

78  
11227



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL  
CENTER**

**CORRELACION CLINICA, EPIDEMIOLOGICA Y  
DIAGNOSTICA DE LAS ENFERMEDADES POR  
MICOBACTERIAS EN EL AMERICAN BRITISH  
COWDRAY MEDICAL CENTER DEL 1 DE ENERO  
DEL 2000 AL 31 DE MAYO DEL 2003.**

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**P R E S E N T A :  
DRA. MARCELA MARTÍNEZ PRIETO**

**DIRECTOR DE TESIS: DR. JAVIER BAQUERA HEREDIA**

**PROFESOR TITULAR CURSO: DR. FRANCISCO MORENO**

**MEXICO D. F.**

**AGOSTO DEL 2003**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

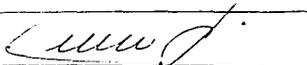
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
FACULTAD DE MEDICINA

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER

CORRELACIÓN CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA Y DIAGNÓSTICA DE LAS  
ENFERMEDADES POR MICOBACTERIAS EN EL AMERICAN BRITISH  
COWDRAY MEDICAL CENTER DEL 1 DE ENERO DEL 2000 AL 31 DE MAYO  
DEL 2003



DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ  
JEFE DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA  
AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER



DR. JOSE JAVIER ELIZALDE  
JEFE DE DIVISIÓN DE ENSEÑANZA  
AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER



DR. JAVIER BAQUERA HEREDIA  
LABORATORIO DE PATOLOGÍA QUIRÚRGICA  
AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**INDICE****PÁGINAS**

I.- Introducción	1
II.- Antecedentes	3
III.- Marco Teórico	5
IV.- Planteamiento del problema	6
V.- Justificación	7
VI.- Hipótesis	7
VII.- Objetivos	8
VIII.- Diseño del estudio	8
IX.- Pacientes y métodos	9
X.- Resultados	14
XI.- Discusión	25
XII.- Conclusiones	47
XIII.- Referencias bibliográficas	50
XIV.- Anexo: hoja de recolección de datos	56

VENIS CON  
FALSA DE ORIGEN

**DEDICADO A:**

Las que por la convivencia diaria en los momentos buenos y malos me enseñaron a ser fuerte: Madre, Abueluca, Tía Ma. Eugenia, Hilde.

Vater, por tu ejemplo

Uncle..... tu sabes

A mis maestros de la vida y la medicina con *metta*: Dr. Javier Baquera, guru-Fogues, Joaquín García, Dra. Lilia Macedo, Dr. Alfredo Ponce de León, Dr. Sifuentes.

A quienes por su paciencia, amistad y apoyo incondicional me ayudaron a quedarme donde debía hacerlo en el momento en que debía hacerlo: Pau, Carvalho, Alfredo Ancona MSPS, Andrés Hagerman, Pili, Roldano, Juanel, Esteban, Oscarín Peggy, Hugo Zulaica, Laura Jáuregui, Roberto García Graullera, Dr. Francisco Moreno

A mis amigos residentes de Medicina Interna

Karmelario

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

***"If the number of victims which a disease claims is the measure of it's significance, then all diseases, particularly the most dreaded infectious diseases, such as bubonic plague, Asiatic Cholera, et. cetera, must rank far behind tuberculosis"***

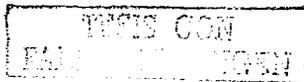
***Robert Koch, 1882***

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCION

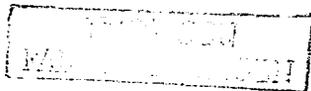
El bacilo de la tuberculosis es el agente infeccioso que causa mas muertes en el mundo (1). El complejo *Mycobacterium tuberculosis* incluye cuatro especies *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*. *M. tuberculosis*, *M. bovis* y *M. africanum* que son capaces de provocar enfermedad en animales y en humanos. La similitud de la composición antigénica provoca que muchos laboratorios no logren diferenciar estas especies (2).

*M. Tuberculosis* infecta a mas de un tercio de la población mundial (3). Se estima que 1.7 billones de personas están infectadas por *Mycobacterium tuberculosis*, es responsable de aproximadamente 3 millones de muertes al año y un 25% de las muertes prevenibles. Se estima que se diagnosticarán 12 millones de casos nuevos para el año 2005 (4) La mayoría de los casos se encuentran en los países en desarrollo. Una serie de factores contribuyen a la diseminación de la enfermedad como el acceso limitado a los servicios de salud, desnutrición (5) y coexistencia con otras enfermedades, Vgr; inmunosupresión y enfermedad pulmonar (6). La tuberculosis ha emergido como un serio problema de salud pública. De 1953 a 1984 la incidencia de tuberculosis en los Estados Unidos había disminuido de forma progresiva (7). Desde el final de la década de los ochenta el numero de casos ha ido en incremento (8). El resurgimiento de la enfermedad, es secundario a la confluencia de varios factores que incluyen la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana(VIH), uso de drogas intravenosas, la migración desde países donde la enfermedad es endémica, la indigencia y la inexistencia de programas estrictos de control (9). De la misma manera, esta nueva epidemia, se ha



acompañado por un incremento de la transmisión nosocomial de la enfermedad (10) y la proporción de cepas resistentes a los medicamentos antituberculosos (11).

En México la tuberculosis continúa siendo endémica. De acuerdo con los informes del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis, las tasas de incidencia han aumentado de 14.4 casos por 100 000 habitantes en 1986 a 18.2 casos por 100 000 habitantes en 1996. Sin embargo, es seguro que el número real de casos sea mucho más alto; se ha estimado que la tasa de morbilidad anual es de 540 casos por 100 000 habitantes (12). En México desconocemos el impacto epidemiológico real de la infección por VIH sobre la tuberculosis (14). A pesar de que se tiene un programa de tuberculosis desde hace varias décadas, la tasa de mortalidad por tuberculosis en 1996 fue de 4.3 por 100, 000 habitantes (15). El problema de la resistencia resulta de tratamientos inadecuados por administración insuficiente del medicamento, esquemas inapropiados o mal apego. La resistencia antimicrobiana es una amenaza a los programas de control en el mundo entero. Los pacientes infectados con cepas resistentes tienen menores probabilidades de curación, de la misma manera, el tratamiento en estos casos es mas caro y tóxico (16).

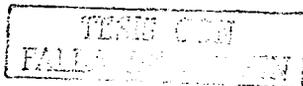


## ANTECEDENTES

En 1882 Koch describió el bacilo tuberculoso y 3 años más tarde, Alvarez y Tavel, en la literatura francesa hicieron el primer aislamiento de bacilos ácido-alcohol resistentes no tuberculosis en humanos. En 1896 el término *Mycobacterium* fue usado al identificar un gran grupo de bacterias diferente (17). Las micobacterias típicas son *M. tuberculosis*, *M. leprae*, *M. africanum* y *M. bovis*. Las micobacterias no tuberculosas a lo largo del tiempo han recibido muchos nombres: atípicas, paratuberculosas, no clasificadas, anónimas, oportunistas, tuberculoides, y otras micobacterias, sin embargo, según Wolinsky, lo más correcto es llamarlas micobacterias no tuberculosis (18).

La historia de las micobacterias no tuberculosis se inicia en 1900 en Alemania, donde Marzinowski aisló de la cripta amigdalina un bacilo de crecimiento rápido, probablemente, *M. fortuitum*, en 1904 Ophüls publicó el aislamiento de una micobacteria relacionada con el complejo *M. fortuitum* a partir de un absceso provocado por una inyección. En 1926 Aronson describió y llamó *M. marinum* al agente causal de la enfermedad de un pez de agua salada, señaló que las colonias tenían color limón y posteriormente naranja. En 1948, MacCallum, Tohurst y colaboradores, en Australia descubrieron una enfermedad ocasionada por otra micobacteria: *M. ulcerans*. (17)

En 1953 Buhler y Pollak, comunicaron dos casos de enfermedad por bacilos amarillos, hoy conocidos como *M. kansasii*. Un reporte preliminar del año de 1954, Timpe y Runyon, tratan el tema de la relación de las micobacterias atípicas y enfermedad pulmonar. En 1959 Runyon propone una clasificación en 4 grupos basándose en la velocidad de crecimiento y en la producción o no de pigmento:



- I Fotocromógenas
- II Escotocromógenas
- III No fotocromógenas
- IV Rápido crecimiento

Las micobacterias se consideran de crecimiento rápido si lo hacen en menos de una semana, y pertenecen al otro grupo si ocupan más de una semana; son fotocromógenas si pigmentan con la luz y escotocromógenas si sucede en la oscuridad; no cromógenas si no cambian con la luz y permanecen de color blanco. Un cultivo se considera negativo si no se observa crecimiento en 8 semanas (18).

De éste grupo en particular, el cuál se ha considerado como uno de los más grandes grupos de patógenos emergentes en la actualidad, cabe mencionar varias características importantes:

Las micobacterias atípicas son bacilos ácido-alcohol resistentes, Gram positivos, no esporulados, inmóviles; en general se desarrollan a 37°C, su membrana plasmática está constituida por péptidoglicanos, arabinogalactano, ácidos micólicos, micósidos y lípidos complejos (18).

Son saprófitos ambientales que inducen respuesta inmune sin causar infección y que dependiendo de la especie de la micobacteria, el grado de exposición y el estado inmune del huésped, pueden ó no desarrollar enfermedad, la transmisión persona a persona es excepcional, sin embargo se han registrado epidemias nosocomiales transmitidas por el aire, soluciones para diálisis o de líquidos para aplicación intravenosa. (19)



## MARCO TEORICO

Una de las principales características de las enfermedades por micobacterias es su capacidad para causar patología desde meses hasta años después de la infección. Existen estudios que sugieren que un tercio de los casos de tuberculosis resultan de la primoinfección sin embargo la frecuencia de tuberculosis en grupos específicos no se ha definido (20). En la mayoría de los individuos se mantiene controlada por el sistema inmune y solo el 10% desarrolla la enfermedad. Pese a esto, en la tuberculosis primaria no todas las bacterias son eliminadas. Algunos bacilos permanecen latentes en los tejidos por el resto de la vida. Estas bacterias persistentes existen en un estado fisiológico similar al de las bacterias latentes (21). Se asume que la tuberculosis en personas nacidas en áreas endémicas resulta de la reactivación de la enfermedad por éstas bacterias latentes (22).

El diagnóstico de tuberculosis latente se establece por la ausencia de enfermedad clínica y un PPD positivo o radiografía de tórax que muestra cicatrices o nódulos calcificados indicativos de una infección primaria resuelta. Los pacientes con tuberculosis latente no transmiten la enfermedad. Sin embargo, en países donde la enfermedad no es endémica tienen un riesgo de 2-23% de presentar una reactivación (12)

Los estudios epidemiológicos en pacientes con tuberculosis durante la década de los noventa (7,9,11) describen varios factores como contribuyentes a la última epidemia de tuberculosis tales como: falta de recursos y una infraestructura de salud pública

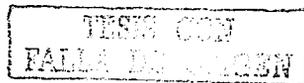


adecuada, la epidemia del VIH, abuso de sustancias, inmigrantes y la presencia de tuberculosis multiresistente (23).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aún considerando la enfermedad por *Mycobacterium tuberculosis* de manera aislada, ésta es compleja en sus manifestaciones clínicas. Si se estudian como grupo las enfermedades por micobacterias en general, resultan un problema insoluble en bases puramente clínicas. La sospecha clínica debe ser seguida por un grupo de estudios de imagen y laboratorio cuidadosamente seleccionados en base a la posibilidad que tienen de aportar elementos a este problema clínicamente diagnóstico (costo, invasividad, sensibilidad, especificidad). De éstos los exámenes microbiológicos e histopatológicos son los que de una manera directa permiten establecer el diagnóstico y tratamiento específico.

Las características demográficas de los pacientes del Hospital ABC son diferentes a las identificadas como factores contribuyentes a la última epidemia de tuberculosis en el mundo por lo que la distribución de la enfermedad, sus manifestaciones clínicas y el tipo de micobacteria o micobacterias por las cuales se infectan, plantean un problema diagnóstico especial.



## JUSTIFICACION

La población que se atiende en el Centro Médico ABC es étnica y socioeconómicamente diferente a la población que se atiende en las instituciones públicas de salud. Esto condiciona que los patrones conocidos de una enfermedad común como la tuberculosis, sean diferentes y produzcan cuadros clínicos atípicos.

## HIPOTESIS

- 1.-La infección por micobacterias en pacientes del Hospital ABC es predominantemente extrapulmonar independientemente de las comorbilidades del paciente.
- 2.-Las micobacterias involucradas son tuberculosas y no tuberculosas.
- 3.-La segregación por patrones histopatológicos, en presencia de una micobacteria identificada permite postular que existen grupos de respuestas tisulares para grupos de micobacterias que, sin ser mutuamente excluyentes, podrían idealmente permitir una aproximación a la identificación precisa del germen en base, por ejemplo, a la posibilidad de correlacionar las manifestaciones clínicas con el tipo de micobacteria, la velocidad de crecimiento y el patrón de respuesta del tejido.



## **OBJETIVOS**

### General

1.-Describir las características de las enfermedades por micobacterias en el Hospital ABC

### Específicos

2.-Establecer la distribución topográfica de las lesiones por micobacterias.

3.-Describir los principales síntomas de presentación.

4.-Describir las condiciones médico-quirúrgicas subyacentes a la infección.

5.-Describir los métodos diagnósticos que se utilizan en esta institución.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Es un estudio transversal, observacional y descriptivo



## PACIENTES Y MÉTODOS

### Criterios de inclusión

1. Todos los pacientes del Hospital ABC que dentro del periodo del 1 de enero del 2000 al 31 de mayo del 2003 tuvieran los siguientes hallazgos:

- a. Histopatológicamente, la presencia de patrones compatibles:

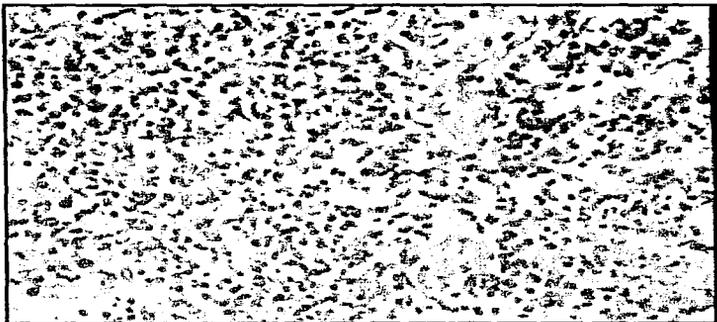
- i. Granulomas tuberculoideos con o sin necrosis
- ii. Abscesos con o sin vacuolas
- iii. Infiltración fibrohistiocítica
- iv. Paniculitis con o sin vasculitis (&)

Se consideró Ziehl-Neelsen (ZN) y Auramina-Rodamina (AR) positivo cuando se encontró como mínimo un microorganismo de características morfológicas y tintoriales habituales.

- b. Microbiológicamente

- i. Bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) positivo
- ii. Crecimiento en cultivo (Lowenstein-Jensen y/o cultivo rápido)
- iii. Métodos diagnósticos por biología molecular: reacción de la polimerasa en cadena (PCR) positiva para alguna micobacteria y/o medición positiva para Adenosín-deaminasa (ADA) en líquidos corporales.





FALL 1954

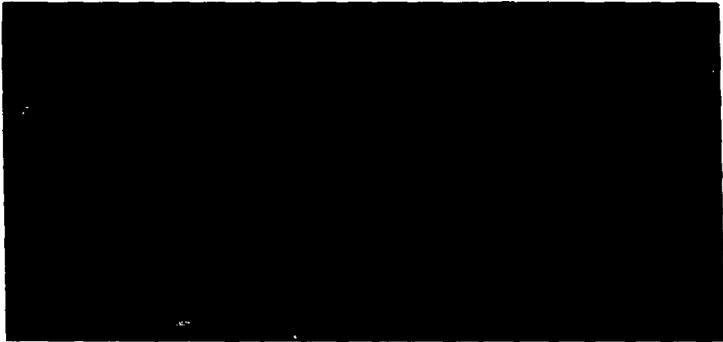


Fig. 1.- El control positivo que se utilizó en el estudio es este fragmento de pulmón humano de autopsia con infección por *M. tuberculosis* corroborada por cultivo. La positividad al anti-PPD revelado con Nueva Fuscina es tan aparente, que es discernible aún a bajos aumentos como un precipitado de color rojo brillante (A. 200x), mientras que para el mismo tejido y el mismo aumento, los bacilos ácido alcohol resistentes no son discernibles con Ziehl Neelsen (B), como en la auramina rodamina que se muestra en C.

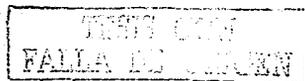
INSTITUTO GON  
FALLA DE ZIEHL NEELSEN

**Criterios de exclusión:**

- a. Aquellos pacientes con diagnóstico de probable micobacteriosis en que ninguno de los métodos ensayados fue positivo
- b. Aquellos pacientes que no contaron con tejido disponible para tinciones.
- c. Aquellos pacientes que no contaron con expediente médico para la recolección de datos clínicos y demográficos

En los archivos del laboratorio de microbiología se enlistaron los resultados de tinciones positivas para BAAR, realizados a partir de los cultivos solicitados para micobacterias. No se obtuvo la tipificación de las micobacterias cultivadas porque esta información se maquila en un laboratorio foráneo. De la base de datos del laboratorio clínico se obtuvieron los reportes para PCR y ADA positivos.

De los libros del archivo del laboratorio de patología quirúrgica de los años 2000-2003 del Hospital ABC se recolectaron informes, laminillas y bloques de parafina que cumplieran con los patrones citados, independientemente de que la sospecha de micobacteriosis estuviera establecida o no en el diagnóstico. Todas las laminillas fueron revisadas nuevamente por un patólogo (JBH). De todos los bloques de parafina se realizaron cortes para inmunohistoquímica para *M. tuberculosis*, que fueron revisadas por el mismo patólogo (50 campos adecuados x laminilla) y en los casos necesarios se realizaron tinciones adicionales.



En este estudio se empleó un anticuerpo policlonal de conejo anti-*Mycobacterium tuberculosis*, elaborado por la casa Fitzgerald™. Se utilizó como inmunógeno PPD purificado, y se obtuvo una IgG anti-PPD que reacciona con un mínimo de dos bandas electroforéticas principales ( *g* y *b* ) de *M. tuberculosis*. El fabricante estipula que el anticuerpo puede reaccionar en un porcentaje no establecido, con especies relacionadas. El anticuerpo policlonal, tiene la ventaja de la gran sensibilidad que le otorga la capacidad de reconocer diferentes epitopos, independientemente de que algunos de ellos hayan sido "enmascarados" o destruidos durante el proceso histopatológico. El anticuerpo anti-PPD se incubó con el tejido problema y con el testigo positivo durante 40 minutos a 22° C (temperatura ambiente), con una dilución de 1:2000. Previa a la incubación se utilizó recuperación antigénica mediante vapor a 96° C durante 40 minutos, en un solo evento, con las preparaciones sumergidas en solución de Declere™. El sistema de detección de la señal que se utilizó fue a base de estreptavidina biotina. En la mitad de los casos se utilizó conjugada con peroxidasa y se reveló con diaminobenzidina como cromógeno (PAP/DAB); este compuesto produce una señal de color café. La otra mitad de los casos se reveló con fosfatasa alcalina y Nueva Fuscina (Biogenex™); este compuesto produce una señal roja (FA/NF). Esta división de los casos se hizo con el objeto de evaluar las ventajas y desventajas de ambos sistemas. El método de inmunohistoquímica se realizó como esta descrito (44).

Se revisaron los expedientes clínicos para llenar la hoja de recolección de datos, que se incluye (anexo). No se encontró referencia en los mismos de ninguno de los factores de riesgo descritos en la literatura para desarrollar tuberculosis tales como: hacinamiento, consumo de leche no pasteurizada, abuso de sustancias, insuficiencia renal, silicosis, desnutrición o linfoma.



## RESULTADOS

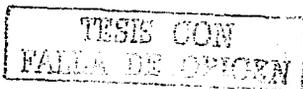
Se revisaron los archivos de los laboratorios de patología quirúrgica y patología clínica de enero del 2000 al 31 de mayo del 2002 encontrando lo siguiente:

A) Patología quirúrgica: de 35,344 especímenes encontramos 117 estudios de biopsia y piezas quirúrgicas con patrones morfológicos sugerentes de corresponder a infección por micobacterias. Se seleccionaron como casos 37 tejidos que fueron positivos para una o más de las reacciones de ZN (18 casos), AR (7 casos) e inmunomarcación con anticuerpo anti-PPD (24 casos) para un total de 33 pacientes.

B) Microbiología: Doce cultivos de diferentes pacientes fueron positivos con crecimiento de colonias sugestivo de corresponder a micobacterias; de las cuales se identificaron 5 como *M tuberculosis*, una como *M. abscessus* por el método de PCR.

C) Laboratorio clínico: se encontraron 148 reportes de PCR de 127 pacientes con 5 positivos para *M tuberculosis* y 1 positivo para *M abscessus*, determinados en los cultivos mencionados en el inciso B. De la misma base de datos se obtuvieron seis reportes para medición de ADA en líquidos corporales. Todos estos fueron positivos. Con esto se obtuvieron 12 pacientes, siete de los cuales contaron además con tejido para estudio histopatológico en los que posteriormente se realizó búsqueda de micobacterias por los mismos métodos.

Así se reunieron 38 pacientes con diagnóstico de enfermedad por micobacterias para revisión de expedientes. Dos pacientes fueron excluidos por contar con expediente clínico de urgencias que no proporcionaba los datos necesarios para llenar la hoja de recolección de datos. Ocho pacientes no contaron con expediente clínico para revisión.



	Numero	%
Femenino	17	60.7
Masculino	11	39.3
Total	28	100

**Tabla 1: Distribución por género**

De los 28 pacientes incluidos en el estudio, 17 (60.7%) fueron mujeres y 11(39.3%) hombres con un rango de edad de 2 a 87 años y un promedio de 51 años.

**Tabla 2: Distribución por grupos de edad**

Rango de edad (años)	Numero	%
0-10	1	3.5
11-20	0	0
21-30	3	10.7
31-40	4	14.2
41-50	4	14.2
51-60	6	21.5
61-70	6	21.5
71-80	1	3.5
81-90	2	7.1

De los factores de riesgo descritos asociados con la infección por micobacterias, once pacientes (39.2%) tomaban bebidas alcohólicas de forma ocasional, 3 pacientes tomaban bebidas de forma intensa (10.7%), ocho (28.5%) no tomaban bebidas alcohólicas y en 6 (21.4%) pacientes este dato no fue referido en el expediente. Siete expedientes (25%) referían exposición previa a personas con tuberculosis, dos (7.1%) la negaban y en el resto no se encontró esta información. Se encontraron únicamente 2 pacientes con Diabetes Mellitus (7.1%) y una paciente con antecedente de diabetes gestacional. Dos pacientes (7.1%) contaban con el diagnóstico de SIDA. Dos pacientes (7.1%) tomaban esteroides de forma crónica. Dos pacientes (7.1%) eran trabajadores de la salud. Una paciente (3.5%) estaba gastrectomizada. Un paciente tuvo tuberculosis pulmonar seis meses previos al diagnóstico de tuberculosis ganglionar. Solo en dos



expedientes se refirió un esquema de vacunación completo, sin descripción explícita de aplicación de BCG.

Factor de Riesgo	Numero	%
Etilismo intenso	3	10.7
Etilismo social	11	39.2
Etilismo negado	8	28.5
Trabajador de la salud	2	7.1
Combe (+)	7	25
Combe (-)	2	7.1
Diabetes Mellitus	2	7.1
SIDA	2	7.1
Esteroides	2	7.1

Tabla 3: Factores de Riesgo

Los diagnósticos de ingreso al hospital por orden de frecuencia fueron los siguientes: nódulo pulmonar en estudio 5 pacientes (17.8%), dolor óseo 5 pacientes (17.8%), dolor abdominal y laparotomía exploradora 5 (17.8%) pacientes, dolor torácico 3 pacientes (10.7%), disnea 2 pacientes (7.1%), tos crónica 2 pacientes (7.1%), e infertilidad, pérdida de peso, fiebre, adenopatía, amaurosis fugax, y realización de cesárea todos con un paciente. Como sintomatología agregada se refirió la presencia de fiebre en 5 pacientes (17.8%) y cuatro pacientes presentaron pérdida ponderal (14.2%).

Motivo de ingreso	Numero	%
Nódulo Pulmonar	5	17.8
Dolor Óseo	5	17.8
Dolor abdominal	5	17.8
Dolor torácico	3	10.7
Disnea	2	7.1
Tos crónica	2	7.1
Otros	6	21.4

Tabla 4: Motivo de ingreso





FALL - 1961

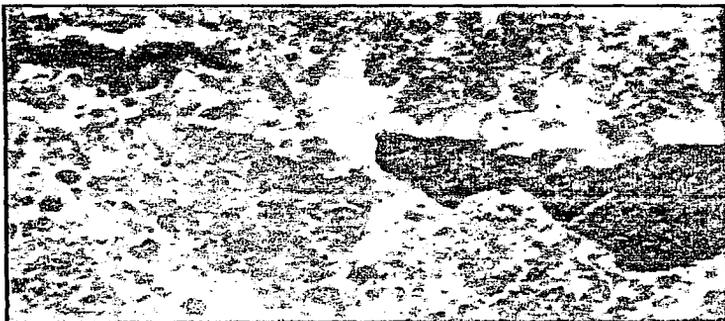


Fig.2.- Paciente #3: Neumonía necrosante con cavitación: La superficie interna de la cavidad esta revestida por colonias bacterianas (A, hematoxilina eosina. 20x), ácido alcohol resistentes (B, 20x y C, 600x . Ziehl Neelsen) e intensamente positivas al anti-PPD (D, cromógeno rojo. 20x).



La topografía de las infecciones se muestra en la siguiente tabla:

Sitio	Numero	%
Pulmonar	7	25
Pleural	4	14
Osea/articular	3	11
Ganglionar	2	7.1
Abdominal	2	7.1
Cutánea	2	7.1
SNC	2	7.1
Intestinal	1	3.6
Endometrial	1	3.6
Pericárdica	1	3.6
Mediastinal	1	3.6
Renal	1	3.6
Placentaria	1	3.6

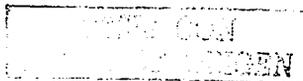
Tabla 5: localización de las lesiones

De los pacientes con enfermedad cutánea una fue peneana y otra anoctal.

Ninguno de los pacientes presentó una radiografía de tórax con datos sugestivos de primoinfección por *M. tuberculosis*. Se realizó intradermoreacción (PPD) en 10 de los pacientes y en 7 de éstos, la misma se reportó como positiva. Catorce de los pacientes recibieron quinolonas durante el internamiento en que se realizó el diagnóstico y 14 pacientes recibieron cefalosporinas; cinco pacientes recibieron además otro antibiótico. Se inició manejo antituberculoso para micobacterias con cuatro medicamentos en 7 pacientes, y con tres medicamentos en cuatro pacientes.

Veinticuatro de los pacientes con diagnóstico de infección por micobacterias contaron con estudio histopatológico y se encontró lo siguiente:

Ocho pacientes tuvieron positividad en las tinciones de ZN y anti-PPD sin importar si se hicieron en forma simultánea o posteriormente. Seis pacientes tuvieron tinción de ZN positiva e inmunorreacción negativa para anti-PPD. Se encontró ZN negativo con PPD positivo en ocho pacientes. Solo un paciente presentó un ZN negativo con anti-PPD



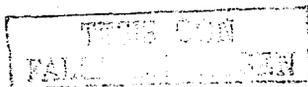
negativo. En este paciente el diagnóstico se realizó por medición de Adenosin-deaminasa en líquido pleural.

Respecto al anticuerpo se reconocieron tres tipos de señal o positividad :

- 1) La más frecuente fue la microgranular, observada en las áreas abscedadas y/o necróticas (fig. 4 A)
- 2) La microvacuolar que correspondió en general con las áreas de macrofágos (figs. 4 B círculo grande, y 6 B)
- 3) La positividad de punto citoplasmático / paranuclear observada en histiocitos y células gigantes multinucleadas (fig. 4 B, círculo pequeño).

En cuanto a la topografía de la positividad se definieron tres patrones:

- a) El más frecuente fue el patrón marginal, definido como la presencia de señal – habitualmente microgranular- en la interfase entre las áreas granulomatosas y las áreas necróticas (fig. 4 C).
- b) Existe un patrón que se observa como puntos o gránulos en el citoplasma de las células gigantes multinucleadas o en su vecindad (figs. 3 B y C; 5 B)
- c) El patrón de "nidus" definido como la presencia de un acúmulo de señal en el centro de las áreas con extensa necrosis (fig. 4 D).





FALLA 12  
CUN  
ZIGEN

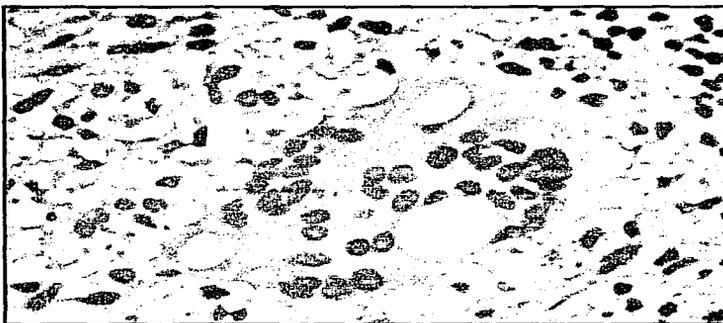


Fig.3.- Paciente #24. Lesión en el lóbulo temporal derecho. A: Transición de una zona de reacción granulomatosa con células gigantes y necrosis (izquierda) a parénquima encefálico con reacción glial (derecha). La búsqueda exhaustiva de bacilos con Ziehl Neelsen y auramina fue negativa en cuatro preparaciones (HE, 200x). B y C ilustran el patrón de inmunotinción positiva de botones/puntos relacionados a células gigantes multinucleadas (Anti-PPD. Nueva Fuscina, 400x). Utilizando los puntos de inmunoposividad como plantilla sobre las láminas preexistentes teñidas con Ziehl Neelsen fue posible localizar un bacilo alcohol resistente.

TESIS CON  
FALLA DE CUBIERN



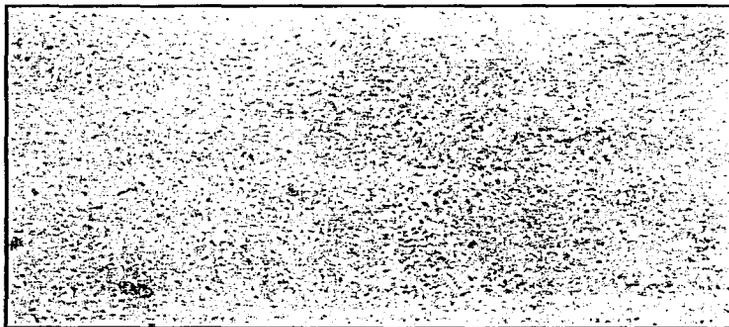
Fig. 4.- Tipos de inmunopositividad: En A se ilustra el patrón microgranular (color café) propio de las zonas con extensa necrosis/abscedación. (Anti-PPD. Diaminobenzidina, 600x). En B se aprecia el patrón vacuolar en relación a células de aspecto reticular (círculo grande) y el de boton paranuclear (círculo pequeño). Anti-PPD. Nueva Fucsina. 1000x).



INSTITUTO VENEZOLANO  
DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



Fig. 4.- Topografía de la positividad: en C se aprecia el patrón marginal, donde la señal positiva - roja - se distribuye a lo largo de la interfase entre el tejido necrótico y la respuesta granulomatosa (Flechas. Anti-PPD. Nueva Fuscina. 400x). En D se observa una vista panorámica del patrón de nidus; grandes acúmulos excéntricos de señal café en el seno de grandes nódulos necróticos (Anti-PPD. Diaminobenzidina. 20x)



## DISCUSIÓN

Entre las décadas de los 80 y 90's la combinación de una estructura de salud publica en deterioro, un control inadecuado de las infecciones, la urbanización y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, dio como resultado la reaparición de la tuberculosis y cepas resistentes. (24) En nuestro país, las tasas en estados como Veracruz son de 42.6 por 100, 000 habitantes en 1999 (25).

Dos factores importantes para la optimización en el manejo de las enfermedades por micobacterias son la detección oportuna y el tratamiento efectivo. El diagnóstico tradicional de tuberculosis se realiza con la tinción del Ziehl-Neelsen (ZN) para bacilos ácido-alcohol resistentes y el cultivo del agente causal de la enfermedad. La tinción de ZN es económica, rápida y su sensibilidad es del 80% cuando se examinan 3 muestras (26). El cultivo, aunque sensible, es un método tardado y existen situaciones clínicas en que las decisiones terapéuticas deben hacerse antes de que el diagnóstico esté disponible. La PCR amplifica fragmentos pequeños del DNA y se utiliza para el diagnóstico de varias enfermedades infecciosas. Las ventajas de esta técnica son la rapidez y reducción de costos(27).

La medición de Adenosin-deaminasa (ADA), una enzima que participa en el catabolismo de las purinas y se encuentra en casi todas las células, especialmente en macrófagos y linfocitos relacionándose con altos grados de diferenciación. Su sensibilidad y especificidad para la identificación de tuberculosis en derrames pleurales es de 90% y 89% respectivamente. Esto puede variar según los niveles de corte que se utilicen. Los falsos positivos se encuentran en pacientes con artritis reumatoide, leucemia



linfocítica crónica y linfomas poco diferenciados (27). De las mediciones de ADA en diferentes líquidos corporales de este hospital, todas fueron positivas para el diagnóstico de tuberculosis. No fue posible en este caso calcular la sensibilidad y especificidad ya que no contamos con casos diagnosticados por el estándar de oro (cultivo y tinción): en algunas partes de Estados Unidos, la tuberculosis pleural es el 5% de los diagnósticos de la enfermedad (27); en el Centro Médico ABC, ésta forma el 3.5% de los mismos. El diagnóstico de derrame pleural tuberculoso puede ser difícil por la baja sensibilidad de algunas de las herramientas diagnósticas y la naturaleza paucibacilar del mismo. Los cultivos para BAAR son positivos en un 20 a 30% de los líquidos pleurales y en un 50% a 80% de las biopsias. La determinación de los niveles de ADA en el líquido pleural parece prometedora por la facilidad y rapidez con que se realiza (28). Antes de la existencia del tratamiento antituberculoso, la pericarditis contaba con una mortalidad de hasta el 80%. La mayoría de las veces es difícil establecer un diagnóstico bacteriológico definitivo y la posibilidad de obtenerlo aumenta cuando el líquido y una biopsia pericárdica se examinan tempranamente. Una biopsia normal como en el caso de nuestra paciente, no excluye el diagnóstico de tuberculosis pericárdica. La medición de ADA en el líquido pericárdico puede ser una herramienta útil en el diagnóstico de pericarditis tuberculosa (28).

Se ha descrito que la combinación de métodos aumenta la sensibilidad diagnóstica a más del 90% (28). Esto es válido para nuestra serie de pacientes ya que el incorporar el anti-PPD nos permitió rescatar ocho de 22 pacientes que fueron inicialmente diagnosticados como compatibles con tuberculosis en base a la negatividad del ZN y la AR. Ya que en este estudio no se contó con el estándar de oro, es decir cultivo de todos los casos: ¿Contra qué comparamos el anticuerpo? Pensamos que es válido compararlo contra una respuesta tisular adecuada y un ZN bien hecho, con testigos adecuados y



revisado por un experto, solo para saber si este anticuerpo anti-PPD es igual o mejor que la histoquímica convencional. Sin embargo, desconocemos y no se tuvieron los elementos para calcular sensibilidad y especificidad de la prueba; así, puede haber anti-PPD negativos verdaderos con ZN positivos que interpretemos como falsos negativos, cuando en realidad es un verdadero negativo puesto que la bacteria que se está tificando en el ZN es no tuberculosa.

El diagnóstico de la tuberculosis no pulmonar es un reto importante para los médicos por las múltiples formas de presentación. La omisión de tuberculosis del diagnóstico diferencial en pacientes con síntomas inespecíficos así como los métodos bacteriológicos insensibles para la detección de *M. tuberculosis* aumenta la complejidad del problema. Mas que la sospecha diagnóstica para evitar retrasos que influyan en el tratamiento (29)

De las infecciones extrapulmonares 50% afecta a los ganglios linfáticos (30). Por orden de frecuencia, los ganglios involucrados son; cervicales, mediastinales, axilares e inguinales. Debido a la baja frecuencia de adenitis tuberculosa, la posibilidad de ésta se ignora en el diagnóstico diferencial de la linfadenopatía lo que tiene como consecuencia un retraso en el diagnóstico y tratamiento. Los factores predisponentes asociados con el desarrollo de esta enfermedad son: alcoholismo, Diabetes Mellitus e infección por el VIH (31). En el caso de los dos pacientes con enfermedad ganglionar, ninguno presentó estos factores de riesgo. La sintomatología asociada descrita en la literatura es: diaforesis nocturna, pérdida de peso y debilidad. No se encontró información en el expediente clínico relacionada con esta sintomatología. En los países con un alta prevalencia de tuberculosis las personas tienen una mayor exposición y presentan la enfermedad a una



edad más temprana como es el caso de una de las pacientes que fue diagnosticada a los 2 años de edad.

Se ha encontrado que el diagnóstico histopatológico es confiable para linfadenitis tuberculosa ya que la identificación microbiológica muestra una sensibilidad entre 40 y 60% y la sensibilidad de la PCR puede variar entre 55 y 100%. A los dos pacientes con enfermedad ganglionar no se les realizó PCR ni cultivo y el diagnóstico fue hecho por patología.

La enfermedad por micobacterias en el tracto urinario está causada principalmente por *M. tuberculosis* aunque *M. bovis* puede ser responsable en algunos casos. Después de la enfermedad pulmonar y la ganglionar, la forma más común es la genitourinaria con un 14 a 41% de los casos en los diferentes países del primer mundo (32). Esta se debe generalmente a reactivación y se presenta en pacientes con VIH y ancianos (33). Nosotros solo contamos con una paciente con diagnóstico de tuberculosis renal. Los pacientes presentan síntomas urinarios bajos en su mayoría. En otros casos, como el de nuestra paciente, puede existir únicamente dolor lumbar. El diagnóstico de enfermedad renal se hace aislando al organismo causante en la orina ó en material de biopsias. Se pueden observar BAAR al microscopio pero debe considerarse que cuando se encuentran muy pocos bacilos; estos pueden ser micobacterias ambientales que contaminan la uretra distal (33). Solo pocos estudios han evaluado la PCR para la detección de tuberculosis genitourinaria y éstos han demostrado que la técnica es sensible y específica. En la paciente con el diagnóstico de tuberculosis renal, el diagnóstico se hizo mediante citología con observación de abundantes BAAR y un cultivo negativo y actualmente se encuentra en tratamiento con cuatro medicamentos antituberculosos.



En los hombres, el sitio más frecuente de enfermedad genital es el epididimo seguido de la próstata. La prostatitis tuberculosa resulta por infección anterógrada del tracto urinario. La epididimitis es secundaria a diseminación hematógena (32). Encontramos un paciente con enfermedad peneana cutánea y otros factores de riesgo como infección por el VIH y  $CD4 < 20$ . La tuberculosis peneana puede simular otras enfermedades de transmisión sexual como sífilis y chancro con el desarrollo de úlceras y linfadenopatía. Esta es provocada por diseminación de un sitio pulmonar primario pero también se ha asociado a transmisión sexual y con la circuncisión ritual (33). El diagnóstico como en el caso de nuestro paciente se confirma con el estudio histológico.

La enfermedad pélvica en las mujeres es un hallazgo poco común. El diagnóstico se establece mediante cultivos o en el tejido de biopsia endometrial con hallazgos de constricción de las tubas uterinas, o nódulos linfáticos calcificados (34). La paciente con tuberculosis endometrial, contaba con el antecedente de ser médico y cuyo motivo de consulta fue infertilidad y el diagnóstico fue hecho por estudio histopatológico y cultivo realizado fuera de este hospital. Asimismo, encontramos una paciente con diagnóstico de enfermedad placentaria. Sin ningún factor de riesgo ni sintomatología de la enfermedad. El diagnóstico se realizó con anti-PPD positivo. El ZN fue negativo. Solo se encontraron dos referencias de este padecimiento en mujeres que fueron diagnosticadas durante el embarazo por sintomatología pulmonar (35) y en uno de los casos con infección por *M. tuberculosis* multi-drogo resistente. (36).

La enfermedad gastrointestinal se define como infección del peritoneo, vísceras huecas, órganos sólidos y linfáticos abdominales con micobacterias. Ésta es la sexta localización extrapulmonar en los Estados Unidos. Las personas susceptibles de presentarla son los



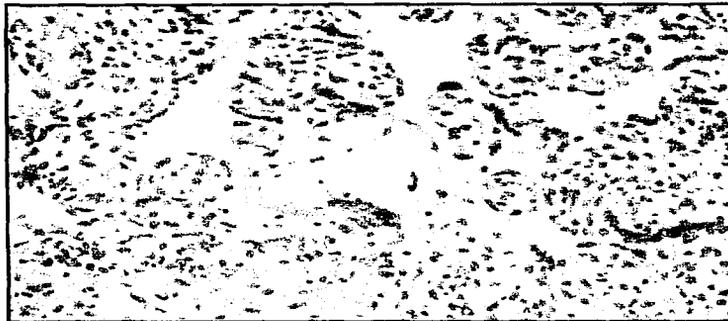


FIG. 5.- Placentitis granulomatosa PPD positiva. En A se observa la interfase entre la reacción granulomatosa (abajo) con células gigantes multinucleadas (al centro) y el parénquima vellosa adyacente (arriba, hematoxilina eosina. 200x). En B se observa depósito granular adyacente a la célula gigante (círculo. Anti-PPD. Nueva Fuscina. 600x). La tinción de Ziehl Neelsen y la PCR para MTb fueron negativas.

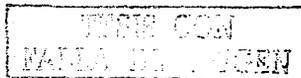


INSTITUTO VENEZOLANO  
DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

individuos encarcelados, habitantes de asilos y pacientes inmunocomprometidos. Los síntomas de presentación son: dolor abdominal, cambio en el hábito intestinal, pérdida de peso, fiebre y anorexia (37). Los dos pacientes con enfermedad abdominal acudieron al hospital con dolor y una presentaba además pérdida de peso: ambas para la realización de una laparotomía exploradora; el diagnóstico se realizó por patología tal como se refiere en la literatura (38).

Dos pacientes tuvieron enfermedad del Sistema Nervioso Central: (SNC) uno de ellos con febrícula y sin sintomatología neurológica e identificación de *M. tuberculosis* con una PCR de líquido cefalorraquídeo y la segunda paciente con cefalea y diagnóstico histopatológico. Ninguno de los dos pacientes tuvo una enfermedad asociada con inmunosupresión ni presentó complicaciones neurológicas asociadas con el tratamiento antituberculoso (39). La tuberculosis del SNC se presenta con mayor frecuencia en personas con SIDA o infección por el VIH (40,41). A ninguno de los dos pacientes, se les realizó prueba para VIH durante el internamiento en que se hizo el diagnóstico.

La infección del sistema músculo-esquelético está causada por diseminación hematogena de una lesión pulmonar primaria; puede ocurrir poco tiempo después de la primoinfección o varios años después como reactivación de la enfermedad (42). Se caracteriza por síntomas constitucionales y dolor localizado que debe ser considerado en el diagnóstico diferencial además de las neoplasias cuando se encuentra en un cuerpo vertebral (43). La paciente con enfermedad sinovial acudió al hospital por una fractura y la paciente con enfermedad ósea acudió por dolor. Ninguna de las dos tenía antecedente de exposición a personas con tuberculosis o de enfermedad pulmonar previa.



Veintiséis pacientes recibieron antibióticos durante su estancia hospitalaria. La mitad de los pacientes recibió una quinolona y la mitad recibió una cefalosporina. No fue posible determinar si la administración de antibióticos fue significativa para no poder aislar al microorganismo mediante cultivo ya que no se contó con el número adecuado de pacientes para calcularlo. Siendo que las quinolonas son medicamentos de segunda línea para el tratamiento de la tuberculosis (45-48), es posible que la falta de crecimiento en cultivos sea secundario a esto; sin embargo esto tendrá que ser corroborado en un estudio con controles adecuados. Las cefalosporinas no forman parte de los medicamentos de segunda línea para el tratamiento antituberculoso sin embargo, se han realizado algunos estudios para evaluar la actividad de estas *in vitro* (49-50).

Los laboratorios de micobacterias han logrado aislar pequeños números de bacterias no tuberculosas de muestras recientemente. En la actualidad, se sabe que la enfermedad pulmonar por bacterias no tuberculosas está causada por múltiples especies con un espectro de virulencia asociado con múltiples presentaciones clínicas. Muchos pacientes tienen enfermedad no cavitada y lentamente progresiva que no afecta las expectativas de vida y en los que el tratamiento no es necesario (51). Algunos de los pacientes en este trabajo, no presentaron sintomatología importante por lo que deberá cuestionarse si todos ellos ameritaban tratamiento por el solo hecho de encontrar BAAR en las muestras de patología vs respuesta tisular compatible con infección activa sin ser posible identificar la especie de micobacteria en el padecimiento.

En todas las infecciones por micobacterias es posible identificar un componente granulomatoso, aunque sea elemental, excepto quizá en las infecciones por micobacterias no tuberculosis que suceden en los pacientes gravemente inmunosuprimidos. Algunas



respuestas exhiben además rasgos o patrones asociados que se repiten entre los casos y que probablemente se asocian de manera constante a ciertas micobacterias o por lo menos, grupos de ellas. Así, los patrones pseudogaucheroide y fibrohistiocítico se asocian y se mezclan en las infecciones por organismos del complejo *M. avium-intracelulare*, tal y como se observa en los tejidos de pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana en la entidad denominada pseudotumor fusocelular micobacteriano. Se han descrito respuestas idénticas sin embargo en pacientes con otro tipo de supresión inmune – Vgr; pacientes trasplantados – y causadas por otras micobacterias como *M. tuberculosis*. Este tipo de imagen representa un ejemplo de respuesta a micobacterias que están proliferando rápidamente (en términos bacteriológicos, aquellas que crecen en medio de cultivo adecuado en un plazo de 48 a 72 h), plantea dos problemas:

- 1) Su reconocimiento como parte del espectro morfológico de las respuestas asociadas infecciones por micobacterias y su correcta segregación de entidades neoplásicas y no neoplásicas a las que símula.
- 2) Una vez reconocida como patrón posible de micobacteriosis, solicitar la tinción adecuada o con la que se esté mas familiarizado. En general un buen Ziehl-Neelsen bastará para revelar la presencia de miríadas de bacilos largos empacados en histiocitos comprimidos que daban en hematoxilina eosina la falsa impresión de ser fibroblastos. Un hecho interesante y de extrema utilidad práctica es que una vez que se revisa cuidadosamente la tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes, al regresar a la hematoxilina eosina es posible reconocer los bacilos, por su enorme densidad, como una fina malla basófila en el citoplasma de los macrófagos. Hay sin embargo varios simuladores citológicos de este rasgo, de manera que no se debe prescindir nunca del ZN.



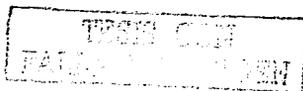
El paciente con enfermedad abdominal con diagnóstico mediante biopsia de epiplón es el caso índice para ilustrar otro patrón morfológico asociado a infecciones por micobacterias de rápido crecimiento, en este caso *M. Abscessus*. Esta peculiar imagen exhibe granulomas epitelioides compactos con escasas células gigantes multinucleadas, que progresivamente van reclutando neutrófilos al centro del granuloma, y una vez alcanzada cierta densidad celular y cierto tamaño, generan vacuolas ópticamente claras, dando lugar a una imagen trifásica muy vistosa que de dentro a afuera esta compuesta por la vacuola, el absceso y el granuloma. Este fenómeno sucede en una matriz sólida y extensa de naturaleza histiocítica/reticular, donde de manera asincrónica se van generando estos nódulos trifásicos. Resulta evidente que tienen diferentes tasas metabólicas a juzgar por la variedad de estadios en los que es posible observarlos en un corte teñido con hematoxilina eosina. Existe comunicación entre los nódulos; grandes corrientes de neutrófilos migran entre los nódulos trifásicos "maduros" y los nódulos monofásicos, "inmaduros" (fig.).

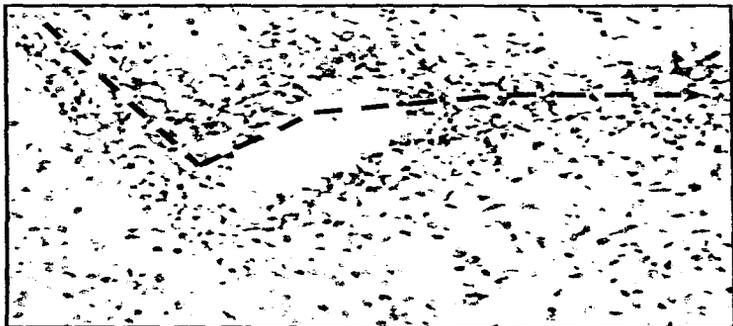
¿Cuál es la pulsión que mantiene la dinámica de la infección? A juzgar por el examen de múltiples niveles del caso anterior, la respuesta se instala con la sustitución del tejido nativo —epiplón en el caso mencionado— por una matriz linfohistiocítica y de células reticulares s-100 positivas, presentadoras y procesadoras de antígenos (fig. ). No es posible discernir si esta matriz atrapa a las micobacterias o si éstas son "importadas" por macrófagos desde los tejidos vecinos infectados. Lo cierto es que en el nódulo inmaduro es un evento raro el encontrar bacilos ácido-alcohol resistentes. La inmunorreacción anti-PPD permite sin embargo observar señal positiva escasa en los histiocitos que lo conforman. Es posible que los productos de la micobacteria representados en la positividad tengan un efecto iniciador, generando citocinas que difunden hacia la matriz



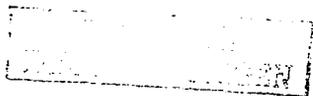
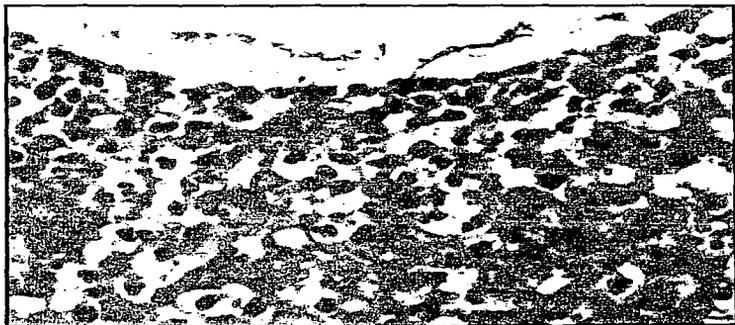
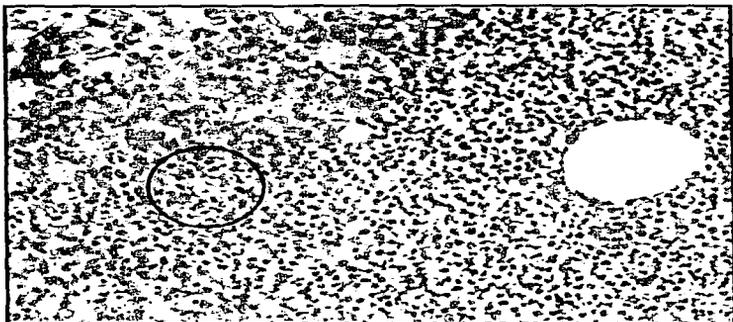
inmune e indican a los neutrófilos su posición. Una vez iniciado el acúmulo de neutrófilos, la cantidad de antígeno micobacteriano aumenta, el patrón de positividad cambia de vacuolar/punto, a un patrón microgranular y empiezan a aparecer micobacterias completas en el absceso, dispersas en el ZN. En este patrón bifásico granuloma-microabsceso comienza a aparecer una vacuola clara, de bordes nítidos y tamaño creciente (fig). Esta vacuola puede ser imitada por bacterias productoras de gas en abscesos apendiculares, por mencionar lo mas frecuente. Sin embargo, estas últimas están en abscesos mas grandes y carecen del collarín linfohistiocítico que da la imagen trifásica característica. Su presencia excluye la posibilidad diagnóstica de infecciones por *Chlamydia* y *Bartonella*, que generan granulomas supurativos, pero sin sin vacuolas.

¿Cuál es la función de la vacuola? Aún al examen de preparaciones estáticas bidimensionales como las histopatológicas es evidente que las micobacterias son transportadas hacia la vacuola a través de las corrientes de neutrófilos que llegan hasta ellas. De esto resulta un acúmulo de micobacterias que puede llegar a ser tan denso como para permitir discernir las micobacterias en hematoxilina eosina. Este rasgo nuevamente, es de gran utilidad para sospechar el diagnóstico correcto. Permite separar a las vacuolas verdaderas de adipocitos atrapados en el proceso inflamatorio y no debe ser confundido con la presencia de residuos de hematoxilina sucia atrapada en el interior de un espacio cualquiera.





100X  
FALL 1964  
MICHIGAN



**Fig. 6.- Paciente #8. Morfología de la respuesta tisular a micobacterias de rápido crecimiento (*M. abscessus*). En A se aprecia la matriz histiocítico-reticular, de configuración claramente nodular, que muestra complejos trifásicos granuloma-absceso-vacuola, en diferentes estados de evolución (rotulados en posible orden de progresión. Ver texto. hematoxilina eosina. 20x). Con la progresión de la respuesta, se generan grandes corrientes (de a a b) de neutrófilos que cursan a través de la matriz inflamatoria (B). En su cauce, se concentran alrededor de acúmulos vesiculares (flecha) de antígeno micobacteriano y generan vacuolas ópticamente vacías de tamaño creciente (Anti-PPD. Nueva Fuscina. La tinción de las micobacterias en la vacuola es inespecífica. 400x). En la panorámica C se puede observar el tamaño creciente y la centralización progresiva en el absceso de las mencionadas vacuolas (asterisco). Es también posible ver en D como las micobacterias son transportadas, libres y en acúmulos (flecha), hacia la luz de la vacuola, donde se acumulan (C 10x y D 1000x. Ziehl Neelsen).**



Considerando que las vacuolas son estructuras reales y no artificios derivados del proceso del tejido, es probable que contengan gas a juzgar :

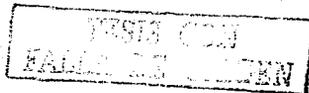
- 1) Por su carácter ópticamente claro.
- 2) Por el hecho de que, una vez cumplida su función, una vez "agotada" su capacidad micobactericida, son reconocidas como cuerpo extraño - como en neumatosis cistoides intestinalis, donde se forman granulomas de tipo a cuerpo extraño inducidos por gas en la pared intestinal- y generan una respuesta granulomatosa adicional, que se distingue de la que nos ocupa por contener mas células gigantes multinucleadas.
- 3) Está documentada en la literatura la capacidad de ciertas micobacterias para producir gas (54)
- 4) Alternativamente, el gas o la mezcla gaseosa que contiene y mantiene a la vacuola podría ser generada por las células del nódulo; tanto los histiocitos como los neutrófilos, así como el tejido granulomatoso en general, tienen la capacidad de producir óxido nítrico, a juzgar por la presencia de sintetasa inducible de óxido nítrico (iNOS) y productos derivados de su metabolismo, como la nitrotirosina. Aunque es un gas sumamente difusible y con una vida media muy corta, ignoramos la velocidad a la que sucede el proceso que estamos describiendo; la generación y funcionamiento de las vacuolas podría suceder rápidamente y ser posible gracias a lo compacto de la celularidad del nódulo. Esto permite concebir al interior de la vacuola como un ambiente hostil para las micobacterias, como un sistema de calderas bioquímicas ideal para destruir las grandes cantidades de micobacterias que se acumulan en estos tejidos. Si se desconoce la existencia de este patrón, se pierde la oportunidad de hacer un diagnóstico fácil con un



Ziehl-Neelsen, que seguramente mostrará abundantes bacilos ácido alcohol resistentes.

Las infecciones por micobacterias no tuberculosas son entidades nosológica e histopatológicamente diferentes a las causadas por organismos del complejo tuberculosis. Aunque esto se debe a varios factores, uno de ellos es la velocidad a la que se reproducen las micobacterias, elemento de separación en la clasificación de Runyon. Por supuesto, no es siempre posible reconocer con absoluta certeza una infección por micobacterias no tuberculosis en bases puramente morfológicas.

El paciente No.7 es un hombre de 55 años con un nódulo necrótico pulmonar en lóbulo superior derecho. En la revisión original ZN, AR, PAS y Grocott fueron negativos y el diagnóstico fue de compatibilidad con TB. La imagen histológica estaba compuesta de un ribete de parénquima residual y el resto mostró necrosis cavitada, con alternancia entre áreas basófilas abundantes en partículas y áreas eosinófilas no particuladas, delineadas por reacción granulomatosa clásica, relativamente bien sistematizada (empalizada de histiocitos epitelioides con mezcla variable de macrófagos y linfocitos), con agregados dispersos de células gigantes multinucleadas. El caso ilustra la morfología habitual de la infección por micobacterias de lento crecimiento: una lesión cavitada nodular con extensa necrosis mixta, basófila (sucia, particulada y blanda) y eosinófila (limpia y compacta), delineada por reacción granulomatosa elemental, con células gigantes multinucleadas y sin bacilos ácido-alcohol resistentes. Es precisamente el hecho de no encontrarlos, aunado a la extensa necrosis, lo que sugiere un patrón de crecimiento lento. Es en estos casos donde el anticuerpo anti-PPD es de gran utilidad para caracterizar un proceso granulomatoso con necrosis, que a todas luces es micobacteriano, pero que la



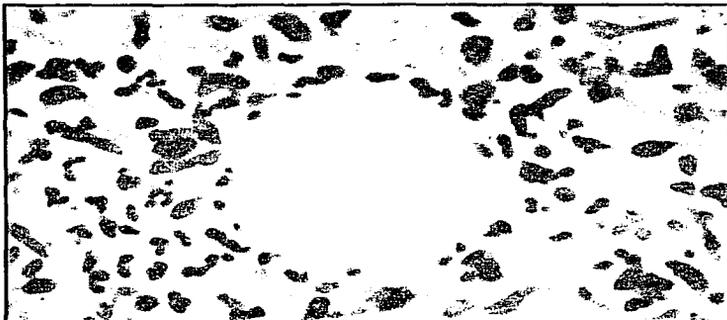


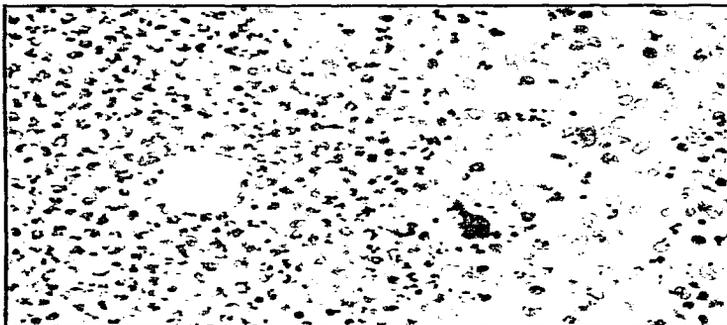
Fig. 7.- Además de ser ácido alcohol resistentes, las micobacterias no tuberculosis suelen teñirse con casi cualquier tinción que se utilice (flecha), e inclusive pueden ser visualizadas en hematoxilina eosina ( A.- Ziehl Neelsen 400x. B.- Warthin-Starry 400x.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS  
LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA  
MEXICO, D.F.



Fig. 7.- C.- Tinción inespecífica con anti-PPD 400x.) D.- Doble tinción con proteína s-100 y Ziehl Neelsen, que resalta la presencia de células de aspecto dendrítico, procesadoras/presentadoras de antígenos (de color café), en la interfase del absceso a la matriz histiocítica, y las micobacterias ácido alcohol resistentes en la vacuola.



TESIS CON  
MATERIAL ORIGINAL

negatividad de nuestras tinciones nos impide categorizarlo como tal. El patrón de tinción más común es el microgranular intra y extracelular en la interfase necrosis-inflamación para las formas multinodulares, y el patrón de nidus en los grandes nódulos necróticos únicos, que se observa como un gran acúmulo excéntrico de señal microgranular en el seno de la necrosis (no hay ningún rasgo en las preparaciones teñidas con hematoxilina eosina que permita anticipar donde el anticuerpo revelará el nidus). Utilizando como plantilla los puntos de positividad del anti-PPD, se pueden revisar las tinciones originales en búsqueda de ácido-alcohol resistencia, fluorescencia o PAS/Grocott positividad; con este método y búsqueda minuciosa, se encuentran bacilos en retrospectiva hasta en un 20%.

El patrón granulomatoso, con necrosis o sin ella, es indiscutiblemente el más familiar para el patólogo, el que se asocia a infecciones por bacterias de lento crecimiento y, por la misma razón, es el tipo de respuesta donde las micobacterias suelen ser más escasas. Desde los granulomas compactos "bien formados", hasta los que exhiben extensa cavitación, existe una amplia gama morfológica definida por la presencia de agregados de histiocitos epitelioides. Esta imagen puede mezclarse con infiltrado de linfocitos y macrófagos espumosos con disposición variable, células gigantes multinucleadas con diferentes arreglos nucleares, fibrosis, necrosis y cavitación. De estas mezclas resulta lo que en ocasiones se describe como granulomas "mal formados" o elementales. Los granulomas observados en pacientes inmunosuprimidos infectados con micobacterias, sugieren que la respuesta tisular está determinada, por lo menos parcialmente, en función del estado inmune del paciente. En tanto no se establece el diagnóstico, el estudio secuencial de biopsias del mismo paciente permite observar transición de respuestas granulomatosas a sustitución gradual por nódulos



linfohistiocitarios con fibrosis y finalmente, abscesos, reflejando así la pérdida gradual de la capacidad de establecer respuestas especializadas.

Los cambios observados en las infecciones por diferentes tipos de micobacterias permiten postular que existen por lo menos grupos de respuestas para grupos de micobacterias, que, sin ser mutuamente excluyentes, podrían idealmente permitir una aproximación a la identificación del germen, en base, por ejemplo, a la posibilidad de correlacionar velocidad de crecimiento/tipo de micobacteria. En contraste con el patrón de abscesos y vacuolas, donde el patólogo podría fácilmente demostrar micobacterias abundantes si sospecha el diagnóstico, en presencia de granulomas puede tener la sospecha diagnóstica correcta y no poderla demostrar ante la negatividad de sus tinciones. Es en estos casos donde el uso de inmunohistoquímica para micobacterias puede ser de gran utilidad.

En cuanto a la validación del anticuerpo, el sistema de detección de la señal que se utilizó fue a base de estreptavidina biotina. En la mitad de los casos se utilizó conjugada con peroxidasa y se reveló con diaminobenzidina como cromógeno (PAP/DAB); este compuesto produce una señal de color café. La otra mitad de los casos se reveló con Fosfatasa Alcalina y Nueva Fuscina (Biogenex™); este compuesto produce una señal roja (FA/NF). Esta división de los casos se hizo con el objeto de evaluar las ventajas y desventajas de ambos sistemas. De los dos inmunosistemas de detección, el FA/NF es superior porque:

- 1) Los colores que se usan son esencialmente los mismos que se utiliza en los sistemas histoquímicos para visualizar BAAR; rojo sobre azul. Por lo tanto cualquier patólogo esta familiarizado con el arreglo cromático.

TESTE CON  
FALLA DE BIOTINA

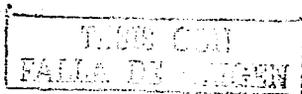
- 2) Ofrece un contraste mas brillante y fácil de detectar a bajos aumentos (10x), contra el fondo azul de hematoxilina en cualquiera de sus tipos (Fig. 1A)
- 3) Permite la discriminación precisa contra otros pigmentos encontrados frecuentemente en tejidos sometidos a inflamación y/o necrosis (hemosiderina, lipofuscina, lipocromos, etc).

En contraste, los sistemas fundamentados en PAP/DAB, producen resultados ópticamente similares a los pigmentos arriba mencionados y en algunas preparaciones es difícil discriminar entre positividad real y tinción inespecífica de fondo. La extraordinaria sensibilidad del método tiene la capacidad de revelar de manera inespecífica otros microorganismos, particularmente bacterias y levaduras que pueden haberse incorporado al tejido durante el proceso histológico, o bien ser causa de otra enfermedad, creando confusión en la interpretación (Fig. 8) (52) Empleando un anticuerpo no especificado contra *M. tuberculosis* se detectó tinción inespecífica de levaduras, utilizando sistemas de PAP/DAB. Un fenómeno análogo se ha descrito en especímenes veterinarios con el uso de un anticuerpo policlonal anti-*M. bovis* (BCG); se describe como útil para resaltar la presencia de bacterias, micobacterias, hongos y nocardias. No marca espiroquetas ni protozoarios Se enfatiza la capacidad de teñir de manera inespecífica a las micobacterias mismas, ya que la señal de positividad verdadera no es morfológicamente similar a los bacilos ácido-alcohol resistentes. Esta habilidad de las micobacterias de captar la DAB de manera inespecífica es reconocida y su fundamento es disputado en la literatura pertinente. Múltiples anticuerpos (s-100, desmina, actina) policlonales pueden teñir inespecíficamente micobacterias de diversas especies (53). Mientras que algunos sostienen que el fenómeno es completamente inespecífico, otros argumentan que los

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

anticuerpos policlonales que se elaboran contra cualquier antígeno contienen anticuerpos antimicobacterianos, porque en su preparación se usa frecuentemente adyuvante de Freund completo para estimular la inmunidad de los animales de laboratorio, que contiene *M. butyricum* (54). Cuando en un tejido existen abundantes micobacterias de cualquier especie, es esperable que exista reactividad cruzada entre el antígeno que se busca marcar y estas micobacterias.

En cualquier caso la inmunorreacción nunca delineó estructuras bacilares. En términos generales, la señal siempre fue mas densa en las áreas abscedadas que en las áreas necróticas. Asimismo, entre mas limpia (sólida) es la necrosis, mas escasa es la señal como correspondió en la mayoría de nuestras biopsias con patrón morfológico de granulomas con necrosis. Esto es tan cierto que es independiente del tamaño del granuloma. Este comportamiento es similar a la positividad en el Ziehl-Neelsen, es decir, entre mas compacto es el granuloma y mas limpia la necrosis, menor posibilidad de encontrar bacilos ácido-alcohol resistentes. Asimismo, la cantidad de antígeno micobacteriano es apreciativamente siempre superior a la densidad de las micobacterias, comparando cortes del testigo teñidos secuencialmente con Ziehl-Neelsen, Auramina-Rodamina y anti-PPD. De lo anterior se desprende si la presencia de antígeno micobacteriano es equiparable a la presencia de bacilos y a enfermedad activa. Es probable que en todos los patrones de positividad sea así, excepto en el patrón de nidus, que habitualmente se corresponde con grandes nódulos necróticos de aspecto "quemado" y donde es prácticamente imposible encontrar bacilos completos. En cambio es frecuente encontrar partículas y fragmentos ácido alcohol resistentes que son difíciles de interpretar. En estos casos el empleo de anti-PPD los delata como partículas micobacterianas y ayudan a establecer la naturaleza fímica de la lesión.

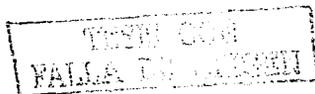


## CONCLUSIONES

Efectivamente la infección por micobacterias en pacientes del Hospital ABC es predominantemente extrapulmonar. No fue posible determinar si esto es independiente de las comorbilidades del paciente ya que no se contó con la información específica en el expediente clínico.

A juzgar por los hallazgos tisulares, las micobacterias involucradas son tuberculosas y no tuberculosas; de crecimiento rápido y de crecimiento lento.

El uso de la inmunohistoquímica es un gran auxiliar en el diagnóstico de las enfermedades por micobacterias



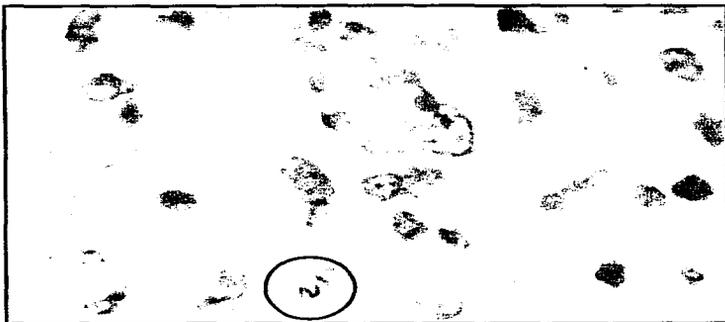


Fig.8 - Quizá por la excesiva sensibilidad del método o por la baja especificidad del anticuerpo, es esperable un número de muestras falsas positivas, básicamente para bacterias, micobacterias y hongos. En A, anti-PPD con tinción inespecífica de una micobacteria en una vacuola (círculo). Anti-PPD, 600x). En B, bacterias dispersas, adquiridas durante la manipulación del tejido teñidas inespecíficamente con DAB.



INSTITUTO VENEZOLANO  
DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS  
LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA

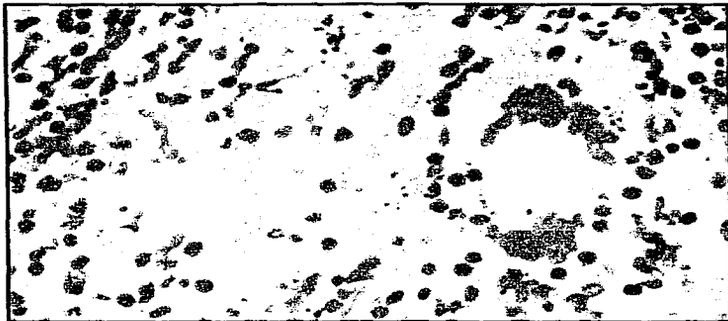
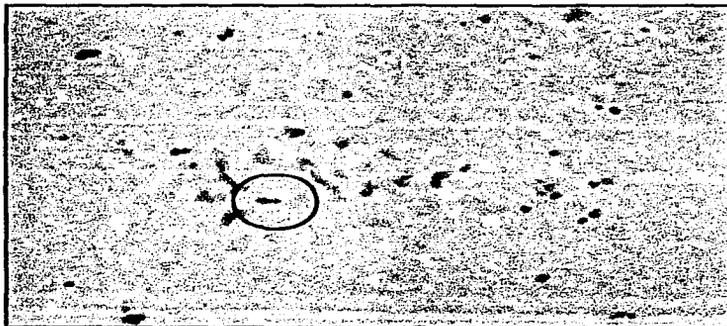


Fig.8 .- En C, neumonitis granulomatosa con necrosis asociada a levaduras de 5 micras, compatibles con *H. capsulatum*, decoradas inespecíficamente con anti-PPD/New Fuscín (400x). En D, mismo caso que C. Plata metenamina de Grocott que ilustra numerosas levaduras, algunas con gemación simple de cintura estrecha (círculo), sobre fondo necrótico, consistentes con *H. capsulatum* (400x).

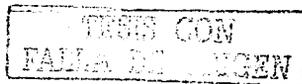


UNIVERSIDAD  
NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
INSTITUTO DE QUÍMICA

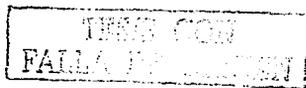
ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

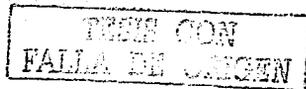
- 1.-Cole, et al: Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence: NATURE: June 1994
- 2.-Liébana et. Al: Assesment of Genetic Markers for Species Differentiation within the *Mycobacterium tuberculosis* complex: Journal of Clinical Microbiology, Apr 1996, p 933-938 Vol 3, No 4
- 3.-Feizbadi et. Al: Genomic Análisis of *Mycobacterium bovis* and Other Members of the *Mycobacterium tuberculosis* Complex by Isoenzyme Analysis and Pulsed-Field Electrophoresis: Journal of Clinical Microbiology, May 1996, p 1136-1142 Vol 34 No 5
- 4.-Heifets, et al: Drug Susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*: a neglected problem at the turn of the century. Int J Tuberc Lung Dis 1999 3 (7): 564-581
- 5.-Ross, et. al: Molecular Cloning of a Highly Repeated DNA element from *Mycobacterium tuberculosis* and Its Use as an Epidemiological Tool. Journal of Clinical Microbiology apr 1992, p 942-946
- 6.-Kox, et al: PCR assay Based on Dna Coding for 16S rRNA for Detection and Identification of Mycobacteria in Clinical Samples. Journal of Clinical Microbiology, Dec 1995 p 3225-3233
- 7.- Weis, et al: The Effect of Directly Observed Therapy on the Rates of Drug Resistance and Relapse in Tuberculosis. NEJM Vol 330 No 17 Apr 1994 1179-1184
- 8.-Reider, et al: Tuberculosis in the United States. 1989 JAMA, 262, 385-389
- 9.-Bifani, et al: Origin and Interstate Spread of a New York City Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Clone Family: JAM, Feb 14, 1996, vol 275, No 6 452-455
- 10.-French et al: Use of DNA Fingerprinting to Asses Tuberculosis Infection Control. Ann Intern. Med: 1998: 129: 856-861



- 11.-Freiden, et al: A Multi-institutional Outbreak of Highly Drug-Resistant Tuberculosis: Epidemiology and Clinical Outcomes. JAMA: Oct 16, 1996 Vol 276 No 15
- 11.-Chin, et al: Differences in Contributing Factors to Tuberculosis Incidence in U.S.-born and Foreign-born Persosns. Am J respir Crit Care Med. Vol 158, pp1797-1803, 1998
- 12.-García-García, et al: Eficacia y eficiencia del tratamiento antituberculoso en jurisdicciones sanitarias de Morelos. Salud Pública de México: vo 40 no 5, sept-oct 1998 421-430
- 14.-Vázquez, et al: Tuberculosis asociada a infección por el virus VIH. Rev Invest Clin 1994; 46: 473-7
- 15.- Huerta, et al: TAES: Tratamiento acortado estrictamente supervisado, la estrategia para controlar la tuberculosis. Enfermedades Infecciosas y Microbiología. Vol 18 Num 2 mar-abr 1998 83-4
- 16.-Pablos-Méndez, et al: Global Surveillance for Antituberculosis-Drug Resistance 1994-1997 NEJM: June 4, 1998 Vol 338, No 23 pp 1641-
- 17.- Arenas R, Vega Mernije M, Hojyo Tomoka M, Domínguez Chérit J, Carbajosa J, y col.Micobacteriosis Atípicas.Aspectos clínico-epidemiológicos de 44 casos. Dermatología Rev Mex 1993;37:305-17.
- 18.- Wolinsky E. Nontuberculous Mycobacteria and Associated Diseases. Am Rev Resp Dis 1979; 119: 107-147.
- 19.- Hautmann G, Loti T. Atypical mycobacterial infections of the skin. Dermatologic Clinics 1994;12:657-68.  
1650
- 20.-Barnes, et al: Transmission of tuberculosis Among the Urban Homeless: JAM. January 24/31, 1996-vol 275 No 4 305-308



- 21.-Hernández-Pando, et al: Persistence of DNA of *Mycobacterium tuberculosis* in superficially normal lung tissue during latent infection. The Lancet. Vol 356, Dec 2000: 2133-2138
- 22.- Jasmer, et al: Tuberculosis in Mexican-born persons in San Francisco: reactivation, acquired infection and transmission. Int J Tuber Lung Dis 1997 1 (6) 536-541
- 23.-D. Griffith: Mycobacteria as Pathogens of Respiratory Infection: Infectious Diseases Clinics of North America. Vol 12 no 3 Sept 1998
- 24.-Small P, Fujiwara P: Management of Tuberculosis in the United States. NEJM 2003; 345: 189-200
- 25.-Garcia\_Garcia ML, Small PM: Tuberculosis epidemiology and control in Veracruz, Mexico. Int J Epidemiol. 1999 Feb 28(1) 135-40
- 26.-Villegas V, Labrada LA, Saravia N Evaluation of Polymerase Chain Reaction, Adenosine Deaminase, and Interferon-gamma in Pleural Fluid for the Differential Diagnosis of Pleural Tuberculosis. Chest 2000 118:5
- 27.- Lee G, Rogers T: Adenosine Deaminase Levels in Nontuberculous Lymphocytic Pleural Effusions. Chest: Aug 2001 Vol 120 Num 2
- 28.-Burguess L, Reuter H: The Use of Adenosine Deaminase and Interferon gamma as Diagnostic Tools for Tuberculous Pericarditis. Chest. 2002 Vol 122 no 3
- 29.-Clark JE, Cant AJ: Non-Pulmonary tuberculosis. Paediatr Respir Rev jun 2001 2(2) 113-9
- 30.-Ormerod LP, Prescott RJ: The management of pulmonary and lymph node tuberculosis notified in England and Wales in 1998. Clin Med 2003 3(1) 57-61
- 31.-Geldmacher H, Taube C: Assessment of Lymph Node Tuberculosis in Northern Germany: A Clinical Review. Chest 2002 121(4)



- 32.-Eastwood JB, Corbishley C, Grange JM: Tuberculosis and the Kidney. Journal of the American Society of Nephrology. 2001 12(6)
- 33.-Wise G, Marella V: Genitourinary manifestations of Tuberculosis. Urologic Clinics of North America. 2003. 30(1)
- 34.-Wong Y, Fung TY, Haines CJ: Unassisted conception with a normal pregnancy outcome in a woman with active *Mycobacterium tuberculosis* infection of the endometrium. A case report. J Reprod. Med, 1999 44(11): 974-6
- 35.-Sarkar A, Thakur S, Majumdar S: A case of tuberculous infection of the placenta. J. Indian Med Assoc. 1996 94(9) 355-6
- 36.-Lesau KD, Qarah S: Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: case review of the literature. Chest 2003; 123(3) 953-6
- 37.-Sheer TA, Coyle WJ: Gastrointestinal tuberculosis: Curr Gastroenretol Rep. 2003 Aug 5(4) 273-8
- 38.-Ozbey H, Tireli GA, Salaman T: Abdominal tuberculosis in children: Eur J Pediatr Surg 2003 Apr 13(2) 116-9
- 39.-Want JT, Hung CC, Sheng WH: Prognosis of tuberculous meningitis in adults in the era of modern antituberculous chemotherapy. Microbiol Immunol Infect. 2002 Dec 35(4) 215-22
- 40.-Bottieau E, Noe A, Florence E: Multiple tuberculous brain abscesses in an HIV-infected patient successfully treated with HAART and antituberculous treatment. Infection 2003, Mar 31 (2) 118-20
- 41.-Skendros P, Kamaria F, Kontopoulos V: Intradural, extramedullary tuberculoma of the spinal cord as a complication of tuberculous meningitis. Infection 2003 Mar 32(2) 115-7
- 42.-Sundaraj GD, Behera S, Ravi V: Role of posterior stabilization in the management of tuberculosis of the dorsal and lumbar spine. J Bone Joint Surg Br 2002 Jan 85(1) 100-6



- 43.-Loge S, Maheshwari M: Isolated vertebral body tuberculosis –study of seven cases. Clin Radiol 2003, Jul 58 (7) 545-50
- 44.-Hove MG, Smith MB, Hightower B et al. Detection of Mycobacteria with use of immunohistochemistry in granulomatous lesions staining negative with routine acid-fast stains. Appl immunohistochem 1998;6:169-172
- 45.-Rodriguez JC; Ruiz M, Lopez M: In vitro activity of moxifloxacin, levofloxacin, gatifloxacin and linezolid against *Mycobacterium tuberculosis* Int J Antimicrob agents 2002 Dec 20(6) 464-7
- 46.-Hu Y, Coates AR, Mitchison DA: Sterilizing activities of fluoroquinolones against rifampin-tolerant populations of *Mycobacterium tuberculosis* Antimicrob Agents Chemother. 2003 Feb 47(2) 653-7
- 47.-Valerio G, Bracciale P, Manisco V: Long-term tolerance and effectiveness of moxifloxacin therapy for tuberculosis: preliminary results. J Chemother Feb 15(1) 66-70
- 48.-Ciccone R, Mariani F; Cavonne A: Inhibitory effect of NO-releasing cirpofloxacin (NCX 976) on *Mycobacterium tuberculosis* survival Antimicrob Agents Chemother 2003 Jul 47(7) 2299-302
- 49.-Segura C; Salvado M, Collado I: Contribution of beta-lactam susceptibilities of susceptible and multidrug-resistance *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates Antimicrob Agents Chemother. 1998 Jun 42 (6) 1524-6
- 50.-Chen CH, Yang MH, Lin JS: The in vitro activity of beta-lactamase inhibitors in combination with cephalosporins against *M tuberculosis*. Proc Natl Sci Counc Repub China B. 1995 Apr 19 (2) 80-4
- 51.- Griffith DE, Brown-Ellit B, Wallace RJ: Diagnosis of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. Infectious Disease Clinics of North America: Mycobacterial Infections. 2002 march 16(1)235-50

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 52.-Humprey DM, Weiner MH. Mycobacterial antigen detection by immunohistochemistry in pulmonary tuberculosis. *Hum Pathol* 1987;18:701-8
- 53.- Umlas J, Federman M, Crawford C et al. Spindle cell pseudotumor due to *Mycobacterium avium-intracellulare* in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Positive staining of mycobacteria for cytoskeletal filaments. *Am J Surg Pathol* 1991;15:1181-
- 54.-Kahn HJ, Thorner PS. False Immunohistochemical Positivity Associated with Mycobacterial Infection in Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Am J Surg Pathol* 1992; 16 : 1126-1129
- 55.-Hernández-Pando R, Schon R, Orozco EH, Serafin J, Estrada-García I. Expresion of inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine during the evolution of experimental pulmonary tuberculosis. *Exp Toxic Pathol* 2001, 53: 257-65
56. Dutt AK., Stead WW. Epidemiology and Host Factors. *In* Schlossberg D, ed: Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections. W. B. Saunders Co., 1994. pp 3-16



### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (56)

Nombre \_\_\_\_\_ Exp. Clínico # \_\_\_\_\_  
Edad \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_

Escolaridad \_\_\_\_\_ Ocupación \_\_\_\_\_  
Raza \_\_\_\_\_ Nivel socioeconómico \_\_\_\_\_  
Trabajador de la salud \_\_\_\_\_  
Lugar de Nacimiento \_\_\_\_\_  
Lugar de residencia \_\_\_\_\_ años \_\_\_\_\_  
Urbanización? \_\_\_\_\_  
Hacinamiento \_\_\_\_\_  
Número de habitaciones \_\_\_\_\_  
Número de personas que habitan en casa \_\_\_\_\_  
Consumo de leche no pasteurizada \_\_\_\_\_  
Consumo de bebidas alcohólicas \_\_\_\_\_  
Abuso de sustancias \_\_\_\_\_  
Viajes Recientes \_\_\_\_\_ Lugar \_\_\_\_\_

**Diagnóstico** \_\_\_\_\_  
Combe \_\_\_\_\_  
BCC \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_  
PPD \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_  
Profilaxis \_\_\_\_\_ Tiempo \_\_\_\_\_ Medicamento \_\_\_\_\_  
Rx tórax \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Diabetes Mellitus \_\_\_\_\_ años \_\_\_\_\_  
Insuficiencia Renal \_\_\_\_\_ años \_\_\_\_\_  
VIH \_\_\_\_\_  
Neoplasias \_\_\_\_\_  
Uso de inmunosupresores \_\_\_\_\_  
Gastrectomía \_\_\_\_\_ Desnutrición \_\_\_\_\_  
Silicosis \_\_\_\_\_ Linfoma \_\_\_\_\_

Tb previa  
Fecha \_\_\_\_\_  
Forma de diagnóstico \_\_\_\_\_  
Tratamiento recibido \_\_\_\_\_  
Tiempo de tratamiento \_\_\_\_\_  
Diagnóstico \_\_\_\_\_

Tb actual  
Síntomas \_\_\_\_\_  
Forma de diagnóstico \_\_\_\_\_  
Tratamiento \_\_\_\_\_  
Seguimiento \_\_\_\_\_

