis pulmonar ( 84 ). El mecanismo fisiopatogénico responsable de esta alteración en los electrolitos séricos parece corresponder a la secreción de un polipéptido con acción farmacológica análoga a la hormona anti-- diurética que conduce al paciente a un estado de secre--- ción inapropiada de esta hormona. Vorherr ( 85 ) demostró este principio antidiurético en los pulmones de un paciente tuberculoso que murió con lesiones avanzadas. En nuestro estudio cuatro pacientes no cirróticos que murieron -

en forma súbita presentaban hiponatremia menor de 132 mEq/l; en la autopsia no fue identificada la causa de muerte y a estos pacientes no se les conocía como portadores de patología cardiovascular; esta situación no ha sido informada anteriormente.

La intradermoreacción con PPD fue positiva en el 29% de los pacientes. Encontramos que murieron el 42.3% de los pacientes con PPD negativo, en contra de la mortalidad del 16.7% de aquellos con PPD positivo. Se ha informado -- PPD positivo desde el 60 al 80% de los casos con tuberculosis miliar ( 35,39 ). Biehl, desde 1957 ( 35 ), refirió que la negatividad de la intradermoreacción con PPD era un factor de mal pronóstico, observación apoyada por Gelb en 1973 ( 39 ). Sin embargo, Munt en 1971 ( 38 ) no encontró diferencia en la mortalidad de los pacientes con PPD negativo o positivo. Recientemente varios autores ( 29,30 ) han realizado diversos estudios con los cuales han demostrado que: - a) en la tuberculosis se observan los dos extremos de la -- respuesta inmune, predominando la forma celular en la infección pulmonar y la humoral en la tuberculosis generalizada ( 29,30 ); y b) los pacientes con títulos elevados de anticuerpos séricos contra Mycobacteria tienen en general mal pronóstico ( 31 ).

Es muy importante establecer el diagnóstico etiológico en virtud de que existen numerosas entidades infecciosas o de otro tipo que pueden dar manifestaciones muy parecidas a las de tuberculosis miliar. Los estudios que han resultado de mayor utilidad son tanto el cultivo como la ba--

cioscopía de esputo y de jugo gástrico, siendo positivos hasta en el 30% de los casos ( 38,39 ). En forma global, las baciloscopías y cultivos para Mycobacteria de diferentes líquidos o biopsias resultaron positivos en el 15% de nuestros pacientes. Ha sido informado en otros estudios - que el cultivo de médula ósea fué positivo entre el 33 y el 100% de los pacientes con tuberculosis miliar ( 38,39 ), lo cual sería una valiosa ayuda en el estudio de los pacientes con FOD. En nuestros pacientes no se contó con este estudio.

Se ha informado que entre el 63 y 91% ( 35,38,55, 86 ) de los casos con tuberculosis miliar presentan infiltrado miliar en la radiografía de tórax. Sin embargo, sólo el 37% de nuestros pacientes tuvieron tal tipo de infiltrado. El 12% presentaban además otras lesiones pulmonares radiológicamente compatibles con tuberculosis y que posiblemente fueron el punto de partida para la diseminación hematológica. El 27% de los pacientes presentaron a su ingreso - radiografía de tórax normal, lo cual ha ocurrido solamente en el 10-15% de los casos publicados por otros autores. La mayoría de nuestros pacientes ( 81% ) con radiografía anormal presentaban enfermedades graves asociadas y un tercio de los casos fueron diagnosticados en autopsia, lo cual pone en evidencia la gravedad de esta situación, en virtud - de que los pacientes inmuno-comprometidos pueden morir sin diagnóstico por haberse dado una orientación inadecuada -- desde el inicio del estudio de su padecimiento sencillamente por contar con una radiografía de tórax normal.

En el 76% de las biopsias en general se identificaron lesiones granulomatosas, más comunes en hígado (80%) y en ganglios linfáticos cervicales, inguinales y axilares. Estos resultados son parecidos a los informados por otros autores ( 38,39 ); sin embargo, en otras publicaciones se encuentran granulomas en biopsia hepática hasta en el 100% de los casos ( 21,33,35 ). Esto probablemente sea debido a que en algunos hospitales los cortes de las biopsias son más finos, de tal manera que estas lesiones no pasan desapercibidas.

La biopsia de hueso ha sido poco utilizada para el diagnóstico de tuberculosis miliar; sin embargo, desde 1946 se ha informado que hasta el 85% de los casos tienen lesiones granulomatosas en médula ósea ( 33,38,39,87 ). Nosotros encontramos lesiones sólo en uno de tres casos, y recientemente en el Instituto hemos identificado granulomas en médula ósea con mayor frecuencia. Por otro lado, únicamente en el 22% de las biopsias de diferentes tejidos encontramos bacilos ácido-resistentes. Otros autores ( 35, 38,39 ) han informado positividad del 50% con la tinción de Ziehl-Neelsen, por lo que en años recientes se ha preferido el empleo de la tinción de Auramina-Rodamina, la cual ha aumentado la sensibilidad en el diagnóstico de tuberculosis ( 88 ); sin embargo, no tiene mayor especificidad que el Ziehl-Neelsen.

Es común encontrar en hospitales generales enfermos a quienes, al estudiarse por fiebre de larga evolución, pérdida de peso o por ascitis rebelde a tratamiento, se les practique biopsia hepática por punción o por laparoscopia en la que se encuentran granulomas. En el Instituto -

el 2% de las biopsias hepáticas practicadas durante 1970 a 1979 presentaron granulomas ( 89 ), y de éstos el 50% correspondió a tuberculosis probable; 15 de ellos presentaron diseminación miliar y cultivo de orina positivo. Otros autores han demostrado igual prevalencia de granulomatosis hepática y tuberculosis como causa importante de estas lesiones ( 90,91 ). Por lo anterior, en nuestro país la asociación de fiebre de evolución prolongada y granulomas hepáticos puede sugerir tuberculosis miliar.

Otro procedimiento que ha resultado ser de utilidad en el diagnóstico de tuberculosis miliar es la biopsia pulmonar, la cual fué practicada a dos de nuestros pacientes y en -- ambos se estableció el diagnóstico; otros autores ( 21,33) han informado participación pulmonar en el 86% de los casos de autopsia y nosotros encontramos lesiones granulomatosas en este órgano en el 60%, por lo que podemos concluir que la biopsia pulmonar será de mucha utilidad en aquellos pacientes con manifestaciones respiratorias intensas y de larga evolución, sin expectoración y con infiltrado pulmonar atípico o miliar. Probablemente la técnica a cielo --- abierto represente mayor seguridad para el enfermo y proporcione mayor posibilidad de establecer el diagnóstico -- porque se puede tomar una cantidad apreciable de tejido.

Otro procedimiento útil en los pacientes con tuberculosis y sin expectoración es la punción transtraqueal ( 19,93 ); ésta ha sido empleada en pacientes con baciloscopías negativas y los resultados han sido excelentes porque permite establecer el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis y, además, en algunos casos ha permitido detectar infecciones bacterianas asociadas.



El diagnóstico de infección tuberculosa se estableció en el 83% de los casos. Otros autores han informado certeza diagnóstica desde el 15 ( 21,94 ) hasta el -- 90% ( 35,38,55 ) de los pacientes, y una proporción variable de enfermos ha fallecido sin diagnóstico; en nuestro estudio hubo falla diagnóstica en el 17%. Varios autores ( 93,95 ) han identificado algunos factores de riesgo en la falla diagnóstica, como son: edad mayor de 60 - años, cursar con alteraciones mentales, internarse con F.O.D., y presentar en la radiografía de tórax infiltrados pulmonares que se catalogaban como neumonía crónica. Encontramos que el 54% de los pacientes que murieron sin diagnóstico tuvieron placa de tórax normal al momento de su internamiento y todos estos pacientes presentaban enfermedades asociadas, por lo cual proponemos estas dos situaciones como factores de mal pronóstico o de riesgo para morir sin diagnóstico. Consideramos que en el paciente con fiebre de larga evolución debe investigarse el --- diagnóstico de tuberculosis miliar, sobre todo cuando se presente en huéspedes anormales.

En años recientes se ha observado un problema -- epidemiológico importante, tanto en Estados Unidos de Norteamérica ( 61.97 ) como en Inglaterra ( 97 ), que es una disminución real del número de casos de tuberculosis pulmonar y persistencia del número de casos de tuberculosis extrapulmonar. Esto trae consigo algunos problemas tales como: 1) Aumento relativo del número de casos de tuberculosis extrapulmonar, en todas sus localizaciones; es posible que esta situación sea más evidente en nuestro país - en los próximos años, ya que, según el trabajo de Verduz-

co-Guerrero ( 4 ), la tasa de mortalidad por tuberculosis de otras localizaciones, excluyendo meningitis, ha permanecido constante durante el período del estudio de 1963 a 1974. 2) Dificultad en el diagnóstico temprano en estos - pacientes, quienes corren el riesgo de morir sin diagnóstico; en los Estados Unidos de Norteamérica no ha tenido diagnóstico bacteriológico hasta el 50% de los casos (61). 3) Parece poco probable que este tipo de infección tuberculosa se modifique con medidas como vacunación o mejoría en las condiciones de vida. 4) Finalmente, este problema parece presentarse en la población inmigrante; por ejemplo, en los Estados Unidos de Norteamérica predomina en cubanos, - haitianos, mexicanos y puertorriqueños ( 96 ), en Inglaterra predomina en hindúes, paquistanos y bangladeshis ( 97 ). En nuestro país no se conoce con exactitud cuál es la población con mayor riesgo de padecer tuberculosis extrapulmonar; sin embargo, es posible que esta entidad sea más común en los habitantes de los cinturones de miseria de las grandes ciudades, quienes reúnen características de educación e higiene similares a las de los grupos con riesgo mayor de los países desarrollados.

Desde el punto de vista terapéutico, encontramos - que 53 pacientes recibieron tratamiento por tiempo variable; sin embargo, 14 enfermos murieron tempranamente antes de cumplir una semana con los medicamentos y sólo en 39 casos - el tratamiento fué administrado por más de 7 días; 29 de -- ellos ( 75% ) respondieron satisfactoriamente, y 4 de éstos ( 13.8% ) recayeron después de un año de tratamiento con tres antifímicos. Otros autores ( 37,38 ) han informado recaída - entre el 2 al 10% de los casos.

Durante los primeros años de este siglo se observó que la mortalidad por tuberculosis miliar era del 100% porque no se contaba con antifímicos. Posteriormente, en la década de los treintas se utilizó la Thiazolsulfona con resultados pobres; luego se adicionó SM con la cual se disminuyó la mortalidad a 47 ( 36 ). Sin embargo, la mortalidad de los pacientes con meningitis no cambió substancialmente. A partir de 1952, cuando se empezó a utilizar INH, se pudo observar mejoría en la sobrevida de los pacientes con tuberculosis miliar con o sin meningitis ( 36 ), porque este medicamento alcanza niveles adecuados en suero y en LCR.

Biehl ( 35 ) informó en 1958 que los pacientes -- tratados con diferentes esquemas de medicamentos tuvieron una sobrevida global del 54.5%; de aquellos con meningitis sobrevivieron 39%, y el 62% de los casos sin meningitis. Falk ( 37 ) informó en 1965 que de los pacientes con tuberculosis miliar y meningitis tratados con SM sobrevivió sólo el 6% ; de los tratados con SM y PAS el 22%, y de aquellos que recibieron INH aunado a otro antifímico el 77%. - De los pacientes sin meningitis tratados con SM sobrevivió el 15%, de los tratados con SM y PAS el 82%, y de aquellos manejados con INH y otros antifímicos el 95%. Proudfoot en 1969 ( 55 ) informó mortalidad del 25% en las formas manifiesta y críptica, independientemente del esquema terapéutico utilizado. Munt ( 38 ) informó que el 87% de sus pacientes respondieron al tratamiento administrado ( INH-SM-PAS ); Gelb en 1973 ( 39 ) reportó que el 79% de sus pacientes -- respondieron al mismo esquema terapéutico.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

La principal causa de muerte en los pacientes con tuberculosis miliar es insuficiencia respiratoria ( 38,39 ). La mortalidad global en nuestra serie fué del 63%, y sólo 27 casos ( 34.6% ) murieron a consecuencia de la tuberculosis. La mortalidad fué mayor en los pacientes inmunocomprometidos ( 78% ) que en los individuos sin enfermedades asociadas ( 29% ), con una diferencia estadísticamente significativa (  $p < 0.001$  ). Esto contrasta con lo reportado por Gelb ( 39 ), quien informó que la mortalidad fué semejante en pacientes con enfermedades previas que en sujetos sin patología asociada, a pesar de que entre sus pacientes se incluyeron muchos alcohólicos crónicos ( 54% ).

Algunos factores que encontramos directamente relacionados con la mortalidad de nuestros pacientes fueron meningitis ( 87.5% de mortalidad ), fiebre de origen desconocido (38.5%), y falla en el diagnóstico y tratamiento tempranos, ya que murieron 12 pacientes -- (15.4%) sin tratamiento porque fallecieron durante los primeros días del internamiento, y 13 pacientes más (17%) que fallecieron sin diagnóstico.

Los hallazgos en el material de necropsia nos muestran mayor participación, con lesiones granulomatosas, en pulmón, hígado, bazo, ganglios y riñón. Otros autores ( 21,33 ) han reportado participación de hígado, bazo y pulmón hasta en el 100% de los casos y de médula ósea en el 85% de los casos ( 37,39 ).

Finalmente, es importante mencionar que, siendo la tuberculosis una enfermedad cuya frecuencia está inversamente relacionada a la capacidad económica de la población, muy probablemente veremos en un futuro próximo un incremento en la frecuencia de esta enfermedad como complicación de la situación económica que prevalece en nuestro país actualmente.

## CONCLUSIONES :

- 1.- La tuberculosis miliar es una enfermedad infecciosa de evolución crónica, que según nuestros resultados es mas frecuente en la población con enfermedades debilitantes como ocurrió en el 69% de nuestros casos.
- 2.- Esta enfermedad se manifiesta primordialmente con síntomas generales como: fiebre en el 75% de los casos y pérdida de peso en el 60%; menos frecuentemente produce otros síntomas y/o crecimientos viscerales. El 17% de los pacientes presentaron como FOD - por lo que en todo paciente con fiebre de larga evolución y sin causa aparente debe investigarse la posibilidad de tuberculosis miliar.
- 3.- La asociación de tuberculosis miliar con linfopenia, reacción leucemoide y pancitopenia se acompaña de alta mortalidad.
- 4.- Las alteraciones de las pruebas de función hepática fueron mas comunes en los pacientes cirróticos que en los no cirróticos, asociandose a encefalopatía - en los primeros. Describimos manifestaciones de insuficiencia hepática leve en el 30% de los pacientes ( TP y TPT ↓ y hiperbilirrubinemia ) no cirróticos.
- 5.- Menos de la tercera parte de los pacientes tuvieron PPD positivo y menos del 20% tuvieron diagnóstico bacteriológico. Lo cual probablemente incidió en el

pronóstico porque se retrasó la instalación del tratamiento específico, como lo demuestra el -- hecho de que 25 pacientes ( 32% ) no recibieron tratamiento y 13 ( 17% ) fueron diagnosticados hasta el estudio de autopsia. Algunos de estos últimos cursaban con padecimientos febriles que pudieron haber funcionado como distractores.

- 6.- Los estudios y procedimientos que demostraron - ser más útiles en el diagnóstico fueron: la radiografía de tórax en 29 casos, biopsias ( hepática, ganglios linfáticos y de otros órganos) - en 32 casos y tratamiento de prueba confirmatoria en 6 casos; de tal forma que el diagnóstico se estableció en vida en el 83% de los casos.
- 7.- Sólo en el 37% de los casos hubo infiltrado miliar en la radiografía de tórax y en el 27% la radiografía fué normal. El 33% de los pacientes con placa de tórax normal falleció sin diagnóstico. Otro factor que se asoció a falla en el diagnóstico fué la presencia de enfermedades crónicas debilitantes.
- 8.- Sólo 39 pacientes (50%) recibieron tratamiento - durante tiempo adecuado ( 1 semana ) y de ellos mejoró el 75% recibiendo diferentes esquemas terapéuticos. El esquema de tratamiento administra

do no parece influir en el pronóstico ni en la posibilidad de recaída de los pacientes con tuberculosis miliar.

- 9.- Los factores que influyeron en el pronóstico de los pacientes fueron la complicación con meningitis que se asoció a 87.5% de mortalidad y la presencia de enfermedades crónicas debilitantes ( huéspedes anormales ) que se asoció a 78% de mortalidad. La mortalidad fué estadísticamente mayor (  $p < 0.001$  ) en los huéspedes anormales que en los pacientes sin enfermedades previas.



## REFERENCIAS

- 1.- Olvera, R. & López, P.IY.: Evaluación del programa del Control de la Tuberculosis en la República Mexicana.- Sal. Púb. (Méx), 24:313, 1982.
- 2.- Kumate, J., Cañedo, L. & Pedrotta, O.: La salud de los mexicanos y la medicina en México. Edit. El Colegio Nacional. México 1977, pag. 224.
- 3.- Hershfield, E.S.: Tuberculosis in the world. Chest, 76: (5) 805, 1979.
- 4.- Verduzco, G.E.: La mortalidad por tuberculosis en la República Mexicana durante el período 1963-1974. Sal. Púb. (Méx), 22:191, 1980.
- 5.- Verduzco, G.E. et al.: La morbilidad por enfermedades transmisibles en la población derecho-habiente del I.M.S.S. durante 1973. Sal. Pub. (Méx), 17:31, 1975.
- 6.- Celis, A. & Nava, J.: Patología de la pobreza. Rev. Med. Hosp. Gral. (Méx), 33:371, 1970.
- 7.- Comstock, G.W.: Epidemiology of Tuberculosis. Am. Rev. Respir. Dis., 125: (5) 8, 1982.
- 8.- Cano-Pérez, G., Verduzco-Guerrero, E. & Turrubiarte-Vega, A.: La tuberculosis en la zona norte del país. Predicciones epidemiológicas y estrategias operativas. Sal. Púb. (Méx), 23:159, 1981.
- 9.- De la Loza, S.A., Cura, V.J. & Sarabia, M.A.: La mortalidad por enfermedades infecciosas y parasitarias en México y sus proyecciones futuras. Sal. Púb. (Méx), 17:757, 1975.

- 10.- De la Loza, S.A. & Saldaña, J.: Cambios importantes en la mortalidad en México. Sal. Púb. (Mex.), 14:69,1972.
- 11.- Censo General de Población y Vivienda. Dirección General de Estadística. Srfa. Programación y Presupuesto (Méx.) 1980.
- 12.- Alborez-Saavedra, J. & Altamirano-Dimas, M.: Algunas consideraciones sobre 9412 autopsias realizadas en el Hospital General de México. Gac.Med. (Méx.), 132:193,1971.
- 13.- Grzybowski, S.: Strategy for Worldwide control of tuberculosis. Chest, 76:(s) 812,1979.
- 14.- IMSS: Anuario de labores de Medicina Preventiva. Subdirección General Médica, 1974.
- 15.- Youmans, G.P.: Pathogenesis of tuberculosis. En: Tuberculosis. Youmans, G.P. (ed.) W.B. Saunders, Philadelphia. 1979, pag.317.
- 16.- Gepperd, E.F. & Leff, A.: The pathogenesis of pulmonary and miliary tuberculosis. Arch. Intern. Med., 139:1381, 1979.
- 17.- Muñoz, Q. & Gutiérrez, G.: Tuberculosis e infecciones por micobacterias atípicas, En: Manual de Infectología. Kumate & Gutiérrez (ed). Francisco Méndez Cervantes. 9a edición. México 1983, pag.109.
- 18.- Glassroth, J., Robins, A.G. & Smider, D.E.: Tuberculosis in the 1980's. Medical Progress. New Eng. J. Med., 302: 1441,1980.
- 19.- Sahn, E.A. & Neff, T.A.: Miliary Tuberculosis. Am. J. Med., 56:495,1974.
- 20.- Parsons, M.: Tuberculous Meningitis. A hand-book for clinicians. Oxford University Press. 1979, pag.11.

- 21.- Slavin, R.E., Walsh, T.J. & Pollack, A.D.: Late generalized tuberculosis. A clinical pathologic analysis and comparison of 100 cases in the preantibiotic and antibiotic eras. *Medicine*, 59: 352, 1980.
- 22.- Grusd, R.S.: Chronic miliary tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 119: (s) 401, 1979.
- 23.- Stead, W.W. & Bates, J.H.: Evidence of a "silent" bacillemia in primary tuberculosis. *Ann. Intern. Med.*, 74:559, 1971.
- 24.- Edelson, P.J.: Intracellular parasites and phagocytic cells: Cell biology and pathophysiology. *Rev. Infect. Dis.*, 4:124, 1982.
- 25.- Wayne, L.G.: Microbiology of tubercle bacilli. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 125:(s) 31, 1982.
- 26.- Armstrong, J.A. & Hart, P.D.: Phagosome-lysosome interactions in cultured macrophages infected with virulent tubercle bacilli. Reversal the usual nonfusion pattern and observations on bacterial survival. *J. Exp. Med.*, 142:1, 1975.
- 27.- Goren, M.B., Brokl, O. & Shaefer, W.B.: Lipids of putative relevance to virulence in Mycobacterium tuberculosis: Correlation of virulence with elaboration of sulfatides and strongly acidic lipids. *Infect. Immun.*, 9: 142, 1974.
- 28.- Unanue, E.R.: The immune granulomas, en *Immunological Diseases*, Samter M. (ed.) Little Brown and Co. U.S.A., 2d ed. 1978, pag. 297.
- 29.- Lenzini, L., Rottoli, P. & Rottoli, L.: The spectrum of human tuberculosis. *Clin. Exp. Immunol.*, 27:230, 1977.

- 30.- Ponce de León, S., López-Vidal, Y. & Ruiz-Palacios, G.: Diagnostic value of IgG anti-BCG antibody titers in tuberculosis: Correlation of immune response with severity of the disease. Enviado para publicación.
- 31.- Uberoi, S., et al.: Secondary immunodeficiency in miliary tuberculosis. Clin. Exp. Immunol., 22:404, 1975.
- 32.- Litten, M.: Über akute miliare tuberkulose. Klin. Vorträge ( Volkmann), 119:1061, 1875.
- 33.- Chapman, B.C. & Whorton, C.M.: Acute generalized miliary tuberculosis in adults. A clinico-pathological study based on sixty-three cases diagnosed at autopsy. New Eng. J. Med., 235:239, 1946.
- 34.- Debre, R.: Miliary tuberculosis in children. Lancet, 2:6734, 1952.
- 35.- Biehl, J.P.: Miliary tuberculosis. A review of sixty-eight adult patients admitted to a Municipal General Hospital. Am. Rev. Respir. Dis., 77:605, 1958.
- 36.- Lincoln, E.M. & Hould, F.: Results of specific treatment of miliary tuberculosis in children. A follow-up study of sixty-three patients treated with antimicrobial agents. New Eng. J. Med., 261:113, 1959.
- 37.- Falk, A. : U.S. veterans administration-armed forces cooperative study on the chemotherapy of tuberculosis. XII Results of treatment in miliary tuberculosis: A follow-up of 570 adult patients. Am. Rev. Respir. Dis. 91:6, 1965.
- 38.- Munt, P.W.: Miliary tuberculosis in the chemotherapy era: With a clinical review in 69 american adults. Medicine, 51:139, 1971.

- 39.- Gelb, A.F., et al.: Miliary tuberculosis. Am.Rev. Respir. Dis., 108:1327,1973.
- 40.- Steiger, Z., et al.: Pulmonary tuberculosis after partial gastric resection. Am. J. Surg., 131: 668,1976.
- 41.- Boucot, K.R., et al.: Tuberculosis among diabetic ( the Philadelphia survey). Am. Rev. Tuberc.,65: 1,1952.
- 42.- De March, A.: Tuberculosis and Pregnancy. Chest., 68:800,1975.
- 43.- Kaplan, M.H., Armstrong,D. & Rosen, P.:Tuberculosis complicating neoplastic diseases.A review of 201 cases. Cancer 33:850,1974.
- 44.- Ortblas, D.W. & Marr, J.J.: A comparative study of tuberculosis and other mycobacterial infections and their association with malignancy. Am. Rev. Respir. Dis., 117: 39,1978.
- 45.- Lowther,C.P.:Leukemia and tuberculosis. Ann.Intern. Med., 51:52,1959.
- 46.- Ruiz-Argüelles,G., et al.: Studies on lymphomata.III. Lymphomata,granulomata and tuberculosis. Cancer,52: 258,1983.
- 47.- Feingold. A.O.: Association of tuberculosis with alcoholism. South. Med. J., 69:1336,1976.
- 48.- Bailey,W.C.,et al.:Tuberculosis and alcoholism. Chest,73:183,1978.
- 49.- Andrew, O.T., et al.: Tuberculosis in patients with end-stage of renal disease. Am. J. Med., 68:59,1980.

- 50.- Abeles, M., Weinstein, A. & Zurier, R.B.: Infections complicating the rheumatic diseases. En Infections in the abnormal host. (ed.) Grieco M.H. Yorke Med. Books. U.S.A. 1980, pag.666.
- 51.- Papadimitrou, M., Memnos, D. & Metaxas, P.: Editorial review tuberculosis in patients on regular haemodialysis. Nephron 24:53,1979.
- 52.- Neff, T.A. & Hudgel, D.W.: Miliary tuberculosis in a renal transplant recipient. Am. Rev. Respir. Dis., 108:677,1973.
- 53.- Sahn, S.A. & Lakshminarayan, S.: Tuberculosis after cortico steroid therapy. Br. J. Dis. Chest, 70: 195, 1976.
- 54.- Schatz, M., et al.: The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests in a steroid-treated asthmatic population. Ann. Intern. Med., 84:261,1976.
- 55.- Proudfoot, A.T. et al.: Miliary tuberculosis in adults. Brit. Med. J., 2:273,1969.
- 56.- Petersdorf, R.G. & Beeson, P.B.: Fever of unexplained origin: Report on 100 cases. Medicine, 40:1, 1961.
- 57.- Arriaga, L., Parra, A. & Rull, J.A.: Fiebre en estudio. Rev. Invest. Clin. (Mex.), 24:7, 1972.
- 58.- De Lascurain, R.E. & Pérez-Padilla, J.R.: Fiebre de origen desconocido. Informe de 55 casos atendidos en el Instituto Nacional de la Nutrición. Rev. Invest. Clin. (Mex.), 32:243,1980.
- 59.- Larson, E.B., Featherstone, H.J. & Petesdorf, R.G.: Fever of undetermined origin: Diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980. Medicine, 61:269,1982.

- 60.- Grieco, M.H. Introduction to the abnormal host and complicating infections. En Infections in the abnormal host ( ed.) Grieco M.H. Yorke Med. Books. U.S.A. 1980, pag.1.
- 61.- Farer, L.S., Lowell, A.M. & Meador, M.P.: Extrapulmonary tuberculosis in the United States. Am.J. Epidemiol., 109:205,1979.
- 62.- Bobrowitz, I.D.: Active tuberculosis undiagnosed until autopsy. Am. J. Med., 72:650,1982.
- 63.- Lurie, M.B. et al.: Constitutional factors in resistance to infection. The effect of cortisone on the pathogenesis of tuberculosis. Science, 113:234,1951.
- 64.- Hart, P.D.A. & Rees, R.J.W.: Enhancing effect of cortisone on tuberculosis in the mouse. Lancet, 2:391, 1950.
- 65.- Dale, D.C. & Petersdorf, R.G.: Corticosteroids and infectious diseases. Med. Clin. North Am., 57: 1277,1973.
- 66.- Pradhan, R.P., et al.: Tuberculosis in dialyzed patients. J.A.M.A., 229: 798,1974.
- 67.- Grieco, M.H. & Chmel, H.: Acute disseminated tuberculosis as diagnostic problem. A clinical study based on twenty-eight cases. Am. Rev. Respir. Dis., 103:554,1974.
- 68.- Burack, W.R. & Hollister, R.M.: Tuberculous peritonitis. Am. J. Med., 28:510,1960.
- 69.- Hyman, S., et al.: The enigma of tuberculous peritonitis. Gastroenterology, 42:1,1962.

- 70.- Johnston, F.F. & Sanford, J.P.: Tuberculous peritonitis. *Ann. Intern. Med.*, 54:1125, 1962.
- 71.- Singh, M.M., Bhargara, A.N. & Jain, K.P.: Tuberculous peritonitis. *N. Eng. J. Med.*, 281:1091, 1969.
- 72.- O'toole, R.D. et al.: Dexamethasone in tuberculosis meningitis. Relationship of cerebrospinal fluid effects to therapeutic efficacy. *Ann. Intern. Med.*, 70:39, 1969.
- 73.- Haas, E.J. et al.: Tuberculous meningitis in an Urban General Hospital. *Arch. Intern. Med.*, 137:1518, 1977.
- 74.- Kennedy, D.H. & Fallon R.J.: Tuberculous meningitis. *J.A.M.A.*, 241:264, 1979.
- 75.- Sada, E. et al.: Detection of mycobacterial antigens in cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis by enzyme-linked immunosorbent assay. *Lancet*, 2:651, 1983.
- 76.- Bondourant, E.E. & Reid, D. : Ileo-cecal tuberculosis. *Am. J. Gastroenterol.*, 63:58, 1975.
- 77.- Sherman, S. et al.: Tuberculous enteritis and peritonitis. *Arch. Intern. Med.*, 140:506, 1980.
- 78.- McClung, J.H. : Prolonged fever of unknown origin in children. *Am. J. Dis. Child.*, 124:544, 1972.
- 79.- Lohr, J.A. & Hendley, J.O.: Prolonged fever of unknown origin. A record of experiences with 54 childhood patients. *Clin. Pediatr.*, 16:768, 1977.
- 80.- Fountain, J.R.: Blood changes associated with disseminated tuberculosis: Report of four cases and reviews. *Br. Med. J.*, 2:76, 1954.



- 81.- Glasser, R.M., Walker, R.I. & Herion, J.C.: The significance of hematologic abnormalities in patients with tuberculosis. Arch. Intern. Med., 125:691, 1970.
- 82.- Towmey, J.J. & Leavell, B.S.: Leukemoid reactions to tuberculosis. Arch. Intern. Med., 116:21, 1965.
- 83.- Mavligit, G.M., Binder, R.A. & Crosby, W.H.: Disseminated intravascular coagulation in military tuberculosis. Arch. Intern. Med., 130:388, 1972.
- 84.- Chung, D.K. & Hubbard, W.W.: Hyponatremia in untreated active pulmonary tuberculosis. Am. Rev. Respir. Dis., 99:595, 1969.
- 85.- Vorherr, H., et al.: Antidiuretic principle in tuberculosis lung tissue of a patient with pulmonary tuberculosis and hyponatremia. Ann. Intern. Med., 72:383, 1970.
- 86.- Berger, H.W. & Samartin, T.G.: Military tuberculosis. Diagnostic methods with emphasis on the chest roentgenogram. Chest, 58: 586, 1970.
- 87.- Emery, J.L. & Gibbs, N.M.: Military tuberculosis of the bone marrow. Lancet, 2:842, 1954.
- 88.- Banner, A.S.: Tuberculosis. Clinical aspects and diagnosis. Arch. Intern. Med., 139:1387, 1979.
- 89.- Sifuentes-Osornio, J. et al.: Hepatitis granulomatosa. Análisis de 45 casos diagnósticados en el Instituto Nacional de la Nutrición. Rev. Invest. Clin. (Méx.), en prensa.

- 90.- Guckian, J.C. & Perry, J.E.: Granulomatous hepatitis: An analysis of 63 cases and review of literature. *Ann. Intern. Med.*, 65:1081,1966.
- 91.- Vilaseca, J., et al.: Hépatite granulomateuse . Etude etiologique de 107 cas. *Nouv.Press.Med.*, 7: 3323,1978.
- 92.- Thadepalli, H., Rambhatla, K. & Niden, A.H.: Transtracheal aspiration in diagnosis of sputum-smear negative tuberculosis. *J.A.M.A.*, 238:1037,1977.
- 93.- Linell, F. & Ostberg, G.: Tuberculosis in an autopsy material. *Scand. J. Respir. Dis.*, 47:200,1966.
- 94.- Edlin, G.P.: Active tuberculosis unrecognized until necroscopy. *Lancet*, 1:650,1978.
- 95.- Bobrowitz, I.D.: Active tuberculosis undiagnosed until autopsy. *Am. J. Med.*, 72:650,1982.
- 96.- Alvarez, S. & McCabe, W.: Extrapulmonary tuberculosis revisited: A review of experience at Boston city and other hospitals. *Medicine, en prensa.*
- 97.- Innes, J.A.: Non respiratory tuberculosis. *J. Royal Col. Phys. London*, 15:227, 1981.

TABLA I

## DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD

AÑOS	NUMERO	%
16 - 25	8	10.5
26 - 35	14	18.0
36 - 45	13	16.5
46 - 55	16	20.5
56 - 65	12	15.5
66 - 75	13	16.5
76 - 85	2	2.5
T O T A L	78	100

TABLA II

## ENFERMEDADES Y CONDICIONES PREDISPONENTES

ENFERMEDAD	NUMERO	%
ALCOHOLISMO	6	7.7
DIABETES	13	16.7
CIRROSIS HEPATICA	18	23.0
LUPUS ERITEMATOSO	5	6.4
LINFOMA	3	3.8
LEUCEMIA	2	2.6
RIÑONES POLIQUISTICOS	2	2.6
OTROS *	5	6.4
	54	69.2

\* Uno Artritis Reumatoide tomaba PDN, uno con Poliarteritis nodosa, uno con DFH y dos con Gastrectomía.

TABLA III  
MANIFESTACIONES CLINICAS

SINTOMAS Y SIGNOS	NUMERO	%
FIEBRE	57	73
PERDIDA DE PESO	46	59
ANOREXIA	34	44
TOS	33	42
ASTENIA	30	38
DISNEA	22	28
TAQUICARDIA	41	53
SIGNOS PULMONARES	29	37
HEPATOMEGALIA	25	32
ADENOMEGALIAS	22	28
TAQUIPNEA	17	22
ICTERICIA	15	19
ASCITIS	14	18
ESPLENOMEGALIA	6	8

TABLA IV  
ALTERACIONES HEMATOLOGICAS

	NUMERO/TOTAL	%
V.S.G. ↑	15/25	60
LINFOPENIA	30/56	54
ANEMIA	25/60	42
LEUCOCITOSIS	25/77	33
MONOCITOSIS	23/68	34
LEUCOPENIA	6/76	8
NEUTROFILIA	3/67	5

TABLA V  
ALTERACIONES DE LABORATORIO

		CIRROTICOS No./TOTAL %		NO CIRROTICOS No./TOTAL %	
TP y TPT	↑	15/16	94*	18/48	38
BILIRRUBINAS	↑	12/15	80*	12/56	21
HIPONATREMIA		14/17	82°	26/50	52
TGP y TGO	↑	12/16	75£	17/56	30
ALBUMINA	↓	8/15	53"	17/56	30
F. ALCALINA	↑	5/15	33 +	23/55	42
GAMAGLOBULINA	↑	3/10	30"	7/24	29

BILIRRUBINAS ↑ > 1.5 mg/dl \* p < 0.001 (X<sup>2</sup>)

ALBUMINA ↓ < 3 gr/dl ° p < 0.05

TGP y TGO ↑ > 2 veces lo normal £ p < 0.01

F. ALCALINA ↑ > 2 veces lo normal + p < 0.1

TP y TPT ↑ > de 17" y 52" respectivamente " p > 0.5

HIPONATREMIA < 135 mEq/l.

GAMAGLOBULINA > 1.5 gr/dl.

TABLA VI  
RESULTADOS DE BIOPSIA

ORGANO	NUMERO DE BIOPSIAS	GRANULOMAS %	ZIEHL-NEELEN % POSITIVOS
HIGADO	24	79	4
GANGLIOS	12	67	25
BAZO	5	60	0
INTESTINO	5	80	40
PERITONEO	4	100	50
MEDULA OSEA	3	33	0
PULMON	2	100	100
OTROS	5	100	60
TOTAL	60	76	22

OTROS: COLON, PROSTATA, TESTICULO Y PLEURA.



TABLA VII  
HALLAZGOS DE 44 AUTOPSIAS

ORGANOS	GRANULOMAS		ZIEHL-NEELENSEN POSITIVO		OTRAS LESIONES	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
PULMON	25	(57)	11/25	(44)	22	(50)
HIGADO	24	(55)	4/24	(17)	2	(4.5)
BAZO	22	(50)	4/22	(23)	0	
GANGLIOS	20	(46)	7/20	(35)	3	(7)
RIÑON	15	(34)	2/15	(13)	4	(9.5)
TUBO DIGESTIVO*	12	(27.3)	0		0	
PERITONEO	10	(23.5)	3/10	(30)	0	
MEDULA OSEA	8	(18.2)	0		0	
SUPRARRENALES	6	(14)	1/6	(17)	1	(2.3)
PLEURA	3	(7)	3/3	(100)	1	(2.3)
MENINGES**	4	(26.7)	4/4		2	(13.3)
PERICARDIO	5	(11.4)	0		0	
UTERO Y OVARIOS <sup>o</sup>	4/17	(23.5)	0		0	
PANCREAS	2	(4.5)	0		0	
TIROIDES	2	(4.5)	0		0	
TESTICULO <sup>+</sup>	1/27	(3.6)	0		0	

\* Incluye 6 casos con participación intestinal y gástrica 3, colónica 2 y esofágica 1.

\*\* Se hizo estudio de cavidad craneana en 15 pacientes.

<sup>o</sup> Fueron 17 pacientes del sexo femenino

<sup>+</sup> Fueron 27 pacientes del sexo masculino.

Fig. 1  
MORTALIDAD POR TUBERCULOSIS EN MEXICO  
1920-1974

