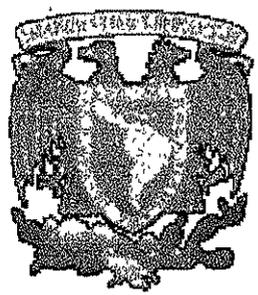


112.27

94



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

Utilidad clínica de la Reacción en Cadena de Polimerasa en el Diagnóstico de Tuberculosis Extrapulmonar en el Centro Médico Nacional "La Raza"

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA PRESENTA: Dr. CARLOS GRACIDA OSORNO

Residente de Medicina Interna Hospital Especialidades C.M.N. La Raza I.M.S.S

ASESOR: Dra. GUADALUPE DE LOS ANGELES GARCIA ELORRIAGA

Doctora en Ciencias Unidad de Investigación Biomédica en Inmunología e Infectología Hospital de Infectología C.M.N. La Raza



MEXICO D F

FECHA: 25/09/02 AGOSTO 2002 FIRMA: [Firma]

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



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.

CO-ASESORES:

Dr. C. RAUL ARIZA ANDRACA

Jefe de Servicio Medicina Interna C.M.N. "La Raza" I.M.S.S.

Dra. GUADALUPE CARRILLO MONTES

Patólogo Clínico

Unidad de Investigación Médica en Inmunología e Infectología.
Hospital de Infectología C.M.N. "La Raza" I.M.S.S.

Dr. CESAR GONZÁLEZ BONILLA.

Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Inmunología e Infectología.
Hospital de Infectología C.M.N. "La Raza" I.M.S.S.

Investigadores Principales:

Dra. En Ciencias. Guadalupe de los Ángeles García Elorriaga
Unidad de Investigación Médica en Inmunología e Infectología
Matricula 3711897
Hospital de Infectología Dr. Daniel Méndez Hernández
Centro Médico Nacional “La Raza”
Instituto Mexicano del Seguro Social. México D.F.
Tel: 5 724 59 00 Extensión 5201

Dr. Carlos Gracida Osorno
Medico Residente 4to año
Especialidad Medicina Interna
Matricula 11014237
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”
Instituto Mexicano del Seguro Social. México D.F.
Tel: 5 724 59 00 Extensión 1707

Investigadores Asociados:

Dr. C. Raúl Ariza Andraca
Jefe de Servicio Medicina.
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”
Instituto Mexicano del Seguro Social. México D.F.

Dra. Ma. Guadalupe Carrillo Montes
Patólogo Clínico
Unidad de Investigación Médica en Inmunología e Infectología
Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social. México D.F.

Dr. Cesar González Bonilla
Jefe de la unidad de Investigación Médica
En Inmunología e Infectología
Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social. México D.F.

Dedicatoria

A mis padres Quienes me han enseñado el camino a seguir en todo momento y por los que es valido cada instante de mi existencia

A mi hermana Lulú Por su compañía y amor durante todos estos años

A Lucero. Quien me acompaño con amor durante esta aventura llamada residencia

A Alejandro Por su apoyo y amistad incondicional, gracias Hermano

A Mami. Quien es un ejemplo de vida para todos nosotros

A mis Tíos Jorge, Vicky, Héctor, Lourdes, Máx y Tere Por apoyarme y guiarme durante tantos años con cariño y comprensión

A mis Primos Sandra, Rocío, Marisol, Liliana, Miguel Ángel y Héctor Quienes me enseñan que la vida debe disfrutarse al máximo

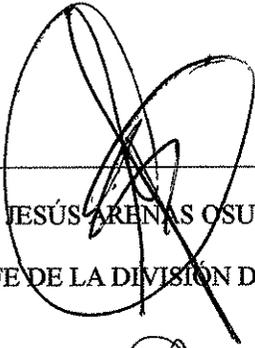
A Chucho, Ramón Alma, Lénin, Goyo así como la Familia Clara, Jaimes, Díaz y Bacab Por mostrarme el valor de la confianza y la amistad

A Lupita por tolerarme y ser parte fundamental del proyecto

A Manolo Nora y Norita. Por permitirme ser parte de sus vidas

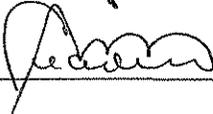
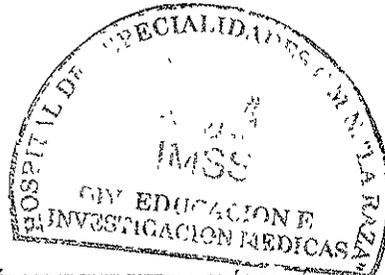
A mis Maestros en Clínica e Investigación , así como a mis pacientes Por enseñarme más de lo que les puedo expresar, especialmente al Dr. C Raúl Ariza Andraca por su confianza y apoyo incondicional

**Utilidad clínica de la Reacción en Cadena de Polimerasa en el Diagnóstico
de Tuberculosis Extrapulmonar en el Centro Médico Nacional “La Raza”**



Dr JESÚS ARENAS OSUNA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA



Dr C RAÚL ARIZA ANDRACA

TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA

Dr CARLOS GRACIDA OSORNO

RESIDENTE DE 4° AÑO DE MEDICINA INTERNA

No DEFINITIVO DE PROTOCOLO 2001-690-0149

INDICE

Antecedentes Científicos.....	9
Generalidades:.....	9
Historia:.....	9
Diagnóstico:.....	12
Justificación:.....	15
Planteamiento del Problema.....	16
Objetivo General.....	16
Objetivos Específicos.....	16
Material y Métodos.....	17
Sujetos.....	17
Lugar de realización del estudio.....	18
Diseño.....	18
Grupos de estudio.....	18
Criterios de Inclusión.....	18
Criterios de exclusión.....	19
Criterios de eliminación.....	19
Tamaño de la muestra.....	19
Análisis de datos.....	20
Forma de captura de datos.....	20
Resultados.....	21
Discusión.....	25
Conclusiones:.....	33
Bibliografía.....	34
Anexos.....	36

Utilidad clínica de la Reacción en Cadena de Polimerasa en el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar en el Centro Médico Nacional “La Raza”

Objetivo: Determinar la utilidad clínica de la prueba de PCR para detección de tuberculosis extrapulmonar en el Centro Médico Nacional “La Raza”

Material y Métodos: Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social que tengan como Hospital de atención el Centro Médico Nacional “La Raza” a quienes se halla solicitado la prueba de PCR para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar. Se aplicó un formato de revisión estandarizado.

Resultados: La PCR apoyo el diagnóstico final (positivo o negativo) en el 80.3% de los pacientes. El 76% de los casos considerados como Tb. presentaron resultado positivo, mientras que 84.61% de los casos considerados sin Tb tuvieron un resultado negativo por PCR. En 28% de los casos se inicio tratamiento y en el 42% se descarto Tb. de acuerdo a los resultados obtenidos por PCR. El 68% de los pacientes considerados con diagnóstico de Tb. de SNC y el 100% de los pacientes considerados con diagnóstico de Tb. genitourinaria tuvieron resultados positivos de PCR. Se reportaron BAAR positivo en 38% y cultivo para *M tb* positivo en 38% de los casos considerados como Tb. extrapulmonar.

Conclusiones: La prueba de PCR es una herramienta útil para el médico en patologías de difícil diagnóstico como lo es la Tb. Extrapulmonar, principalmente en la localización renal.

Palabras Clave: Tuberculosis, Extrapulmonar, PCR, Diagnostico.

Clinical utility of the Reaction in Chain of Polimerasa in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in the National Medical Center "La Raza"

Objective: To determine the clinical utility of the test of PCR for detection of extrapulmonary tuberculosis in the National Medical Center "La Raza"

Material and Methods. We revised the clinical files of the patient claimants of the Mexican Institute of the Public Health, whom were requested to have the test of PCR for the diagnose of extrapulmonary tuberculosis and who asked for attention in the National Medical Center "La Raza". A standardized revision format was applied.

Results: The PCR supported the final diagnosis (positive or negative) in 80.3% of the patients 76% of the cases considered as Tb. , presented positive result, while 84.61% of the cases considered without Tb had a negative result for PCR. In 28% of the cases the treatment was iniciated and in 42% of the cases, the results for PCR ruled out Tb. According to the results obtained by PCR, the patients considered with diagnosis of CNS Tb accounted for 68% meanwhile 100% of the patients considered for genitourinary Tb had PCR positive results . Positive BAAR was reported in 38% and the cultures for Mycobacterium tuberculosis were positive in up to 38% of the cases considered as extrapulmonary tuberculosis.

Conclusions: The test of PCR is an useful tool for the physician in pathologies of difficult diagnosis like extrapulmonary Tb is, mainly in renal involvement.

Words Key: Tuberculosis, Extrapulmonary, PCR, Diagnose.

Antecedentes Científicos.

Generalidades:

El género *Mycobacterium* comprende bacilos aerobios no móviles ni esporulados, de 0.2 a 0.6 por 1 a 10 micras. Su pared celular es rica en lípidos, lo que convierte a la superficie en hidrofóbica y a la micobacteria en resistente a desinfectantes y colorantes como el Gram o el Giemsa. Una vez teñidos se muestran resistentes a la decoloración (bacilos ácido-alcohol-resistentes – BAAR-), la mayoría de las micobacterias crecen con lentitud y se dividen sólo cada 12 a 24 horas, requiriendo para su crecimiento en cultivo de 3 a 8 semanas. Se han descrito por lo menos 41 especies de micobacterias, 27 de las cuales se aislaron de muestras clínicas humanas, sin embargo el 95% de las infecciones son causadas por sólo 6 especies : *M. tuberculosis (M tb)*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. Bovis*, *M. chelonae* y *M. leprae* ^(1,2).

Historia:

La tuberculosis es una de las enfermedades más antiguas conocidas por la humanidad. Esto se demostró con la observación de lesiones tuberculosas en la columna vertebral de momias egipcias. Durante la Revolución Industrial y la urbanización que acompañó a la misma en los siglos XVII y XVIII la tuberculosis se convirtió en un problema de proporciones epidémicas en

Europa, siendo la causa de al menos el 20 al 25%, de todas las muertes en Inglaterra y Gales en 1650. En Estado Unidos de Norte América (E.U.A.), la tasa de mortalidad anual por tuberculosis durante la primera parte del siglo XIX fue aproximadamente de 400 por 100,000 en la población general ⁽³⁾ Su etiología se debatió al límite, hasta que en 1882 Robert Koch descubre el bacilo que lleva su nombre. Con la mejoría de las condiciones de vida y alimentación, así como el aislamiento de los pacientes potencialmente infecciosos en sanatorios, se produjo un efecto favorable sobre la epidemiología de la tuberculosis, que se mantuvo hasta la primera mitad del siglo XX, en esta época con el descubrimiento de fármacos de actividad antimicobacteriana, se pensó, incluso se evidenció una notable disminución del número de casos por año. Esto se mantuvo hasta el último cuarto del siglo. ^(4,5)

Epidemiología.

La tuberculosis se considera una enfermedad infecciosa, oportunista, crónica, insidiosa,

cuya disminución en la incidencia que se venía observando a nivel mundial, cambió en la década de los ochenta cuando se observó un notable aumento de casos, y una marcada resistencia a fármacos que mostraban buenos efectos terapéuticos. ^(4,5) El fenómeno que se observó inicialmente en E.U.A. se notó pronto en Europa.

En 1995 se reportó al Centro de control de Enfermedades (CDC) en E.U.A un total de 22,813 nuevos casos de tuberculosis, lo que representó un aumento del 2.8% sobre el nivel más bajo reportado. En las mismas fechas la Organización

Mundial de la Salud (O.M.S.) reportó un total de 3.8 millones de nuevos casos a nivel mundial, 95% correspondientes a países en vías de desarrollo. ^(3,4,5).

Durante 1999 la O.M.S. reportó 10 millones de casos nuevos de tuberculosis en el mundo cada año y de ellos fallecen alrededor de 3 millones de personas ⁽⁶⁾. Se considera que el 30% de la población mundial es portadora de *M tb* y por tanto está en riesgo de desarrollar la enfermedad. ^(6,7,8).

En el aumento espectacular de la patología se consideran múltiples factores, los cuales al coincidir desencadenan las condiciones propicias para el desarrollo de la enfermedad, una situación importante es la aparición del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), entidad que establece la situación ideal para la reactivación de *M tb*. Una persona con primo-infección por *M Tb*, que adquiere el VIH presenta un riesgo anual del 3 al 5% de desarrollar tuberculosis activa, así mismo en países severamente castigados por el SIDA (Zambia, Tanzania, Malawi, Tailandia y E.U.A.) se ha observado un aumento considerable de casos nuevos de tuberculosis. ^(3,6,8,9).

Otros factores que también han influido son: alto número de migraciones del campo a la ciudad, (cinturones de miseria), falta de empleo, lo que condiciona marginación, deterioro físico y social (desnutrición, hacinamiento, drogadicción, etc.), incapacidad de los gobiernos para mejorar programas de control y tratamiento de la enfermedad, cuando es necesario. Otras entidades patológicas que condicionan la alta incidencia son: aumento en el número de casos de diabetes mellitus y sus complicaciones, nuevos casos de neoplasias malignas y enfermedades con componente auto-inmune, que necesitan tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores. Por último la aparición

de cepas resistentes a los agentes antimicobacterianos utilizados hasta la fecha (5,6,7,9).

En México la Dirección General de Epidemiología en su boletín número 2 de Enero del 2000, informa de 13,930 casos de tuberculosis acumulados hasta diciembre de 1999, comparados con 16,455 casos durante 1998, de esta casuística menos del 5% fueron enfermos menores de 15 años de edad y el 90% tenía tuberculosis pulmonar; el 74% de los diagnósticos se realizó por baciloscopia. En orden decreciente los estados más afectados son: Veracruz, Chiapas, Nuevo León, Baja California, Guerrero y el Estado de México para los cuales corresponde el 50% aproximadamente de todos los casos. En México el riesgo de infección o enfermedad tuberculosa de acuerdo con la O.M.S. es relativamente uniforme en la población en orden de un 0.5%. Se estima que un riesgo anual de infección corresponde a una incidencia aproximada de 20,000 por cada 100,000 individuos con baciloscopia positiva ^(6,7).

Diagnóstico:

El abordaje diagnóstico de la tuberculosis ha cambiado poco desde la época de Robert Koch, basándose todavía en la detección microscópica tiene buena especificidad y una sensibilidad máxima del 80 %¹. La microscopia directa no permite distinguir entre *Mb tb* y las micobacterias no tuberculosas, la mayoría de las cuales son resistentes a los antifímicos². La identificación de especie por

cultivo tradicional (Lowenstein-Jensen -estándar de oro-) requiere de 8 a 12 semanas^(1,2,3,7,11).

Los medios líquidos de cultivo desarrollados por Middlebrook (7H9 y 7H12) para los sistemas radiométrico y colorimétrico permiten el desarrollo de *Mb tb* en un periodo de 2 a 3 semanas, detectando inóculos de 200 a 300 unidades de organismos viables por ml.^(10,11)

Otros métodos para el diagnóstico de tuberculosis incluyen: hemocultivos (tuberculosis extrapulmonar), pruebas serológicas (analizadas por ELISA), las cuales no presentan suficiente sensibilidad y especificidad para ser útiles; cromatografía de gas-líquido, determinación de adenosina deaminasa, producto de linfocitos y monocitos afectados, RFLPs, sondas, hibridación, así como la cuantificación de células T antígeno-específicas. Estas pruebas se utilizan en investigación sin aplicación a poblaciones con alta incidencia y prevalencia de la enfermedad^(12,13).

La llegada de técnicas de amplificación de DNA tales como la PCR (Polymerase Chain Reaction), ha enfocado la atención de los investigadores en esa dirección. El concepto de amplificación de material genético específico a niveles detectables es muy atractivo. El uso de PCR en el diagnóstico de tuberculosis esta poco definido, los estudios hasta la fecha, incluyen muestras pequeñas, diferentes iniciadores, diferentes criterios diagnósticos, distintos o poco explicados estándares de oro y criterios clínicos, lo que hace difícil la comparación de dichos estudios. El uso de PCR en la identificación de *Mb tb* ha arrojado resultados excelentes, con una sensibilidad de 90% a 98% y una

especificidad de 98%, además de reducción en el número de días de espera para el inicio del tratamiento (7 días aproximadamente), por lo que algunas las instituciones han implementado el uso de PCR como recurso diagnóstico. Dentro de sus desventajas son: el alto costo (125 USD), necesidad de equipo especial y personal calificado para llevar a cabo esta técnica. Sin embargo ningún otro método ofrece un resultado rápido, sensible y accesible a la población ^(12,13,14,15).

En cuanto a la utilidad clínica se han publicado artículos acerca de PCR en tuberculosis pulmonar, ello correlacionando datos clínicos, cultivo y PCR. La serie mas grande reportada fue la evaluación de 844 muestras del tracto respiratorio realizada en 421 pacientes durante un periodo de 6 meses ⁽¹⁶⁾. Al realizar la comparación con cultivo se encontró una sensibilidad de 93.6% y especificidad de 97.8% con un valor predictivo positivo de 95.5% y valor predictivo negativo de 70%. No se ha reportado la eficacia clínica en tuberculosis extrapulmonar. Se ha discutido su utilidad en artículos y editoriales, teniendo controversia su aplicación, debido a que tiene alta sensibilidad pero la presencia de contaminación o incapacidad para señalar infección con gérmenes vivos limita uso, y no suplanta al cultivo ⁽¹⁷⁾.

La tuberculosis extrapulmonar representa un problema diagnóstico aun mayor a la tuberculosis pulmonar debido a la baja frecuencia y poca liberación de bacilos así como al hecho de localizarse en sitios poco accesibles; esta combinación causa que la confirmación bacteriológica resulte difícil implicando para ello procedimientos más invasivos en la obtención de las

muestras ⁽¹⁸⁾. Debido al relativamente bajo número de casos (16 %) ⁽¹⁹⁾ con frecuencia se omite el diagnóstico de manera inicial y los signos clínicos pasan desapercibidos para la mayoría de los médicos ⁽²⁰⁾. Por lo anterior es necesario evaluar la utilidad clínica de pruebas muy sensibles como lo es la PCR.

Justificación:

La prueba de Reacción de Cadena de Polimerasa es un recurso actual en el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar, algunas instituciones la han implementado con el fin de tener una herramienta rápida y sensible, mas que ningún otro método, sin embargo alguna de sus desventajas es el alto costo (125 USD), necesidad de equipo especial y personal calificado, a lo anterior se agrega la falta de información en el personal médico sobre su verdadera utilidad además de interpretación, por ello es necesario conocer lo que ocurre en nuestro medio, en donde las solicitudes de estudios como lo es la PCR aumentan sin tener datos acerca de la utilidad de la misma hacia el clínico, no reportándose trabajos en este contexto.

muestras ⁽¹⁸⁾. Debido al relativamente bajo número de casos (16 %) ⁽¹⁹⁾ con frecuencia se omite el diagnóstico de manera inicial y los signos clínicos pasan desapercibidos para la mayoría de los médicos ⁽²⁰⁾. Por lo anterior es necesario evaluar la utilidad clínica de pruebas muy sensibles como lo es la PCR.

Justificación:

La prueba de Reacción de Cadena de Polimerasa es un recurso actual en el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar, algunas instituciones la han implementado con el fin de tener una herramienta rápida y sensible, mas que ningún otro método, sin embargo alguna de sus desventajas es el alto costo (125 USD), necesidad de equipo especial y personal calificado, a lo anterior se agrega la falta de información en el personal médico sobre su verdadera utilidad además de interpretación, por ello es necesario conocer lo que ocurre en nuestro medio, en donde las solicitudes de estudios como lo es la PCR aumentan sin tener datos acerca de la utilidad de la misma hacia el clínico, no reportándose trabajos en este contexto.

Planteamiento del Problema

¿Tiene utilidad clínica la prueba de PCR para detección de tuberculosis extrapulmonar en el Centro Medico Nacional (CMN) “La Raza” ?

Objetivo General

Determinar la utilidad clínica de la prueba de PCR para detección de tuberculosis extrapulmonar en el Centro Medico Nacional “La Raza”

Objetivos Específicos

Revisar expedientes clínicos de pacientes derecho habientes del Instituto Mexicano del Seguro Social con Hospital de atención Centro Médico Nacional “La Raza” en quienes se halla solicitado la prueba de PCR para el diagnostico de tuberculosis extrapulmonar.

Correlacionar el resultado de la prueba con el diagnostico final respecto a tuberculosis pulmonar.

Determinar utilidad clínica con el inicio de tratamiento.

Planteamiento del Problema

¿Tiene utilidad clínica la prueba de PCR para detección de tuberculosis extrapulmonar en el Centro Medico Nacional (CMN) “La Raza” ?

Objetivo General

Determinar la utilidad clínica de la prueba de PCR para detección de tuberculosis extrapulmonar en el Centro Medico Nacional “La Raza”

Objetivos Específicos

Revisar expedientes clínicos de pacientes derecho habientes del Instituto Mexicano del Seguro Social con Hospital de atención Centro Médico Nacional “La Raza” en quienes se halla solicitado la prueba de PCR para el diagnostico de tuberculosis extrapulmonar.

Correlacionar el resultado de la prueba con el diagnostico final respecto a tuberculosis pulmonar.

Determinar utilidad clínica con el inicio de tratamiento.

Planteamiento del Problema

¿Tiene utilidad clínica la prueba de PCR para detección de tuberculosis extrapulmonar en el Centro Medico Nacional (CMN) “La Raza” ?

Objetivo General

Determinar la utilidad clínica de la prueba de PCR para detección de tuberculosis extrapulmonar en el Centro Medico Nacional “La Raza”

Objetivos Específicos

Revisar expedientes clínicos de pacientes derecho habientes del Instituto Mexicano del Seguro Social con Hospital de atención Centro Médico Nacional “La Raza” en quienes se halla solicitado la prueba de PCR para el diagnostico de tuberculosis extrapulmonar.

Correlacionar el resultado de la prueba con el diagnostico final respecto a tuberculosis pulmonar.

Determinar utilidad clínica con el inicio de tratamiento.

Material y Métodos

Se revisará el expediente clínico de los pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social que tengan como Hospital de atención el Centro Médico Nacional “La Raza” a quienes se halla solicitado la prueba de PCR para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar.

Se aplicará un formato de revisión que consta de datos generales, diagnósticos del paciente, datos en relación a motivo de solicitud de prueba de PCR, resultado, su utilidad (en cuanto a confirmación de sospecha clínica o confusión con el resultado), mención de la misma en notas, diagnóstico de tuberculosis, en caso de tuberculosis extrapulmonar sitio de localización de la misma, instauración de tratamiento con resultado positivo, compatibilidad con resto de exámenes de laboratorio y gabinete y localización del reporte de estudio en el expediente.

Se realizará una descripción de los datos con reporte en frecuencias absolutas y relativas.

Sujetos

Expedientes de pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social que tengan como Hospital de atención el Centro Médico Nacional “La Raza” a quienes se halla solicitado prueba de PCR para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar

Lugar de realización del estudio

Archivo clínico del Hospital de Infectología CMN La Raza, Hospital de Especialidades CMN La Raza, Hospital General CMN La Raza, Hospital de Ginecología y Obstetricia CMN La Raza.

Diseño

Estudio observacional, retrospectivo, prolectivo, transversal, descriptivo

Grupos de estudio

Se realizará el estudio en un solo grupo de pacientes, todos aquellos en que se halla realizado prueba de PCR para detección de tuberculosis extrapulmonar en los últimos 3 años.

Criterios de Inclusión

Todo expediente clínico de pacientes en que se halla realizado la prueba de PCR para detección de tuberculosis extrapulmonar.

Criterios de exclusión

Todas aquellas pruebas realizadas en donde no se encuentre un expediente clínico archivado en cualquiera de los Hospitales del Centro Médico Nacional La Raza

Criterios de eliminación

Los expedientes con datos incompletos que comprometan la toma de decisión .

Tamaño de la muestra

Se recabarán todos los casos a los que se les realizó PCR. El periodo es de tres años, debido a que en dicho tiempo se ha implementado la prueba en el CMN La Raza.

Análisis de datos

Debido a que es un estudio descriptivo de tipo transversal se reportaran los datos con frecuencias relativas y absolutas, el estudio no esta diseñado por la forma de recolección de la información para realizar análisis de sensibilidad y especificidad o valores predictivos, ya que la clínica no es el estándar de oro para diagnostico de tuberculosis extrapulmonar y la diversidad de métodos con los que se llegó a diagnostico definitivo (cultivo, BAAR, biopsia, respuesta al tratamiento) darían conclusiones erróneas.

Forma de captura de datos

Se realizó la captura por medio de un cuestionario para la revisión de expedientes estandarizado.

Resultados

Se realizaron un total de 61 pruebas de PCR para detección de Tb extrapulmonar, de ellos se encontraron 51 expedientes en los archivos clínicos del Hospital de Infectología, Hospital de Especialidades, Hospital General y Hospital de Ginecología y Obstetricia del CMN “La Raza”. Se aplicó el formato de revisión para el expediente clínico previamente elaborado (anexo 1) encontrando los siguientes resultados:

En cuanto a las personas con diagnóstico presuntivo de Tb extrapulmonar el sexo femenino 34 (67.84 %) predominó sobre el sexo masculino con 17 (32.15%) (fig. 1); la edad se dividió en grupos de 10 años con un rango de 18 a 92 años (fig. 2). El diagnóstico de envío fue Tb en Sistema Nervioso Central (SNC) en 25 pacientes (49.01%), de ellos se especificó afección cerebral en 5 pacientes (9.8 %) , medular 3 (5.88 %), meníngea 9 (17.64 %) y no especificada 8 (16.68 %); Tuberculosis genitourinaria 20 pacientes (39.21%), de ellos a nivel renal 19 (37.25 %) y vejiga 1 (1.96 %). Otras localizaciones fueron: óseo 2 (3.91%), articular 2 (3.91 %), pleural 1 (1.96 %), ganglionar 1 (1.91%) (fig. 3).

De los casos anteriores se confirmó el diagnóstico de Tb extrapulmonar por medio de cuadro clínico, cultivo, baciloscopías, y respuesta al tratamiento en 25 pacientes (49.01 %), reportando lo siguiente : existió un igual número de casos entre personas del sexo femenino 12 (54.54%) y sexo masculino 10 (45.45%)(fig. 4); los casos de acuerdo a edad están concentrados (22) de la

tercera a la séptima década de la vida sumando en su conjunto (90.90%) (fig.5).

En los resultados de PCR se reportaron 23 pruebas positivas (45.09 %) y negativas en 28 (54.90 %) (fig. 6).El clínico consideró que el resultado de PCR apoyó el diagnóstico final (positivo o negativo) en 41 pacientes (80.39 %) y no lo apoyo en 10 (19.60 %) (fig. 7). El 76% de los casos (19/25) considerados como Tb. extrapulmonar presentaron resultado positivo por PCR (fig. 8), mientras que el 84.61% de los casos (22/26) considerados sin Tb extrapulmonar tuvieron un resultado negativo por PCR (fig. 9). Las notas médicas respecto al resultado de PCR fueron favorables en 20 casos (39.21 %) y desfavorables en 10 (19.60 %), no encontrando 21 notas en este respecto (41.17 %) (fig. 10).

Se solicitaron estudios confirmatorios en 44 pacientes (86.27 %) y en 7 no se realizaron más estudios (13.72 %), de los 51 pacientes se encontró en las muestras enviadas resultados positivos con baciloscopias en 8 pacientes (15.68%), cultivo 8 (15.68%), el estudio radiológico (tele radiografía de tórax) fue compatible con el resultado de la PCR (positivo o negativo) en 30 pacientes (58.82 %). Se instaló tratamiento en base al resultado de la PCR en 7 pacientes (28%)(fig. 11).Se descartó Tb extrapulmonar en base a resultado de PCR en 11 pacientes (42%)(fig. 12). Finalmente se localizó en expediente el resultado de la PCR en 21 casos (41.17 %) (fig. 13).

Para valorar la utilidad clínica se documentó el resultado de PCR y la decisión final del médico para iniciar tratamiento, así como el resultado obtenido caso por caso, se encontró lo siguiente:

De los 25 pacientes con sospecha clínica inicial de Tb en SNC en 14 (100%) se consideraron como positivos para Tb (fig. 14), de ellos 9 (68.28%) presentaron resultados positivos con PCR (fig. 15) , y se inició tratamiento en base a estudio de PCR en 4 (28.57%) , sin embargo en 5 (35.71%) de los casos con alta sospecha clínica a pesar de resultado negativos de PCR se inicio el tratamiento. Se descartó tuberculosis en 11 pacientes (100%), de los cuales 9 (81.81%) tuvieron resultados negativos en PCR (fig. 16), con modificación de la conducta médica inicial en 5 (45.45%) en base a PCR , se reportó un resultado falso positivo (9.09 %), el paciente tenía diagnostico de HIV y linfoma de Hodgkin.

En cuanto a la prueba de PCR en orina para descartar Tb Genitourinaria se analizaron 20 casos de los cuales se consideraron a 9 (100%) como positivos para Tb (fig. 17) , los 9 (100%) presentaron resultados positivos con PCR (fig 18), iniciando tratamiento en base a PCR en 3 (33.33%). Los considerados negativos fueron 11(100%) de los cuales 9 (81.81%) presentaron prueba negativa para PCR (fig 19), con modificación de la conducta médica inicial en base a resultado de PCR en 6 (54.54%), 2 (18.18%) se consideraron falsos positivos, debido a que presentaron baciloscopias y cultivos negativos , encontrándose asintomáticos..

Dentro de otras localizaciones se obtuvo 1 resultado positivo en pleura e inicio tratamiento. Se consideraron negativos las localizaciones en ganglio 1, óseo 2, a nivel articular 2, con resultados negativos por PCR, sin embargo en 1 de ellos se considero positivo por hallazgos compatibles con Tb en biopsia e inicio tratamiento con buena respuesta(fig. 20).

Discusión

En el presente estudio se trato de analizar la utilidad clínica en un centro de médico de tercer nivel (CMN “La Raza”) de una prueba de laboratorio (PCR) en el diagnostico de tuberculosis, es conocido que la prueba tiene una sensibilidad alta, por lo que es útil en localizaciones en donde el nivel de liberación de bacilos es poco, sin embargo esto mismo la hace una prueba con altas probabilidades de presentar resultados positivos por contaminación, o el no poder distinguir entre bacilos vivos o muertos.

A continuación se discutirán algunos de los hallazgos mas importantes del estudio y correlacionará con lo escrito en la literatura:

Se encontró una igual proporción de personas del sexo femenino 12 (54.54%), sexo masculino 10 (45.45%), de acuerdo a las referencias no existe predominio de algún sexo sobre otro en esta patología.

En cuanto a la edad están concentrados los casos (22) de la tercera a la séptima década de la vida sumando en su conjunto (90.90%) en referencias previas se encuentra la mayor proporción de casos de la segunda a la séptima década de la vida, esto en personas sin inmunocompromiso, sin embargo se encuentra un numero creciente de casos de tuberculosis conforme aumenta la edad, lo que sucedió en el estudio con reporte de 5 casos (25%) a excepción de la tuberculosis meníngea y ganglionar lo que no se puede corroborar en el presente estudio debido al bajo número de casos⁽²¹⁾.

Se encontró un diagnóstico presuntivo de afección en el sistema nervioso central en 25 pacientes, corroborándose en 14 lo que correspondió a la mayor proporción de la serie, que representan un 56 % del total de personas con tuberculosis extrapulmonar, la literatura refiere una localización a este nivel de solo 5 %, encontrándose entre los órganos menos afectados por la tuberculosis, sin embargo debemos considerar que existe una mayor prevalencia de tuberculosis en países subdesarrollados, además de que nuestro hospital es considerado como un centro de referencia de pacientes con patologías particularmente devastadoras, como es la afección de tuberculosis en sistema nervioso central. Debido a la gran variedad de presentaciones clínicas el examen físico y los estudios de rutina del laboratorio no ayudan a establecer el diagnóstico a este nivel, por ello en presencia de signos meníngeos o sospecha clínica está indicada la punción lumbar, como un paso más en la secuencia diagnóstica, generalmente el líquido cefalorraquídeo (LCR) es normal, y el diagnóstico definitivo se establece por un conjunto de hallazgos dados por estudios de gabinete como la tomografía computada, la cual en ocasiones también puede ser normal o sólo mostrar ligero edema, resonancia magnética, rayos X o por la resección del tejido dañado biopsia o aspiración de la lesión (esto sólo de ser posible). Debido a que la identificación del organismo es crucial para el diagnóstico de tuberculosis se han ideado varios métodos para ello, sin embargo las muestras de LCR a la tinción para BAAR suelen ser negativas, de cualquier manera está indicado el cultivo el cual aumenta la sensibilidad (85%) y la especificidad (98%). Los métodos de amplificación de DNA incluyendo la PCR pueden ser aplicados a una gran variedad de especímenes clínicos, pudiendo detectar hasta un mínimo 10 bacilos, en

muestras BAAR positivos la PCR reporta una sensibilidad del 95% y una especificidad de 98%, en muestras que contienen pocos organismos o que son BAAR negativos, sólo es positivo en un 48 a 53% y la especificidad es de 95% ⁽¹⁸⁾.

García-Monco y cols. realizaron una revisión de la literatura donde encuentra una gran variación tanto de la sensibilidad como de la especificidad de la PCR, mostrando valores que van desde 54% comparando PCR contra complejos inmunes, hasta 90% comparada con cuadro clínico, la especificidad por su parte se encuentra con valores como : 89 a 100% comparado con cuadro clínico y de 98% comparado con el método de complejos inmunes ⁽²²⁾; Sin embargo Jiménez y cols. afirman que las variaciones entre estudios son muy frecuentes y no se pueden obtener conclusiones definitivas ⁽²³⁾. Parra y cols. concluyen por su parte que el uso de la PCR tienen mayor sensibilidad que el BAAR y puede dar resultados dentro de las 24 hrs de recibida la muestra en el laboratorio ⁽²⁴⁾

Aslanzadeh y cols, realizaron un estudio prospectivo donde compararon BAAR y cultivo contra PCR para el diagnóstico de tuberculosis, obteniendo un 100% de sensibilidad y especificidad, y mientras que el cultivo tardó 8 semanas en desarrollarse, y el BAAR sólo obtuvo 87% de sensibilidad, el resultado de la PCR estuvo disponible dentro de las 48 hrs. después de obtenida la muestra ⁽²⁵⁾. Se han reportado en la literatura estudios de PCR comparado con métodos inmunológicos como Inmunoblot para detección de antígenos de la micobacteria, reportándose mayor sensibilidad y facilidad en su realización

que la PCR ^(26,27). Otros autores como Brienze y cols, por su parte reportan una sensibilidad muy baja para PCR (36%), y una especificidad de 53%, en estudio realizado en Brasil en 91 pacientes ⁽²⁸⁾. En el presente estudio se detectaron 9 casos con el método de PCR de 14 totales (64.28%). Es conveniente mencionar que el diagnóstico final en los casos considerados como resultados falsos negativos fue hecho con la respuesta al tratamiento, ya que otras pruebas como cultivo y BAAR en LCR no detectaron bacilos.

En cuanto a la tuberculosis genitourinaria es considerada como el segundo sitio de afección con una incidencia de 27 % (Rango de 14 a 41 %) en reportes de Estados Unidos Canadá e Inglaterra ⁽²⁹⁾. En el presente estudio se encontró un diagnóstico presuntivo en 20 pacientes (39.21 %) sin embargo solo se corroboró en 9 personas, correspondiente al 36 % de los casos con tuberculosis extrapulmonar.

En los países subdesarrollados la tuberculosis extrapulmonar tiene mayor incidencia, sin embargo este fenómeno es inverso en Tb. Genitourinaria ya que se documenta una afección del 5% en pacientes de origen Hindú, con respecto a 27 % encontrado en población Europea, en cuanto a edad se encuentra una igualdad de proporción. ⁽³⁰⁾.

El diagnóstico es difícil inicialmente desde las características clínicas, se ha reportado en pacientes con sintomatología típicas de cistitis bacteriana que no tiene respuesta al tratamiento antibiótico convencional, o bien en pacientes con piuria, sin que se encuentre un cultivo bacteriano positivo, otros síntomas son

dolor suprapúbico o en las fosas renales , síntomas como cólico renal son poco frecuentes (10%), síntomas generales como fiebre , pérdida de peso o diaforesis nocturna son inusuales. Se han tratado de buscar otros elementos diagnósticos como lo son exámenes de gabinete reportando únicamente resultados positivos en 30 % de los casos de lesiones sugestivas de Tb. pulmonar en Tele Rx. de tórax.

La presentación es tan poco específica que Lattimer y cols ⁽³¹⁾ reportaron en una serie de casos que 18 de 25 pacientes con Tb. renal documentada por cultivo presentaron sospecha clínica hasta que se documentaron cavitaciones múltiples renales, no hay que olvidar que el diagnóstico en ocasiones se realiza postmortem.

Entre otros elementos diagnósticos se cuenta con urografía intravenosa que puede detectar cambios en un cálice afectado, en una etapa avanzada se puede encontrar distorsión calicial así como de las estructuras de la uretra y fibrosis de la vejiga, el ultrasonido puede revelar dilatación calicial y evidencia de obstrucción.

En la Tb. es poco común la evolución hacia falla renal terminal , sin embargo es importante considerarla , ya que se es un padecimiento con tratamiento potencial. En las estadísticas Europeas de la Asociación de Trasplante y Diálisis se encuentra una afección de 0 65% ⁽³²⁾, sin embargo existen países con mayor incidencia como lo es Grecia (4 51%). Estadísticas recientes indica en 2000,

una afección de 0.24% de acuerdo a países como Estados Unidos, Australia y Europa ⁽³³⁾.

Se han reportado cierto número de caso en pacientes con tratamiento a base de hemodiálisis , caracterizado por pérdida de peso , fiebre y anorexia , por lo regular con antecedentes de tuberculosis pulmonar ⁽³⁴⁾ .

Un grupo de especial interés son los trasplantados renales los cuales tienen una incidencia dependiendo de la región de 0.35 a 15%⁽³⁵⁾, en la mayoría de los casos la enfermedad involucra inicialmente pulmón, todo esto se relaciona al uso de inmunosupresión, así el realizar pruebas con tuberculina en países como el nuestro tiene poco valor debido a la alta prevalencia de esta enfermedad ⁽³⁴⁾. La sintomatología se encuentra enmascarada en ocasiones por el tratamiento inmunosupresor utilizado, sin embargo la mortalidad con esta asociación es elevada con reporte de hasta el 30%, por ello en algunos países se ha optado por el inicio de tratamiento generalizado con isoniacida durante 6 meses documentado una disminución en el número de casos ⁽³⁶⁾, sin embargo el dar el medicamento de manera rutinaria aumenta el número de casos con efectos colaterales que incluye desde disfunción hepática y malestar general, hasta la muerte, por lo que se ha considerado la elección de pacientes candidatos a la terapia en base a características clínicas y no solamente a prevalencia. En nuestro estudio, de los 20 pacientes con diagnóstico presuntivo de Tb. renal 10 de ellos (50%) tenían el antecedente de trasplante renal, documentando en 3 de ellos pruebas positivas con PCR e iniciando el tratamiento.

Por lo anterior es importante el desarrollo de pruebas diagnosticas sensibles y especificas . Inicialmente se ha evaluado el papel de la biopsia convencional con análisis posterior en sistemas automatizados como lo es la radiometria sin tener aún resultados convincentes ⁽³⁷⁾. En cuanto a la visualización de BAAR es poco probable su positividad, ya que el número de bacilos encontrados en muestras sistematizadas no son del todo halagadoras , y mucho menos de muestras de orina, además de lo anterior se tiene que considerar la contaminación de la uretra inferior por patógenos comensales de la especie *Mycobacterium* presentes, sobre todo en población de países subdesarrollados.

El motivo de estudio se encuentra en este apartado, con técnicas de diagnostico diferentes como lo es la PCR con buenos resultados en especificidad y sensibilidad, sin embargo esto como se mencionó anteriormente impide la discriminación entre bacilos muertos y vivos, así como el distinguir de una afección previa con la actual ⁽³⁸⁾. Nosotros encontramos a este respecto 2 casos con resultados positivos por PCR, sin embargo no tenían sintomatología sugestiva y no se documentó otra prueba adyacente positiva, por lo que se catalogaron como falsos positivos; por otro lado el resto (9 casos) tuvieron un resultado de PCR positivo.

En cuanto a la Tb. con localización a nivel diferente a sistema nerviosos central y genitourinario se encontró 1 caso a nivel pleural y 1 a nivel articular, corroborado los dos por biopsia, en la afección articular la prueba de PCR fue negativa. No existen estudios que indiquen la sensibilidad y especificidad de

PCR a este nivel, solamente se ha utilizado en el diagnóstico y se han referido los resultados como reporte de casos.

En los siguientes años se prevee que el número de casos aumentará debido a que la población inmunosuprimida tiene una mayor probabilidad de afección, así lo demuestran las estadísticas del Gobierno de los Estados Unidos , en esta poblaciones se conoce que el 30 % muere por causa de la tuberculosis (3 millones de personas), esto es principalmente en pacientes con un nivel de inmunosupresión severo (menos de 50 células T CD4+)⁽³⁹⁾, por que se deben implementar estudios que busquen encontrar herramientas para la detección y tratamiento temprano.

Conclusiones:

El número de casos de tuberculosis extrapulmonar fue igual en hombres y mujeres.

El 90% de los casos están concentrados entre la tercera y la séptima década de la vida.

La PCR apoyó el diagnóstico final de Tb. extrapulmonar (positivo o negativo) en el 80.3% de los pacientes.

El 76% de los casos considerados como Tb. extrapulmonar presentaron resultado positivo por PCR.

El 84.61% de los casos considerados sin Tb extrapulmonar tuvieron un resultado negativo por PCR.

En 28% de los casos se inició tratamiento de acuerdo a los resultados de PCR y en el 42% se descartó Tb. extrapulmonar en base a PCR.

El 68% de los pacientes considerados con diagnóstico de Tb. de SNC tuvieron resultados positivos de PCR.

El 100% de los pacientes considerados con diagnóstico de Tb. genitourinaria, tuvieron resultado positivo de PCR.

Se reportó BAAR positivo en 38% de los casos de Tb. extrapulmonar.

Se reportó cultivo para *M tb* positivo en 38% de los casos considerados como Tb. extrapulmonar.

Se debe buscar un nuevo estándar de oro para el diagnóstico de Tb. extrapulmonar, ya que el cultivo o BAAR tienen pocos resultados positivos y el cuadro clínico es heterogéneo.

Finalmente consideramos que prueba de PCR es una herramienta útil para el médico en patologías de difícil diagnóstico como lo es la Tb. extrapulmonar.

Bibliografía

- 1 Murray P, Kobayashi GS, Pfaller MA Microbiología médica, segunda edición, México, Harcourt Brace, 1999 320-333
- 2 Hebert M, Sommers MD Enfermedades micobacterianas Henry JB. Masson Salvat. Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio 9ª edición 1997
- 3 Harrison FB, Principios de Medicina interna 14ª edición México, Mc Graw Hill 1998.1149-1161
- 4.American Thoracic Society and Centers for Disease Control of tuberculosis in the USA Am Rev Resp Dis 1992, 146 1623.
- 5 Cantwell M, Snider D, Cauthen G, et al Epidemiology of tuberculosis in the USA 1985 Through 1992. JAMA 1994, 272:535
- 6 Segura DJ Temas Selectos de Infectología en pacientes adultos Revista del sistema de educación continua para el médico familiar y general. AC.1999 (8) 7-11
- 7 Anónimo. Tuberculosis pulmonar Vieja enfermedad nuevos problemas Infectología Clínica. 2000; 2 (3): 25-35
- 8 Hatfull GF, The Molecular Genetics of *Mycobacterium tuberculosis*. Current Topics of Microbiol And Imm 1996; 215:2947.
9. Antonucci, Giorgio, Girardi,, et al. Risk factors for tuberculosis in HIV infected persons A prospective cohort study JAMA 1995; 274 143-148
- 10.Middlebrook G, Riggardo Z, Tiggert W Automatable Radiometric detection of growth of *Mycobacterium tuberculosis* in selective media Am Rev Resp Dis 1977, 115. 1066
- 11 Anargyros P, David S, Astill SL, et al Comparison of improved BACTEC and L-J media for culture of Micobacteria from clinical specimens J Clin Microbiol 1990; (6) 1288-91
12. Lalvani A, Pathan A, Mc Shane Rapid detection of mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells Am J Respir Crit Care Med 2001,163:824-828.
- 13 Gascoyne- Binzi DM, Hawkepm False negative PCR on cerebrospinal fluid samples in tuberculosis meningitis. J Neurol Neurosurg & Psy. 1999,67 (2):250
- 14 Louie M, Louie L, Sumor A The role of DNA amplification technology in the diagnosis of infectious diseases CMAJ-JAMC 2000 163 (3) 301-09
- 15 Thwaites G, Chau T, Mai N. Tuberculous meningitis. . J Neurol Neurosurg & Psy 2000, 68(3) 289-299
16. Stephen P. Sharon L Catanzaro A. Clinical efficacy of Amplified Mycobacterum tuberculosis Direct Test for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis Am J Resp Crit Care Med. 1996, 153. 1606-1610
- 17 Barnes P Rapid Diagnostic Test of Tuberculosis Am J Resp Crit Care Med 1997, 155:1497-8.
- 18 American Thoracic Society, Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children Am J Respir Crit Care Med 2000,161· 1376-95
- 19 Centers for Disease Control and Prevention Reported tuberculosis in the United States, 1997 Atlanta Centers for Disease Control and Prevention, 1998
20. Weir MR, Thornton GF Extrapulmonary tuberculosis. Experience of a community hospital and review of the literature Am J Med 79 467-478, 1985
21. Farer LS, Lowell LM, Meador MP· Extrapulmonary tuberculosis in the United States. Am J Epidemiol 109 205-217, 1979.
22. Juan C Garcia-Monco MD Infection central nervous system tuberculosis Neurologic Clinics. 1999, 17 (4):737-59

23. Jiménez, David MD, Díaz, Gema MD, Pérez-Rodríguez, Esteban MD Diagnosis of Pleural Tuberculosis Chest 2002 Volume 121(3) p 1005
24. Parra R, Onrubia F, Séller L, et al Diagnostico de tuberculosis extrapulmonar Rev Esp Anesthesiol Reanim 2002 Jan 49(1) 48-50
25. Aslanzadeh J, de la Viuda M, Fillie M, Smith WB, Namadani H, Comparison of culture and acid-fast bacilli stain PCR for detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical samples. Mol Cell Probes 1998 Aug, 12(4) 207-11
26. Sumi MG, Mathai A, Reuben S, Sarada C, Radhakrishnan VV Immunocytochemical method for early laboratory diagnosis of tuberculous meningitis. Clin Diagn Lab Immunol 2002 Mar;9(2) 344-7
27. SumiA Mathai S Reuben, C Sarada, V V Radhakrishnan R. Indulakshmi, M Sathish, R Ajaykumar and Y. K. Manju A comparative evaluation of dot immunobinding assay (Dot-Iba) and polymerase chain reaction (PCR) for the laboratory diagnosis of tuberculous meningitis M G Diagnostic Microbiology and Infectious Disease (42), Issue 1, January 2002, Pages 35-38
28. Brienze VM, Tonon AP, Pereira FJ, Liso E, Tognola WA, dos Santos MA, Ferreira MU Low sensitivity of polymerase chain reaction for diagnosis of tuberculous meningitis in southeastern Brazil Rev Soc Bras Med Trop 2001 Jul-Aug,34(4).389-93.
29. Kennedy DH Extrapulmonary tuberculosis In. *The Biology of the Mycobacteria*, Vol III, edited by Ratledge C, Stanford JL, Grange JM, New York, Academic Press, 1989, pp 245-284
30. Grange JM, Yates MD, Ormerod LP Factors determining ethnic differences in the incidence of bacteriologically confirmed genitourinary tuberculosis in South East England *J Infect* 30: 37-40, 1995
31. Lattimer JK Renal tuberculosis. *N Engl J Med* 273: 208-211, 1965
32. Eastwood JB, Zaidi M, Maxwell JD, Wing AJ, Pazianas M. Tuberculosis as primary renal diagnosis in end-stage uraemia *J Nephrol* 7 290-293, 1994.
33. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Bucciantti G, Lowenfels AB, Wolfe RA, Jones E, Disney APS, Briggs D, McCredie M, Boyle P Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand Results from an international comparative study *Am J Kidney Dis* 35 157-165, 2000.
34. Woeltje KF, Mathew A, Rothstein M, Seiler S, Fraser VJ. Tuberculosis infection and anergy in hemodialysis patients *Am J Kidney Dis* 31: 848-852, 1998.
35. Singh N, Paterson DL *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: Impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 27 1266-1277, 1998
36. Yildiz A, Sever MS, Turkmen A, Eeder T, Besisik F, Tabak L, Ece T, Kilicarslan I, Ark E Tuberculosis after renal transplantation Experience of one Turkish centre *Nephrol Dial Transplant* 13 1872-1875, 1998
37. Collins CH, Grange JM, Yates MD. *Tuberculosis Bacteriology, Organisation and Practice*, 2nd Ed, Oxford, Butterworth Heinemann, 1997
38. Van Vollenhoven P, Heyns CF, de Beer PM, Whitaker P, van Helden PD, Victor T. Polymerase chain reaction in the diagnosis of urinary tract tuberculosis *Urol Res* 24 107-111, 1996.
39. Farmer P, Bayona J, Becerra M, Furin J, Henry C, Hiatt H, Kim JY, Mitnick C, Nardell E, Shin S. The dilemma of MDR-TB in the global era *Int J Tuberc Lung Dis* 2 869-876. 1999

Anexos

Distribución de pacientes con diagnóstico presuntivo de Tb extrapulmonar de acuerdo a sexo

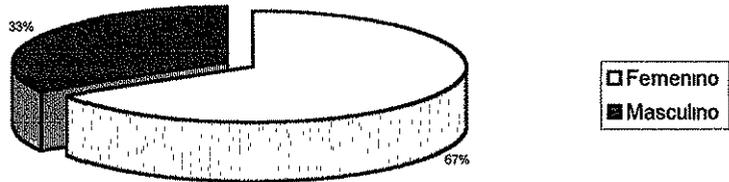
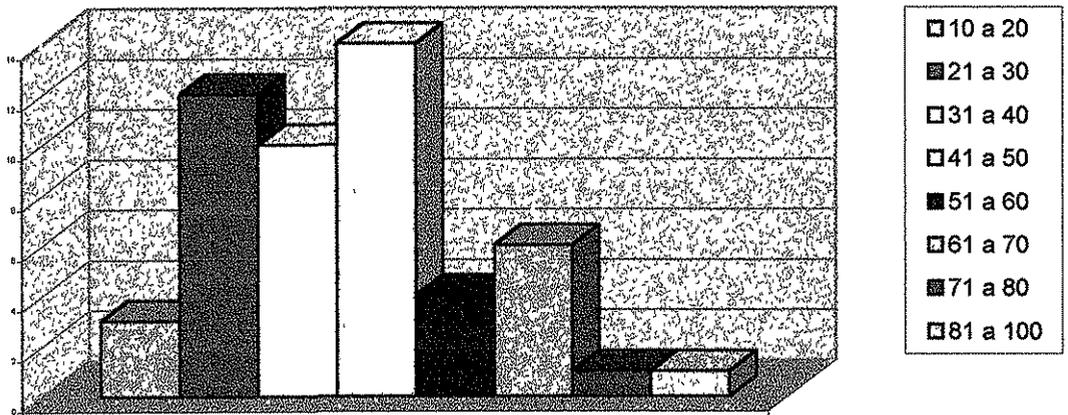


Figura 1



Distribución de pacientes con diagnóstico presuntivo de Tb extrapulmonar de acuerdo a edad

Figura 2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Organo de localización presuntivo de Tb extrapulmonar

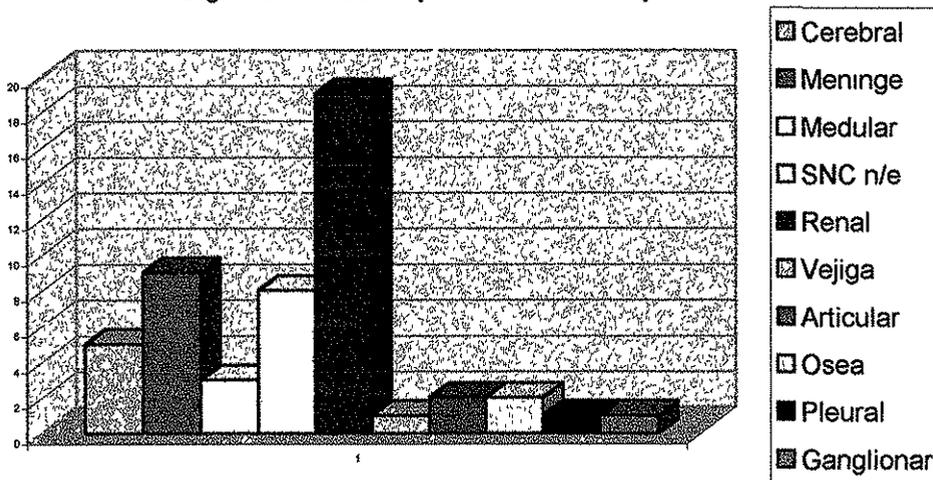


Figura 3

Distribución de pacientes con diagnóstico de Tb extrapulmonar de acuerdo a sexo

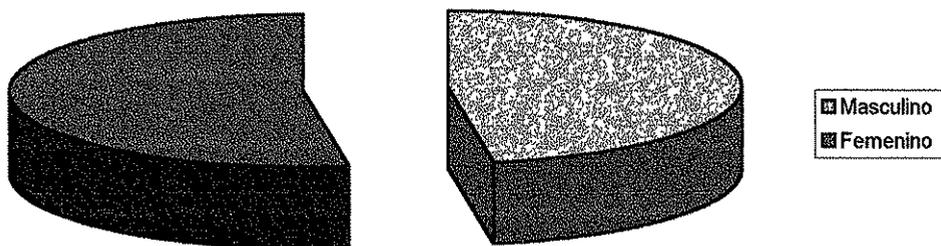


Figura 4

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Distribución de pacientes con diagnóstico de Tb extrapulmonar de acuerdo a edad

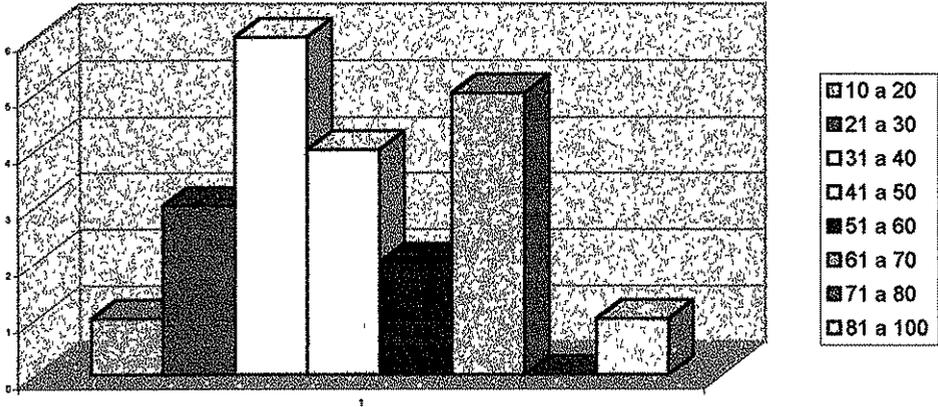
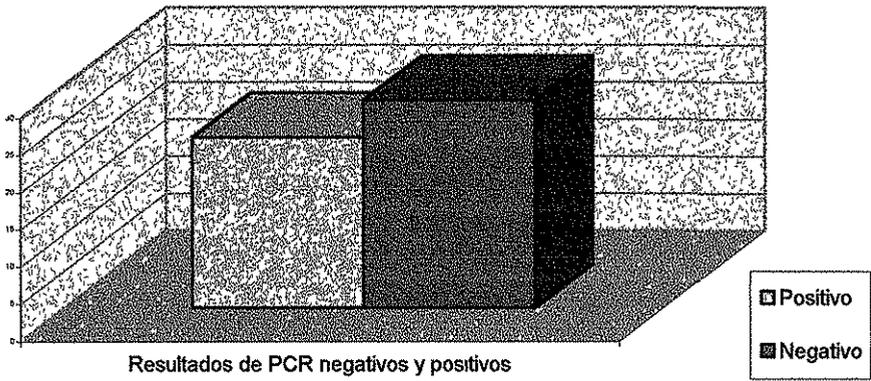


Figura 5



Resultados de PCR negativos y positivos

Figura 6

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

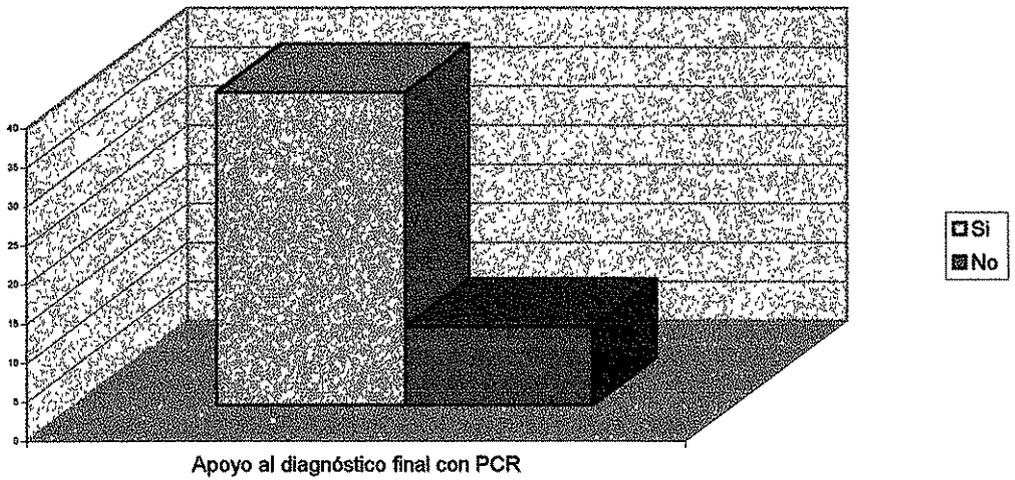


Figura 7

Casos de Tb extrapulmonar y resultados de PCR

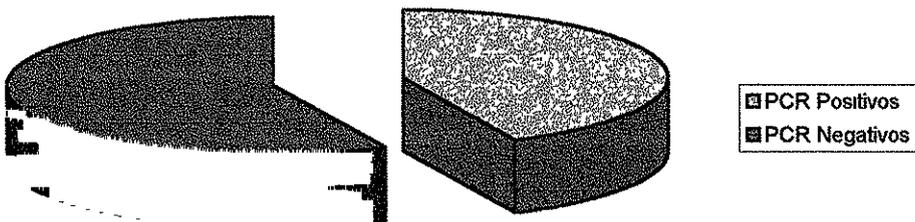


Figura 8

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO CORRESPONDE A LA INSTITUCION

Pacientes sin Tb extrapulmonar y resultados de PCR

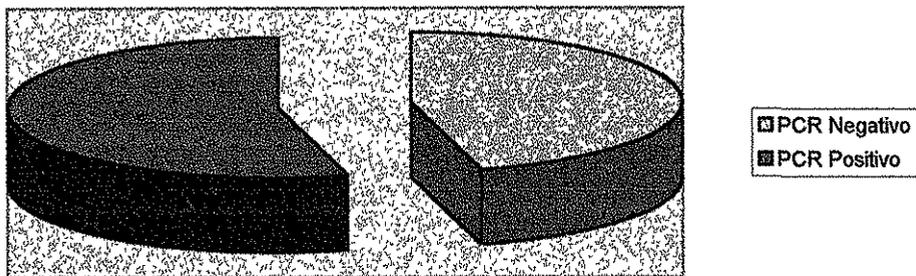


Figura 9

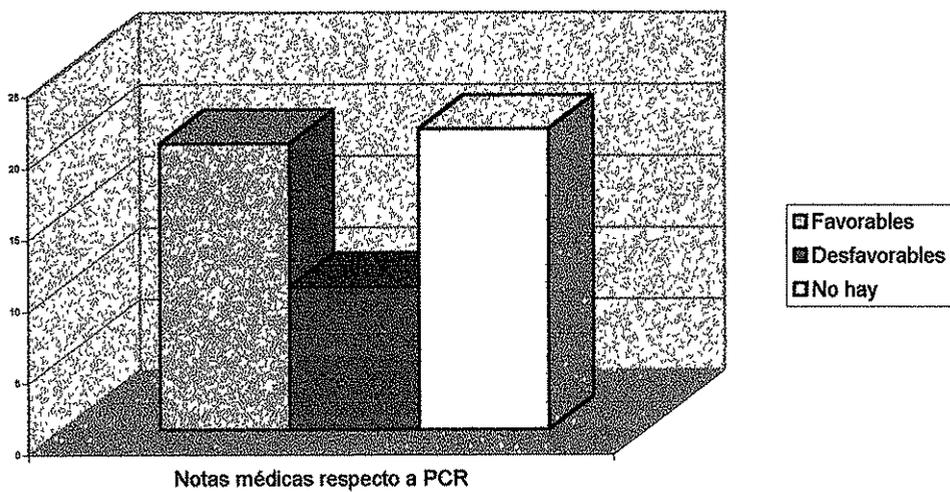


Figura 10

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Inicio de tratamiento en base al resultado de PCR

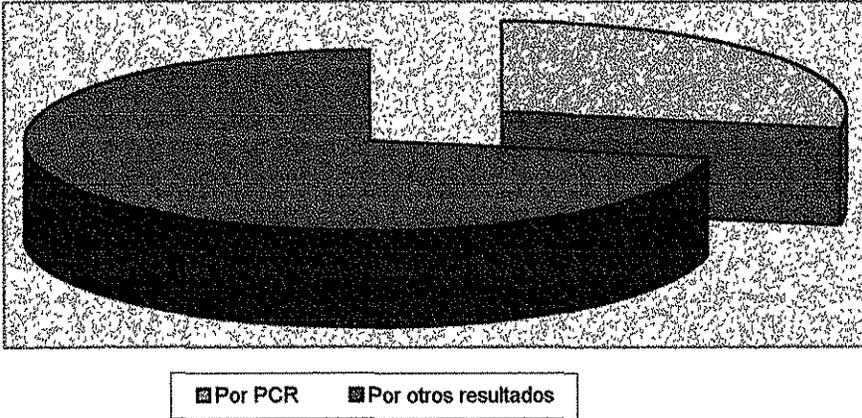


Figura 11

Tb extrapulmonar descartada por PCR

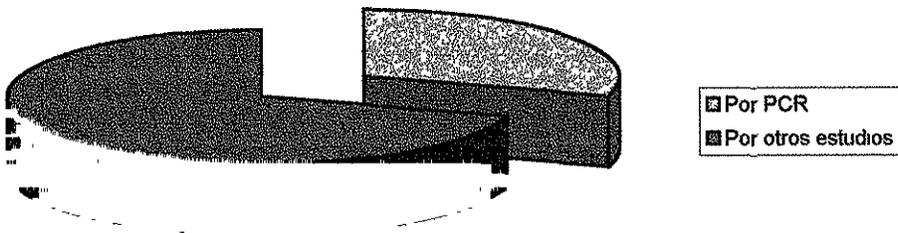


Figura 12

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

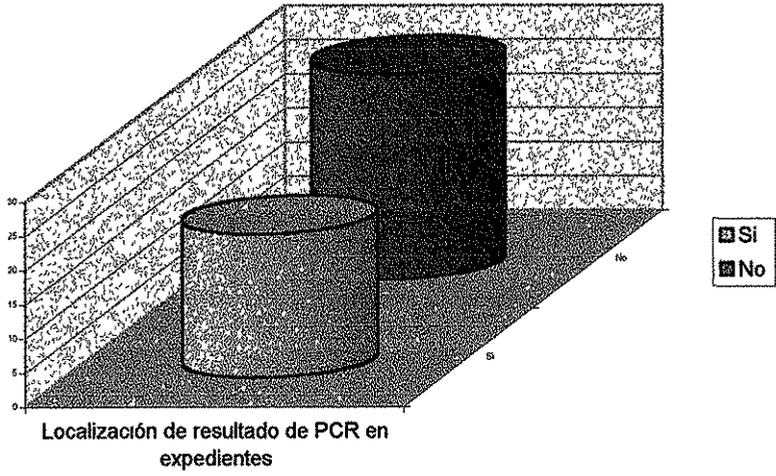


Figura 13

Diagnósticos de Tb en SNC respecto a sospecha clínica inicial

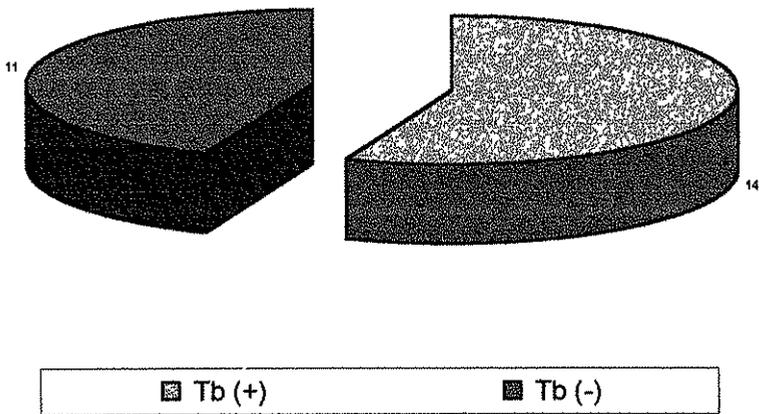


Figura 14

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Casos de Tb en SNC y resultados de PCR

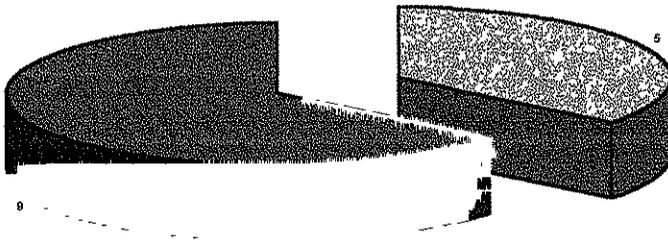


Figura 15

Pacientes sin Tb SNC y resultados de PCR

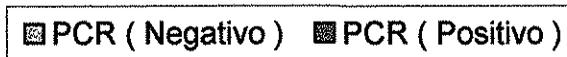
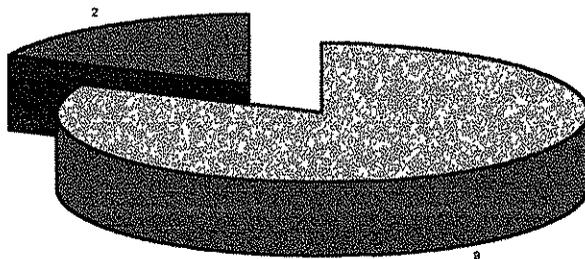


Figura 16

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Diagnósticos de Tb en riñón respecto a sospecha clínica inicial

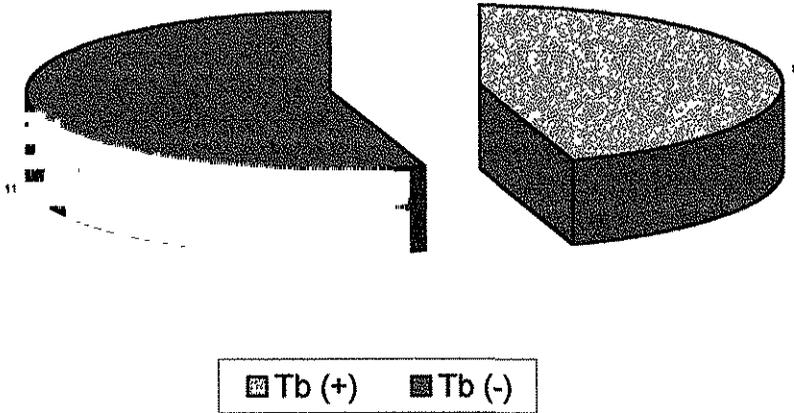


Figura 17

Casos de Tb en riñón y resultados de PCR

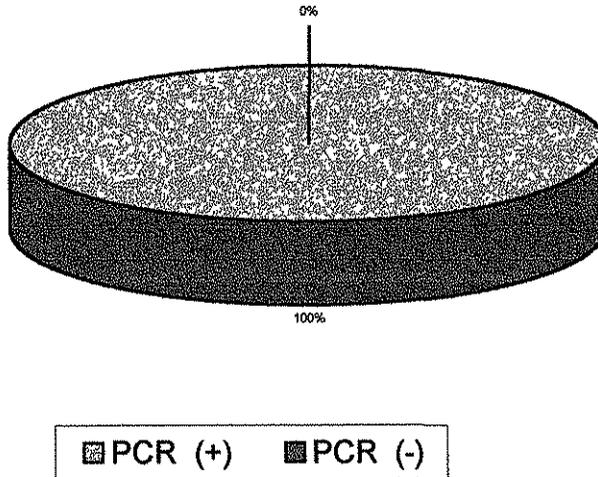


Figura 18

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Pacientes sin Tb en riñón y resultados de PCR

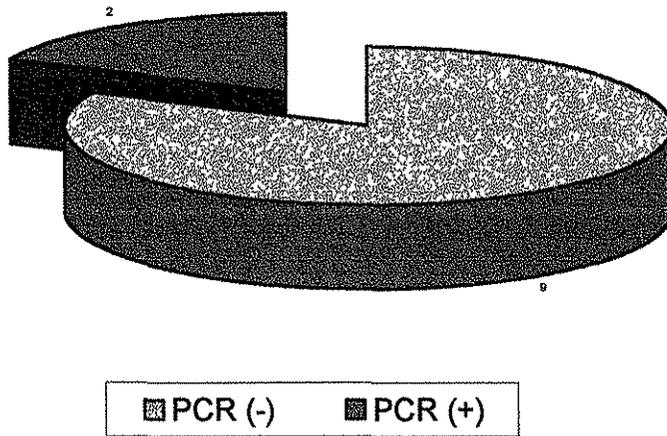


Figura 19

Diagnostico de Tb en pleura, ganglio, óseo y articular

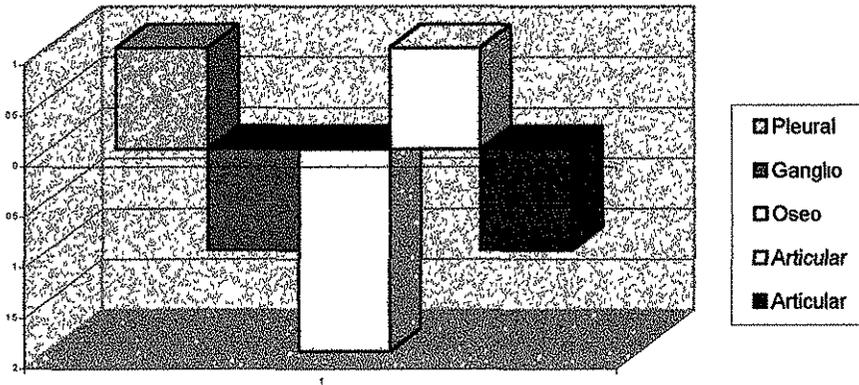


Figura 20

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Anexo 1

Cuestionario Pacientes con PCR Para TB

Id de Paciente	<input type="text"/>	Fecha	<input type="text"/>
Nombre	<input type="text"/>	Edad	<input type="text"/>
Filiación	<input type="text"/>	Sexo	<input type="text"/>

Diagnostico actual del paciente:

¿El paciente tiene TB confirmada?

Localización de la lesión

LABORATORIOS

Baciloscopías	<input type="text"/>	PCR	<input type="text"/>
Cultivo	<input type="text"/>	Hija	<input type="text"/>

El Resultado de la PCR apoya el diagnóstico?

¿Causó confusión?

Las notas medicas al respecto son:

<input type="checkbox"/> Favorables	<input type="checkbox"/> Indiferentes
<input type="checkbox"/> Desfavorables	<input type="checkbox"/> No hay

¿Se solicitaron estudios confirmatorios?

¿El cuadro clínico es compatible con el resultado del PCR?

¿La imagen radiológica es compatible con el resultado del PCR?

¿Se instalo tratamiento en base al resultado del PCR?

¿Se localizo el resultado de PCR en expediente?

Observaciones

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN