

11231



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

COMPORTAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS
EXTRAPULMONAR EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO,
DE ENERO DE 2001 A JUNIO DE 2005.

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

N E U M O L O G O

P R E S E N T A :

DR. ERNESTO GUZMAN DIAZ

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



DIRECCION DE ENSEÑANZA



MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE DE 2005

0350908



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.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Agradezco a mi esposa Guadalupe por su apoyo incondicional, por su paciencia, por su comprensión y cariño; lo que ha hecho posible este logro de mi vida profesional.

A los médicos adscritos a la Unidad de Neumología por sus enseñanzas y por compartir conmigo su experiencia.

Dr. Alfredo Pérez Romo

Dr. Gabriel de la Escosura

Dr. Francisco Navarro

Dr. Guillermo Cueto

Dr. Abel Pérez

Dra. Virginia Novelo

Dra. Laura Escobedo

Dra. Irma Flores

Dr. Alejandro Hernández

Dr. Rafael Páramo

Dr. Eliseo Espinoza

Dr. Héctor Sucila

Dr. Jesús Céspedes

Dra. Erika Fierro

Dr. Ángel Ramírez

Dr. José Antonio Espinosa.

A mis compañeros, con quienes he compartido a diario la experiencia de mi formación: Luis, Edith, Angélica, Guadalupe y Sergio.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Ernesto Guzmán Díaz

FECHA: 27/09/05

FIRMA: 

COMPORTAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR EN EL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, DE ENERO DE 2001 A JUNIO DE 2005

TESIS QUE PRESENTA

Ernesto Guzmán Díaz
Residente de Neumología
Hospital General de México, O.D.

Para obtener el título de especialista en Neumología

SUBDIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Asesor: Dr. Raúl Cicero Sabido
Facultad de Medicina UNAM
Servicio de Neumología
Hospital General de México, O.D.

Co-asesor: Dr. Gabriel de la Escosura Romero
Profesor titular del curso de Neumología
Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios
Servicio de Neumología
Hospital General de México, O.D.

Co-asesor: Dr. Francisco Navarro Reynoso
Profesor adjunto del curso de Neumología
Director general Adjunto Médico
Hospital General de México, O.D.

CONTENIDO

Páginas

I-	Agradecimientos	
II-	Abreviaturas	
III-	Introducción	1-13
IV-	Justificación	14
V-	Hipótesis	14
VI-	Objetivos	14
VII-	Material y métodos	15
VIII-	Resultados	16-18
IX-	Discusión	19-21
X-	Conclusiones	22
XI-	Relación de tablas y gráficas	23-31
	Tabla 1: Datos demográficos de la tuberculosis extrapulmonar	23
	Figura 1: Universo de estudio de tuberculosis de enero 2001 a junio 2005	24
	Tabla 2: Frecuencia de tuberculosis extrapulmonar y miliar	25
	Tabla 3: Métodos de diagnóstico tuberculosis extrapulmonar y miliar	26
	Tabla 4: Cultivos positivos	27
	Tabla 5: Tiempo de evolución clínica en meses de la tuberculosis extrapulmonar al momento del diagnóstico	28
	Figura 2: Localización de la tuberculosis ganglionar	29
	Figura 3: Localización de la tuberculosis peritoneal y gastrointestinal	29
	Figura 4: Localización de la tuberculosis osteoarticular	30
	Figura 5: Comorbilidad no pulmonar de la tuberculosis extrapulmonar	31
XII-	Anexos	32-33
XIII-	Referencias	34-37

ABREVIATURAS

ADA	Adenosin deaminasa
AR	Artritis reumatoide
BCG	Bacilo de Calmette-Güérin
CID	Coagulación intravascular diseminada
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPCA	Díalisis peritoneal continua ambulatoria
INF- γ	Interferon gama
IL	Interleucina
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LBA	Lavado bronquioloalveolar
M	Micobacterium
MMP	Metaloproteinasas de la matrix
PPD	Derivado proteínico purificado
PMNs	Polimorfonucleares
PCR	Reacción en cadena de polimerasa
PAI-1	Inhibidor del plasminógeno activado tipo 1
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TB	Tuberculosis
TBP	Tuberculosis pleural
TBM	Tuberculosis meníngea
TBGU	Tuberculosis genitourinaria
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
tPA	Activador del plasminógeno tisular
TAC	Tomografía axial computada
TGF- β	Factor de crecimiento transformante beta
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
ZN	Ziehl-Neelsen

INTRODUCCIÓN:

La tuberculosis (TB) es una enfermedad que ha afligido a la humanidad a lo largo de toda la historia registrada, y aún antes de ella. Se han observado lesiones espinales muy sugestivas o clásicas de TB en un esqueleto recuperado de una tumba cercana a Heidelberg que data del año 5000 a.c., en un esqueleto encontrado en las excavaciones de la cueva Arene Candide en Liguria Italia del año 4000 a.c., y de tumbas similares en Dinamarca y el valle de Jordania. Se ha recuperado DNA de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) de una momia precolombina del Perú. Los registros más antiguos compatibles con TB son las pinturas murales egipcias, que representan la giba típica y se correlacionan con los hallazgos de TB raquídea en momias. La primera descripción de TB escrita procede de la India y data de alrededor del año 700 a.c.. Hipócrates no solo la describió, también la denominó pthisis, que significa fundir o desgastar. Aristóteles notó su naturaleza contagiosa. En Europa las tasas de TB alcanzaron su máximo a fines del siglo XVIII y comienzos del XIX. Con la industrialización y el desplazamiento de las personas desde el campo al hacinamiento de las ciudades, se establecieron las condiciones para la diseminación eficaz persona a persona de los bacilos de la tuberculosis. Se calcula que hasta el 10% de algunas poblaciones murió de tuberculosis, o consunción, como la denominaban en aquella lejana época. En la actualidad el número de muertes causada por la tuberculosis en todo el mundo supera el de las causadas por cualquier otro microorganismo¹. Se calcula que alrededor de un tercio de la población mundial está infectado por el bacilo de la tuberculosis y que en el mundo hay 8 millones de casos nuevos y 3 millones de muertes por TB por año³. Además, a pesar de disponerse de numerosos fármacos, se ha predicho un incremento mundial de la enfermedad en 57.6% entre 1990 y 2005⁵. En México ocurren cada año 16 mil casos nuevos, y casi 2,900 defunciones⁶. En la unidad de Neumología del Hospital General de México se observó durante el periodo de 1989 a 1995 un total de 2,042 casos registrados, 1,340(65%) correspondieron a TB pulmonar, 593 (30%) a TB extrapulmonar, y 109 casos (5%) a TB diseminada⁷.

En la actualidad el término TB describe la infección en seres humanos producida por *M. tuberculosis* ó *M. bovis*. Las infecciones causadas por otras micobacterias deben designarse como enfermedad producida por la micobacteria específica.^{1,2,4}

TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR: La tuberculosis extrapulmonar puede desarrollarse de varias maneras, quizá la más común es la que se produce por diseminación hematogena durante la infección primaria³, constituye alrededor del 20% de todos los casos, Es más frecuente en niños y personas con defectos de la inmunidad^{2,10}, esta proporción tiende a aumentar a medida que disminuye la incidencia de la localización pulmonar. Aunque la regla es que evolucione con menor cantidad de bacilos que la tuberculosis pulmonar¹¹. La frecuencia relativa de las distintas localizaciones extrapulmonares varía según la edad, la raza y el momento epidemiológico^{2,12,13}. Las formas más frecuentes son la pleural y la adenitis tuberculosa, seguida por la tuberculosis genitourinaria. En porcentajes menores al 10% en escala descendente tenemos la localización osteoarticular, la tuberculosis miliar, la meningitis tuberculosa y el compromiso de otras serosas u órganos^{2,14}. El SIDA, entre cuyas complicaciones infecciosas destacan las formas diseminadas y extrapulmonares de la tuberculosis hace variar sin duda la frecuencia. Por lo demás siendo la tuberculosis una enfermedad sistémica, no es raro el compromiso simultáneo de varios órganos^{2,15}. El diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar plantea problemas especiales, ya que la combinación de poblaciones bacilares reducidas asentando en órganos relativamente inaccesibles hace más difícil la confirmación bacteriológica, esto obliga frecuentemente a biopsias u otros procedimientos invasivos para obtener especímenes apropiados incluyendo líquido pleural, peritoneal, pericárdico ó cefalorraquídeo, biopsias pleural, pericárdica o peritoneal, tejidos de ganglios linfáticos, médula ósea, hueso, orina y cerebral para baciloscopías, cultivos y pruebas de drogasensibilidad, así como para el examen microscópico en busca de granulomas tuberculosos^{2,10,11}. La característica paucibacilar de muchas formas de TB extrapulmonar disminuye la sensibilidad de las diferentes pruebas diagnósticas¹⁶. Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos permiten incrementar la certeza diagnóstica y disminuir el tiempo de obtención de resultados, se reportan sensibilidad de 74-92% por requerirse poco menos de 10 bacilos, pero con la desventaja de detectar tanto bacilos vivos y muertos, y una especificidad en el rango de 98-99%^{11,16,17}, de igual manera los niveles de adenosin deaminasa (ADA) en líquido pleural, líquido cefalorraquídeo (LCR), peritoneal y pericárdico tienen alto valor diagnóstico. El tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar no debe ser más difícil que la enfermedad pulmonar, se recomiendan regímenes de 6 a 9 meses, que incluye una fase intensiva de 2 meses a base de rifampicina, isoniacida, pirazinamida y etambutol, seguida por 4 a 7 meses de isoniacida y pirazinamida. La excepción a esta recomendación es la meningitis, la forma miliar y ósea en las que se recomiendan 9 a 12 meses^{10, 18}. El tratamiento adjunto con corticosteroides es útil en algunas formas de tuberculosis extrapulmonar, específicamente meningitis y pericarditis por disminuir la morbilidad y mortalidad^{10,19}. En ocasiones, los pacientes presentan exacerbación de los síntomas, signos o manifestaciones radiográficas de la tuberculosis, después del inicio del tratamiento apropiado con antituberculosos denominado "reacción paradójica" más común en pacientes con infección por VIH, atribuido a un "rebote inmunológico" que recluta linfocitos y macrófagos en el sitio de lesión^{10,20}.

TUBERCULOSIS PLEURAL: La tuberculosis pleural (TBP) constituye aproximadamente 5% de todas las enfermedades debidas a *Mycobacterium tuberculosis*²¹, más frecuente en pacientes con SIDA 11%, comparada con pacientes sin SIDA 6%²². En pacientes pediátricos se presenta en 22.1% de los casos de tuberculosis pulmonar²³. El derrame pleural tuberculoso es el resultado de una reacción de hipersensibilidad retardada a tuberculoproteínas en el espacio pleural, estos antígenos probablemente aparecen por ruptura de focos de enfermedad subpleural, ó fuga desde estas lesiones^{21,24}. La liberación local de citocinas puede inducir la expresión secuencial de moléculas de adhesión específicas en el endotelio vascular e influye directamente sobre las diferentes células inflamatorias. La proporción de linfocitos T CD4 es mayor en líquido pleural que en el sangre por proliferación selectiva. Las células CD4+, CDw9+ producen interferon gama (INF- γ) cuando se estimulan por PPD; se ha descrito una fase neutrofílica entre 2 y 3 semanas a partir de que se adquiere la infección, en la que se encuentran más de 90% de polimorfonucleares (PMNs) en el líquido pleural hasta en 15% de los casos, con evolución rápida hacia una población de linfocitos predominante^{21,24,25}.

La tuberculosis pleural usualmente se presenta como enfermedad febril aguda, hay tos no productiva en 94%, dolor torácico pleurítico 78%, así como sudoración nocturna, disnea y pérdida de peso, en pacientes entre la quinta y sexta década de la vida. Se presenta comúnmente como derrame pleural unilateral pequeño o moderado, aunque en algunos casos puede ocupar la totalidad del hemitórax. Un tercio de los pacientes con derrame pleural tuberculoso presenta enfermedad parenquimatosa ipsilateral visible radiológicamente^{2,3,21,24}. Ocasionalmente se puede encontrar tuberculosis pleural bilateral²⁵.

El diagnóstico de tuberculosis pleural depende de la demostración de bacilos tuberculosos en esputo o líquido pleural, ó granulomas en la biopsia pleural. El cultivo de líquido pleural es positivo en 42% de pacientes, mientras que para biopsia pleural es de 64%^{21,24}. La sensibilidad de la biopsia percutánea con aguja es de 60 a 95% y la especificidad de 80 a 95% cuando el estudio histológico se combina con cultivo y se toman más de 6 muestras²⁶. La toracoscopia es de utilidad cuando no hay localaciones para la visualización directa del sitio a biopsiar²⁷.

La demostración de niveles de adenosin deaminasa (ADA) en el líquido pleural mayores de 60U/L puede establecer el diagnóstico con bastante certeza, con sensibilidad de hasta 100%, y especificidad de 95-97%, con la desventaja de encontrarla elevada en otras patologías como artritis reumatoide (AR), empiema, mesotelioma, cáncer pulmonar, derrame paraneumónico y neoplasias hematológicas, esto puede reflejar la incapacidad de distinguir entre las 2 principales isoenzimas ADA-1 encontrada en empiemas, y ADA-2 alta en derrame tuberculoso^{21,28}. La detección de la reacción en cadena de polimerasa (PCR) en líquido pleural, representa un rápido y sensible método de detección de DNA de la micobacteria, con una sensibilidad de 70 a 78.3% y especificidad de 100%^{29,30}. El interferon gama (INF- γ) en líquido pleural; un importante inmunorregulador, producido por linfocitos T en respuesta a estímulos específicos, es capaz de modificar la respuesta de otras células del sistema inmune, activa los macrófagos e incrementa su actividad bactericida contra *M. tuberculosis*. La concentración en líquido pleural mayor a 140pg/mL tiene sensibilidad de 94%, y especificidad de 92%, sin embargo la experiencia es aún limitada^{21,31}. La combinación de los diferentes marcadores incrementa considerablemente los casos positivos de TBP^{32,33}. Los niveles de lisozima mayores a 15mg/dL en más de 80% de derrames tuberculosos es útil para el diagnóstico, pero de mayor utilidad es la

relación líquido pleural/sérica mayor de 1.2, con sensibilidad de 100% y especificidad de 95% cuando se excluye empiema donde también está incrementada ^{21,34}.

El engrosamiento pleural residual en la tuberculosis pleural es una secuela común en la TBP, puede ocurrir en 50% de pacientes, condicionando una limitación funcional restrictiva, a pesar del tratamiento correcto ^{21,35}. Se han involucrado en esta reacción, intensa actividad de citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-1 β y subsecuentemente, del inhibidor del plasminógeno activado tipo 1 (PAI-1), y actividad fibrinolítica atenuada manifestada por disminución del activador del plasminógeno tisular (tPA); este imbalance entre PAI-1 y tPA lleva a depósito de fibrina en el espacio pleural y engrosamiento de la misma ³⁶. Las metaloproteinasas de la matrix (MMP) involucradas en la remodelación tisular tipos 1 y 2 (MMP-1 y MMP-2) y sus inhibidores endógenos los inhibidores titulares de metaloproteinasas (TIMP), 1 y 2 (TIMP-1 y TIMP-2) están incrementados en el derrame tuberculoso, y contribuye a la reacción fibrótica ³⁷.

La terapia adjunta con corticosteroides confiere efectos benéficos, hay acuerdo en que los síntomas agudos como fiebre, dolor torácico y disnea desaparecen más rápidamente; 2.4 días (rango de 1 a 7) ^{9,38,39}. La mejoría radiológica, visualización del diafragma y ángulo costodiafragmático ocurre en 54.5 días (rango 6 a 365), sin que esto signifique que haya una relación clara sobre la prevención de la enfermedad restrictiva del pulmón secundaria a la fibrosis ^{39,40,41}. La dosis recomendada es de 0.75 mg/kg/día de prednisona o su equivalente por 4 semanas, y reducción gradual en 2 semanas más hasta suspender ^{39,40}. El drenaje completo de rutina del derrame pleural mejora los síntomas pero no tiene efecto sobre el engrosamiento pleural ⁴².

TUBERCULOSIS MENÍNGEA (TBM): La meningitis es una forma particularmente severa de la tuberculosis que provoca la muerte o secuelas neurológicas en más del 50% de los casos ⁴³. La diseminación de la tuberculosis al sistema nervioso central (SNC) ocurre mayormente asociada a la forma miliar, donde se observan bacilos en el parénquima cerebral o meninges, formando focos subependimarios "focos de Rich", la ruptura de estos en el espacio subaracnoideo da lugar al inicio de la meningitis y la subsecuente patología neurológica: formación de adhesión, vasculitis obliterativa y encefalitis o mielitis. Esto puede condicionar compromiso de pares craneales, particularmente del II, IV y VI, zonas de infarto y proceso inflamatorio basal resultando en encefalitis con edema cerebral que contribuye a incremento de la presión intracraneal y déficit neurológico. El exudado inflamatorio basal es fundamental en la patogénesis de la TBM, la respuesta granulomatosa necrotizante es resultado de una reacción de hipersensibilidad retardada por la exposición a tuberculoproteínas con un importante participación de citocinas, en particular TNF- α . ^{44,45}

Con el uso de corticosteroides se ha observado una mejoría de las anomalías del líquido cefalorraquídeo mucho más rápida, incluyendo el aumento de la presión. Se plantea el mayor beneficio de los esteroides en los pacientes con un grado intermedio de la enfermedad; caracterizado por somnolencia, paresia simple de nervios craneales, hemiparesia, y menor efectividad en estadios temprano y tardío (coma) ⁹. La dosis adecuada es 0.4mg/kg/día de dexametasona IV durante la primera semana, disminuir cada semana 0.1mg/kg/día por 4 semanas, posteriormente otras 4 semanas de tratamiento vía oral, disminuyendo 1mg por semana, esta medida mejora la sobrevida en pacientes de más de 14 años, pero no disminuye el número de secuelas ⁴⁶.

TUBERCULOSIS GENITOURINARIA (TBGU): La tuberculosis del riñón, tracto urinario y genital, generalmente ocurren en asociación con otras formas de la enfermedad. El riñón puede ser afectado durante la enfermedad diseminada incluso por *M. avium* en pacientes inmunosuprimidos o receptores de trasplante renal, pero también puede ser manifestación de reactivación de enfermedad latente, localizada en las vías urinarias. La tuberculosis genitourinaria comprende el 27% de los casos de TB extrapulmonar. En pacientes con SIDA la afección alcanza 13.7% demostrada por estudios de autopsias y puede ser causa de 0.65% de insuficiencia renal terminal⁴⁷, el 15% de pacientes con TB pulmonar desarrolla infección genitourinaria. La TBGU puede causar enfermedad en el retroperitoneo, glándulas suprarrenales, riñones, sistema colector urinario, genitales masculinos y órganos pélvicos femeninos⁴⁸.

La TBGU suele cursar con síntomas locales de infección urinaria inespecífica como disuria, hematuria, polaquiuria y molestias en el flanco. Menos del 10% presentan síntomas constitucionales y fiebre. Aunque clínicamente la TBGU se manifiesta como enfermedad localizada, la biopsia muestra lesiones en ambos riñones^{8,9}. La invasión de las glándulas suprarrenales es manifestado por síndrome de Addison, sugerida por calcificación bilateral en la radiografía de abdomen. En el tracto urinario puede condicionar estenosis ureteral alternando con dilataciones, disminución de la capacidad vesical que causa urgencia y frecuencia en la micción. El compromiso genital en el varón se presenta como una masa de crecimiento lento en las vesículas seminales que lleva atrofia de las mismas, prostatitis o epididimitis granulomatosa con formación de masas y dolor escrotal. Las úlceras en el pene pueden ocurrir por transmisión sexual^{8,48}. En las mujeres primero se afecta la trompa de Falopio y se produce dolor pelviano, enfermedad inflamatoria pélvica, hemorragia uterina anormal, irregularidades menstruales, amenorrea e infertilidad^{8,49}.

Los estudios de imagen tienen gran valor orientativo para el diagnóstico de la TBGU, sobre todo la urografía intravenosa, en donde el signo urológico más precoz ocurre en las cálices, principalmente caliectasias, otras veces erosión de la punta de un cáliz (papilitis úlcero cavitaria), así como trayecto irregular y dilatación de ureteros, reatracción vesical y disminución de la capacidad. El ultrasonido es útil para guiar punción y aspiración renal en casos seleccionados. La tomografía computada para delimitar extensión de abscesos renales o extrarrenales. La radiografía de abdomen simple recomendada inicialmente puede demostrar: 1) Lesiones esqueléticas asociadas, 2) Calcificaciones extraurinarias como granulomas hepáticos o esplénicos o adenopatías mesentéricas calcificadas, 3) Calcificaciones renales o genitourinarias. Las calcificaciones tuberculosas son más tenues y peor definidas que las litiasicas y de tamaño variable.

El diagnóstico de certeza debe hacerse únicamente por la demostración de *M. tuberculosis* en el cultivo de orina, siendo este un requisito absoluto. La baciloscopía de orina positiva es inespecífico por la posible contaminación por otras micobacterias ambientales que pueden estar presentes en la uretra, glándula, etc., sobre todo en pacientes asintomáticos o con síntomas no sugestivos^{8,9}. El estudio de PCR en orina para micobacterias es el método de mayor sensibilidad 94.2%, comparado con urografía intravenosa 88.09%, biopsia vesical 45.83% y cultivo de orina 37.14%⁵⁰.

El tratamiento de la TBGU es exactamente el mismo que para la tuberculosis pulmonar, debiendo valorarse intervenciones quirúrgicas ante complicaciones o secuelas. Los corticosteroides ayudan a disminuir los síntomas de la cistitis, pero donde su uso es más recomendable es en el tratamiento de las obstrucciones ureterales que mejoran rápidamente, aunque a veces es necesaria la cirugía⁷⁸.

TUBERCULOSIS GANGLIONAR: La elevada frecuencia con que *M. tuberculosis* disemina por vía linfática hace que esta afección sea muy común, representa hasta 25% de los casos de TB extrapulmonar. Se describen dos grandes entidades; la que afecta cadenas ganglionares periféricas (escrófula), que afecta principalmente cabeza y cuello, aunque puede estar implicado cualquier territorio, y por otro lado la que afecta ganglios linfáticos internos sobre todo mediastinales, pero también en otras localizaciones como abdomen, etc.^{8,9} Están implicadas en la etiología *M. tuberculosis* en los casos de TB ganglionar del adulto en el 90% de casos, consecuencia de la extensión de un sitio cercano, de la reactivación o de infección primaria. En los niños, solo el 10-20% de las linfadenitis causada por micobacterias se aísla *M. tuberculosis*, en el resto se encuentran *M. avium* y *M. scrofulaceum*⁹. Cuando se aíslan micobacterias ambientales común en niños, las responsables son *M. scrofulaceum*, *M. fortuitum* y *M. Chelonei*, en donde se defiende que la vía de entrada y diseminación no es la respiratoria, sino que lo hacen a través de la mucosa oral lesionada por uso de instrumentos contaminados o la ingesta de derivados lácteos, huevos, polvo y agua infectados³¹. El SIDA se ha asociado a mayor frecuencia de afección mediastinal en adultos, tradicionalmente descrita en niños que ocasionalmente produce síndrome compresivos y perforación bronquial, obstrucción del tubo digestivo, de los ureteros o vía biliar.

La presentación clínica en estadio precoz es con aumento de volumen de los ganglios; son masas indoloras tumefactas firmes que pueden formar una gran masa multinodular y pueden drenar a través de una fistula^{8,32}. Los estudios de imagen sobre todo la TAC son de utilidad en pacientes con SIDA para evaluar todas las regiones afectadas⁹.

El diagnóstico de certeza exige la demostración de bacilo mediante baciloscopia o cultivo y examen histológico de las biopsias del sitio afectado que demuestren granulomas tuberculosos⁹, aunque en ocasiones sea muy difícil, ya que solamente se establece en 60% con biopsia por aspiración con aguja fina, y en 80% con biopsia excisional del ganglio⁵³.

El tratamiento debe ser el mismo que para TB pulmonar, aunque algunas escuelas defiendan prolongarlo hasta 9-12 meses. El problema es que los antibióticos llegan con dificultad al terreno linfático, además que gran parte del tamaño de las adenomegalias se debe a reacción inmunitaria local, esto motiva que el tamaño de las adenopatías regrese sólo muy lentamente (semanas o meses), hasta el 5-10% mantienen el tamaño al final del tratamiento, sin que esto suponga una mala evolución, incluso puede haber incremento en tamaño de lesiones residuales sin que signifique reactivación, así como tampoco reflejan mala respuesta la aparición de fistulas durante el tratamiento. La cirugía está indicada en TB ganglionar producida por micobacterias ambientales y en casos de afección mediastínica con grave cuadro compresivo⁹. Existe aumento de los ganglios linfáticos con exacerbación del proceso inflamatorio y el dolor al principio de la quimioterapia antituberculosa específica, en cuyo caso se ha demostrado el beneficio del uso de los corticosteroides como terapia adjunta ante la presencia de adenopatías mediastinales e hiliares que producen compresión bronquial, con mejoría broncoscópica y radiológica más rápida en estos pacientes⁷⁸.

TUBERCULOSIS OSTEOARTICULAR: La TB ósea es una afección secundaria que se produce a partir de un foco pulmonar diseminado por vía hematógena, comprende 6 a 20% de los casos de TB extrapulmonar. Solo el 30-50% coincide con enfermedad pulmonar activa^{8,9}. Aunque tiene una mayor prevalencia en las tres primeras décadas de la vida, puede darse a cualquier edad, el riesgo incrementa con la edad y no se observan diferencias con el sexo, raza, o país de origen. Se reporta retraso desde el inicio de los síntomas al momento del diagnóstico de 16 a 19 meses⁵⁴, pero puede ser hasta de 10 años, sobre todo en países como Canadá en donde la prevalencia de TB es tan baja de 7 por 100,000 habitantes, y donde un médico familiar ve un caso de TB activa en la práctica de 10 años, lo que la hace aún más difícil de reconocer⁵⁵. En México, y en particular en el Hospital General de México la TB ósea se ha encontrado en 9.8% de casos de TB extrapulmonar⁵⁶.

Las lesiones óseas resultan de la llegada de los bacilos a la médula del hueso, pudiendo afectar epífisis, metáfisis y diáfisis, pero con mayor predilección por epífisis y metáfisis secundaria a afección articular. La lesión es típicamente destructiva, de evolución lenta, excéntrica, con escasa reactividad del hueso subyacente, aunque a veces puede acompañarse de reacción perióstica y masa de partes blandas (absceso frío). Cuando afecta a los huesos de manos y pies tiene un aspecto característico por ensanchamiento del canal medular en la diáfisis que se conoce como "espinas ventosas". Cuando la TB ósea es diseminada, destructiva y con escasa esclerosis reactiva se la conoce como TB quística del hueso. Cuando la lesión lítica es única puede semejar la imagen de un osteosarcoma. En resumen, las lesiones de la TB ósea se parecen a la de la osteomielitis piógena, pero con menor grado de destrucción y de reactividad del hueso⁸, además el tiempo de evolución de los síntomas y la falta de respuesta a los antimicrobianos ayuda a la diferenciación⁵⁷. Se ha considerado como responsable de la destrucción del hueso en el Mal de Pott, una alteración en el equilibrio dinámico de la formación y resorción ósea, resultando en una pérdida de la matriz extracelular del hueso vertebral y colapso de la misma; todo esto por acción de una proteína con actividad osteolítica de la micobacteria denominada chaperonin (cpn) 10, identificada mediante anticuerpos monoclonales, además de inducir reclutamiento de osteoclastos en el sitio infectado⁵⁸.

La TB vertebral es la forma más común, con localización más frecuente la parte inferior de la columna dorsal y lumbar, afección conocida como "Mal de Pott" desde hace más de 200 años. Se describen varios tipos de TB vertebral dependiendo del lugar que afecten: forma discal; paradiscal; somática; ligamentosa y formas atípicas. Siguen en frecuencia las lesiones articulares, suele ser monoarticular, y por orden de frecuencia descendente son: cadera; rodilla; tobillo; hombro; muñeca y codo⁹.

En el diagnóstico, las técnicas por imagen pueden ser de extremo valor, estos pueden incluir radiología simple, que en la afección articular el signo más precoz es la severa desmineralización periarticular, tumefacción o borrosidad de partes blandas, osteoporosis yuxta-articular, erosiones marginales en superficies libres, y tardíamente disminución del espacio, en ocasiones destrucción articular con calcificación de partes blandas. La tomografía computarizada permite discriminar estructuras contiguas por diferencia de densidades, permite identificación y extensión de abscesos extraarticulares, así como para guiar punción percutánea. La resonancia magnética es superior a la tomografía en la resolución de partes blandas, en la columna vertebral una delineación anatómica más precisa de todas las estructuras^{9,54}. El scan con tecnecio da signos precoces de afección con radiografía normal, por su parte el scan con Galio es útil para seguir la respuesta al tratamiento, y para discernir osteomielitis crónica de reactivación.

El tratamiento es igual que para la TB pulmonar, algunos grupos recomiendan prolongarlo hasta 9 a 12 meses. Con bastante frecuencia se requiere de intervención quirúrgica, sobre todo para corregir deformidades u otras secuelas⁹. Se ha propuesto la vía transtorácica para el abordaje de lesiones vertebrales torácicas con afección neurológica, realizando corporectomía vertebral y colocación de injerto óseo, se observa recuperación sensorial y motora en la primera semana⁵⁶.

PERICARDITIS TUBERCULOSA : La afección pericárdica por tuberculosis se debe por lo general a la siembra hematógena y a la reactivación de un foco pericárdico, o bien por diseminación desde un foco pulmonar cercano o en los ganglios mediastínicos⁸. Es común en países asiáticos y africanos, se ve especialmente incrementada por la proliferación del SIDA a nivel mundial⁵⁹. Complica aproximadamente 1 a 2% de TB pulmonar. La mortalidad de la enfermedad sin tratamiento excede el 80%, con tratamiento específico y oportuno el pronóstico es excelente, observándose disminución de la mortalidad hasta 3 a 17% dependiendo del régimen terapéutico⁶⁰.

Clinicamente puede cursar con fiebre, disnea, dolor precordial, tos, ortopnea, frote pericárdico y edema. En casos extremos tamponade que compromete la vida^{8,59}. El diagnóstico se realiza mediante el análisis del líquido pericárdico que suele ser hemorrágico, con valores parecidos al líquido pleural tuberculoso. Requiere uno o más de los siguientes criterios: 1) Identificación del bacilo tuberculoso en el líquido o biopsia pericárdica por tinción o cultivo, o presencia de granulomas en la biopsia; 2) Baciloscopías de esputo positivo, en presencia de evidencia clínica y radiológica de TB y ausencia de cualquier otra causa de derrame pericárdico; y 3) Evidencia clínica y radiológica de TB, ausencia obvia de cualquier otra causa de derrame pericárdico, y una respuesta positiva a la terapia antituberculosa⁶¹.

Son varios los efectos benéficos del uso de los esteroides en las distintas fases de un derrame pericárdico tuberculoso. Todo parece indicar que en la pericarditis aguda hay una mayor rapidez en la disminución del líquido y se obstaculiza su reacumulación en los pacientes tratados con esteroides, disminuye así el número de técnicas invasivas para resolver este problema. De una manera indirecta en esta fase hay un efecto favorable sobre la mortalidad, pues al reducirse la cantidad de líquido pericárdico hay menos trastornos hemodinámicos que pueden causar la muerte. En la fase constrictiva también hay un efecto positivo sobre los síntomas y la hemodinamia, pero no hay reducción del riesgo de muerte. No parece existir influencia de los corticosteroides, a pesar de la fase en que se usen, en su evolución hacia una pericarditis constrictiva crónica⁷⁸.

TUBERCULOSIS PERITONEAL Y DEL APARATO DIGESTIVO: La afectación digestiva es poco frecuente en la tuberculosis y puede afectar a cualquier órgano⁸, desde la boca hasta el ano, el peritoneo y sistema pancreaticobiliar. La TB peritoneal representa la sexta causa de enfermedad extrapulmonar, se encuentra en el 0.5 a 1.0% de los ingresos hospitalarios relacionados con TB y tienen una mortalidad del 7%, lo cual se ha visto incrementado con el aumento en la incidencia del SIDA. En estudios de autopsia en general se ha encontrado en 3.72% de casos de TB abdominal⁶².

La peritonitis tuberculosa ocurre a cualquier edad, pero parece más común en adultos jóvenes de la tercera y cuarta década de la vida. Las mujeres son las más afectadas hasta en 57.6%. En niños menores de 10 años solo se ha encontrado en 10.5% de casos; en este grupo de edad se aísla *M. bovis* con mayor frecuencia; solo en 20% *M. tuberculosis*⁶³.

El alcoholismo es un factor de riesgo importante para desarrollar TB peritoneal, encontrado hasta en 75% casos, sobre todo con cirrosis hepática. Se presenta hasta en 50% de casos de TB extrapulmonar de pacientes con SIDA⁶³. En pacientes con insuficiencia renal terminal, especialmente en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), la TB peritoneal ocurre con mayor frecuencia en los primeros 12 meses iniciada la DPCA. Se desconocen las causas, pero se cree que se debe a defectos de la inmunidad en la cavidad peritoneal que incluye fagocitosis por macrófagos reducida, así como de la producción de citocinas, además de reducción del número de linfocitos peritoneales. Todo esto posiblemente como resultado de altas concentraciones de lactato e hidrogeniones de la solución dializante, además de un efecto dilucional sobre macrófagos⁶⁴.

La TB peritoneal ocurre por tres mecanismos: a) Reactivación de un foco latente en el peritoneo (comúnmente ganglios mesentéricos) establecido previamente por vía hematogena desde el pulmón, b) Diseminación de una TB miliar, c) Extensión de lesiones contiguas desde el intestino o trompas de Falopio^{62,63}.

La presentación clínica de la TB peritoneal puede ocurrir de 3 formas: con ascitis; con adherencias y con fibrosis; y con engrosamiento del mesenterio y ascitis loculada. Los síntomas gastrointestinales más comunes son dolor y distensión abdominal en 82% de casos, fiebre 74%, pérdida de peso en 62%, diarrea en 16%. Otros síntomas pueden ser náuseas y vómito, anorexia, así como presencia de masa abdominal, ascitis, y ascitis loculada en la forma fibroadhesiva. Solo una minoría de casos coexiste con enfermedad pulmonar activa.^{62,63}

Un número importante de métodos diagnósticos han sido descritos, pero ninguno aporta suficiente sensibilidad y especificidad. El estándar de oro hasta hoy es la laparoscopia con toma de biopsia directa, que aporta diagnóstico histológico en 85-90%, además a los datos macroscópicos que dirigen de manera exacta la biopsia en 95%⁶². La TAC abdominal muestra ascitis en 55.2%, engrosamiento peritoneal y mesentérico o formación de masas, pero no ascitis en 22.3%. Otros hallazgos pueden ser linfadenopatías en 46.9%, engrosamiento de la pared intestinal 38% y compromiso de órganos sólidos principalmente hígado y bazo en 20.4%⁶⁵. La radiografía de tórax puede mostrar tuberculosis pulmonar activa en 25% casos, mientras que el estudio abdominal se puede encontrar enterolitosis, datos de obstrucción intestinal, ascitis, perforación intestinal, ganglios y granulomas calcificados. Los enemas con bario también son útiles, pueden aportar datos de engrosamiento iliocecal en fases tempranas. El análisis del líquido de ascitis contiene proteínas >3g/dl, una cuenta total de células de 150-4000/ml con predominio de linfocitos (>70%), la relación glucosa de ascitis y sangre es menor a 0.96, y la relación de albúmina menor 1.1g/dl. La baciloscopia del líquido peritoneal es positivo solo en 3% de casos, y el

cultivo en 20% a las 6 a 8 semanas. El mejor método recomendado es la centrifugación de 1 litro de ascitis, en donde el cultivo positivo puede ser de 83%. La utilidad de la determinación de anticuerpos contra *M. tuberculosis* tiene una sensibilidad de 81%, sin embargo la respuesta a la micobacteria es variable y pobremente reproducible, lo que lo hace una prueba de valor no definida⁶². Otras herramientas de diagnóstico en la TB peritoneal son la determinación de interferon γ en ascitis con sensibilidad de 93% y especificidad de 98%. También se ha publicado relación entre la peritonitis tuberculosa y el incremento del CA-125 sérico⁶³. La actividad de la adenosin deaminasa (ADA) en el líquido peritoneal con nivel de corte en 30 U/L dan una sensibilidad de 94% y especificidad de 92%, con valor predictivo negativo de 99%⁶⁶. Las técnicas de determinación de PCR también son útiles para el diagnóstico⁹.

El tratamiento es el mismo que para la TB pulmonar, aunque algunos grupos recomiendan prolongarlo hasta 9-12 meses, sin que ello haya reportado mayores beneficios⁹. El papel de los corticosteroides es controversial, se ha reportado menor frecuencia de complicaciones que incluyen: obstrucción y perforación intestinal, abscesos, fistula y hemorragias con la administración de 30mg. diarios de prednisona durante 3 meses.⁶³

TUBERCULOSIS CUTÁNEA: Como esta localización no es muy común, con frecuencia no es diagnosticada. Su presentación clínica es tremendamente variable, siempre con lesiones no patognomónicas de la enfermedad⁹. Comprende el 3.51% de todos los casos de TB⁶⁷

El compromiso de la piel puede resultar de la inoculación exógena a piel por la micobacteria, menos frecuentemente la mucosa de una persona que no ha sido previamente infectada o no tiene inmunidad natural o adquirida contra *M. tuberculosis* (inoculación primaria). Como el bacilo tuberculoso no penetra la piel intacta, requiere alguna forma de lesión como abrasiones, impétigo o forúnculos para iniciar la infección. La patogénesis es similar a otras formas de TB; después de 2 a 4 semanas se reproducen los bacilos en la piel dando lugar a un chancro tuberculoso, inicialmente forma un nódulo firme que se ulcera, ocurre diseminación linfática con adenomegalias a las 3 a 8 semanas de la inoculación. El complejo de chancro tuberculoso y adenopatías es análogo del complejo de Ghon de la infección pulmonar primaria. La inoculación exógena en una persona previamente sensibilizada (inoculación postprimaria) da lugar a una pápula hiperqueratósica que se extiende centrifugamente con curación del centro de la lesión. La infección endógena resulta de diseminación de focos de infección contigua como en la linfadenitis tuberculosa, ocasionalmente se presenta de la autoinoculación de membranas mucosas o piel de orificios naturales cuando se expectoran organismos viables en individuos con baja inmunidad. La diseminación hematogena puede presentarse como una forma crónica denominada lupus vulgaris en personas con alta sensibilidad al bacilo, ocasionalmente sobre cicatriz de una escrofuloderma o de la vacuna de BCG; son lesiones solitarias con forma de nódulos o placas ulceradas, localizadas en el cuello o cara. Pueden asentar lesiones premalignas en 8% de cáncer epidermoide, de células basales o sarcomas. Se llega a presentar como una diseminación hematogena subaguda dando lugar a nódulos o abscesos. En pacientes con SIDA, sobre todo con recuento de CD4 menor a 200, aparecen abscesos perirectales o diseminados recurrentes.

La afección de la mama puede ser difícil de reconocer y diagnosticarse como cáncer, resulta de la extensión retrógrada a partir de ganglios mediastinales, paraesternales,

axilares o cervicales. Los datos histológicos de la tuberculosis cutánea pueden ir desde inflamación inespecífica, hiperqueratosis, inflamación granulomatosa y ulceración, dependiendo de la lesión de que se trate.

El diagnóstico requiere de alto índice de sospecha debido al amplio espectro clínico. La confirmación histológica es necesaria, las técnicas de PCR son útiles. El tratamiento es el habitual en lesiones que coexisten con enfermedad extracutánea. Se ha observado buena respuesta con isoniazida sola para el lupus vulgaris. La cirugía incluye biopsia excisional y debridación⁶³.

TUBERCULOSIS MILIAR: La tuberculosis miliar es una de las manifestaciones más graves de las diseminaciones hematógenas posprimarias precoces o tardías de la tuberculosis. Es más frecuente en edades extremas de la vida, tanto en el lactante y niño menor, como ancianos portadores de condiciones debilitantes. En este último caso, frecuentemente se debe a la reactivación de lesiones antiguas, aunque también puede ocurrir por infección reciente².

La diseminación linfohematógena que sigue a la infección primaria es el mecanismo usual que causa la enfermedad en niños, el mayor riesgo en este grupo de edad se debe quizá a la menor proliferación de fibras elásticas de los vasos sanguíneos que en los adultos, lo que predispone a la erosión vascular con mayor facilidad⁶³.

La diseminación misma se producirá por la erosión de un vaso sanguíneo con el vaciamiento en él, de contenido caseoso desde cualquier foco del organismo, lo que al ocurrir en un individuo con baja inmunidad determina una siembra de pequeños granulomas, frecuentemente caseificados que por comparación con granos de mijo, han sido llamados miliares. Cuando se erosiona una arteriola de la circulación pulmonar, los bacilos pueden quedar atrapados en los capilares pulmonares, produciendo una siembra localizada en el pulmón conocida como "granulia". En cambio, el vaciamiento en una vena pulmonar determina una diseminación sistémica, que generalmente compromete los pulmones, hígado, bazo, riñones, médula ósea, suprarrenales y, en el fondo a casi todos los parenquimas².

En países en desarrollo con alta prevalencia de TB, la forma miliar en niños es un problema grave, se encuentra en el 8.3% de todas las hospitalizaciones por TB, donde la vacunación con BCG no parece prevenir esta forma grave, ya que se ha documentado hasta en 88% antecedente de vacunación en menores de 1 año. La infección por el VIH en todo el mundo ha influenciado la epidemiología de la TB, incluyendo la miliar, que se reconoce en 10% de pacientes con SIDA y TB. Los casos encontrados en autopsias en general se estima en 1.7%. La insuficiencia renal crónica en tratamiento con diálisis peritoneal se ha reconocido como un factor de riesgo importante para el desarrollo de la forma miliar, hasta 15 veces más alto que en la población general⁶³.

La presentación clínica de la TB miliar puede ser inespecífica, los síntomas más frecuentes con fiebre en 64.7%, disnea 35.2%, cefalea 17.6% y náuseas en 8.8%. Los signos acompañantes son taquicardia en 44.1%, taquipnea 29.4%, pérdida de peso 23.5%, irritación meníngea 17.6% y hepatomegalia 5.9%. Las condiciones comórbidas más frecuentes son cirrosis hepática en 14.7%, diabetes mellitus 11.8%, enfermedades del tejido

conectivo 11.8%, alcoholismo 5.9% y neoplasias 2.9% en pacientes no infectados por el VIH⁶⁸.

Las manifestaciones de la TB miliar en los diferentes órganos puede ser variable, a nivel ocular, afectado en el 18% de los casos, lo más frecuentes son la uveítis granulomatosa y los granulomas coroideos⁶⁹. En el sistema nervioso central se puede reconocer clínicamente meningitis o tuberculomas en 16 a 30% de casos⁷⁰. La afección cutánea es excepcional, la forma de presentación es como tuberculosis cutis miliar diseminada ó tuberculosis cutis generalizada⁷¹. En pacientes con VIH no se observa formación de granulomas, y la baciloscopia revela abundantes bacilos tuberculosos⁷².

La afección encontrada en autopsias se ha reportado en bazo de 79 a 100%, hígado 85 a 97%, pulmones 86 a 100%, médula ósea 24 a 77%, riñones 56 a 64%, suprarrenales 14 53%, ojos 50%, tiroides 7 a 19%⁶³.

En dos tercios de los pacientes se puede encontrar anemia, menos común es la leucopenia, pero más frecuente que la leucocitosis. Muy raro es la pancitopenia, anemia aplásica o reacción leucemoide. Puede ocurrir coagulación intravascular disminada (CID). La hiponatremia se reporta en 67% de casos⁶³.

La radiografía de tórax es el método más importante para la detección de la TB miliar, con el patrón clásico de micronódulos bilaterales difusos simétricos, encontrado en 59 a 69% de casos y en 43% cuando hay infección por VIH. La tomografía computarizada de alta resolución es superior a la radiografía convencional, sobre todo en etapas tempranas, donde además se pueden reconocer nódulos en septos interlobulares, irregularidad nodular vascular y engrosamiento septal interlobular⁶³.

La detección del bacilo en esputo es posible solo en 11% de casos, incrementa a 25 a 36% con cultivo. La detección de granulomas tuberculosos en médula ósea va de 16 a 70%, el cultivo de orina es positivo en 14 a 24%, La biopsia hepática es un procedimiento útil para el diagnóstico, se encuentran 90% de casos, sin embargo los granulomas no caseificantes no son específicos para TB miliar, ya que pueden encontrarse en otras enfermedades como sarcoidosis, histoplasmosis, beriliosis y sífilis. La fibrobroncoscopia tiene un papel importante, lográndose el diagnóstico definitivo por este método en el 83% de casos; por cepillado bronquial en 57%, y por biopsia transbronquial en 73%⁷³.

En la era prequimioterapia la tuberculosis miliar era uniformemente fatal. Actualmente aunque responde bien al tratamiento, todavía tiene una letalidad importante. El uso de corticosteroides como terapia asociada ha mejorado los resultados de la respuesta terapéutica, y se podría valorar mejor su uso en cada caso individual, tomando en cuenta los órganos más afectados y la gravedad del cuadro clínico^{63, 78}.

USO CLÍNICO DE CORTICOSTEROIDES EN LA TUBERCULOSIS: En los seres humanos, la hidrocortisona (cortisol), es el principal glucocorticoide. Sus efectos diversos incluyen: alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y lípidos; conservación del equilibrio de líquidos y electrolitos, y preservación de la función normal de los sistemas cardiovascular e inmunitario, riñones, músculo estriado, así como los sistemas endocrino y nervioso. Además por mecanismos que no se entienden por completo, los corticosteroides permiten al organismo resistir circunstancias que generan estrés, como estímulos nocivos y cambios ambientales^{74,75}. Se ha reconocido que la tuberculosis se asocia a compromiso del sistema inmune, particularmente por alteración en la respuesta TH1 y sobreproducción de IL-10 y el factor de crecimiento transformante-B (TGF-B), un mecanismo propuesto para esta respuesta es la exposición del sistema inmune a concentraciones locales relativamente anormales de glucocorticoides, condicionadas por un metabolismo periférico anormal, especialmente a nivel pulmonar, a pesar de haber un control central normal de la producción de glucocorticoides. Lo anterior explica en parte la reactivación de la tuberculosis en pacientes con ingesta de corticosteroides sintéticos⁷⁶. Los pacientes con terapia glucocorticoide prolongada puede tener riesgo de adquirir forma primaria de TB o reactivación de TB inactiva, especialmente a altas dosis y por periodos prolongados, más aún en poblaciones de alto riesgo. La inmunosupresión a causa de los corticosteroides no solo enmascara los síntomas y signos de la tuberculosis que lleva a retraso en el diagnóstico, sino que predispone a formas severas de la enfermedad, como TB diseminada^{77,78}. Se han considerado 15 mg/día de prednisona o su equivalente, como la dosis que puede utilizarse prolongadamente sin aumentar el riesgo de TB; habiendo un comportamiento de la prueba de la tuberculina semejante a individuos inmunocompetentes

78

JUSTIFICACIÓN: Se emplean numerosos recursos en la lucha contra la tuberculosis, actualmente se dispone de quimioterapia efectiva contra esta enfermedad, sin embargo su morbilidad y mortalidad alcanzan cifras sorprendentes, el incremento en la incidencia de la tuberculosis a nivel mundial incluye a nuestro país. No se cuenta con estadísticas en los últimos años de la tuberculosis extrapulmonar en el Hospital General de México, lo que ha motivado realizar este estudio.

HIPOTESIS: El incremento anual de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar es constante, a la par del aumento mundial.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL: Determinar la incidencia anual de la tuberculosis extrapulmonar, en relación con la tuberculosis pulmonar.

OBJETIVOS ESPECIFICOS: Demostrar que los siguientes factores influyen en la frecuencia de la tuberculosis extrapulmonar:

- a)-Edad
- b)-Sexo
- c)-Residencia en medio rural
- d)-Enfermedades no pulmonares inmunodeprimientes concomitantes
- e)-Enfermedad pulmonar no tuberculosa

DISEÑO DEL ESTUDIO: Observacional, longitudinal retrospectivo de casos consecutivos.

MATERIAL Y METODOS:

POBLACION: Se analizaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar tratados en el servicio de Neumología del Hospital General de México durante el periodo comprendido de enero de 2001 a junio de 2005.

METODO: de los expedientes de pacientes con tuberculosis extrapulmonar se analizaron las siguientes variables:

Variables independientes

- **Edad**
- **Sexo**
- **Antecedentes de enfermedades respiratorias**
- **Variante de enfermedad extrapulmonar**
- **Enfermedades crónicas no neumológicas**
- **Enfermedad crónica pulmonar**

1-Métodos diagnósticos:

Baciloscopías de expectoración, lavado bronquial, LCR, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido pericárdico, líquido sinovial, ascitis, orina, otros tejidos.

Cultivos: expectoración, líquidos corporales, oros tejidos

PCR: médula ósea, expectoración, lavado bronquial, líquido pericárdico, líquido pleural, líquido sinovial, ascitis, orina, otros tejidos,

ADA: líquido pleural, LCR, líquido peritoneal, líquido pericárdico

2-Conducta terapéutica:

Tratamiento antituberculoso primario

Uso de esteroides sistémicos

Quirúrgico

RESULTADOS:

Se estudiaron 311 casos consecutivos (67.9%) con expediente clínico de pacientes con tuberculosis extrapulmonar y tuberculosis diseminada, de los 458 (100%) registrados de Enero de 2001 a junio de 2005 y que representaban el universo de estudio, se descartaron 147 por expedientes incompletos.

Género: Tabla 1

El 50.48% (157/311) del sexo masculino, y 49.52% (154/311) del sexo femenino.

Edad:

El promedio de edad fue de 45.5 años, con un rango entre 6 y 83 años. El promedio por año se observó de la siguiente manera: en 2001 41.2 años, en 2002 44.5 años, en 2003 43 años, en 2004 42.5 años y en 2005 39.5 años.

Procedencia:

El 81.7% (253/311) procedían del medio urbano, y el 19.7% (58/311) del medio rural.

Universo de estudio:

Se registraron 1044 pacientes, 56.1% (586/1044) correspondían con tuberculosis pulmonar, 40% (417/1044) tuberculosis extrapulmonar, y 3.9% (41/1044) con tuberculosis diseminada. **Figura 1.**

Frecuencia de tuberculosis extrapulmonar. Tabla 2

Tuberculosis ganglionar: Se observó en primer lugar, en 38.8% (105/274). La frecuencia por año se encontró en 2001 39.4% (24/61), en 2002 35.6% (21/59) en 2003 52% (28/54), en 2004 31% (21/86), y en 2005 34.4% (11/37), destacando el mayor número en el año 2003.

Tuberculosis genitourinaria: Fue el segundo lugar en frecuencia con 15.5% (42/274); la frecuencia por año en 2001 23% (14/61), en 2002 8.5% (5/59), en 2003 13% (7/59), en 2004 20.5% (14/68), y en 2005 6.3% (2/32).

Tuberculosis meningea: Fue el tercer lugar en frecuencia 14% (38/274). La frecuencia por año observada fue en 2001 19.% de casos (12/61), en 2002 17% ((10/59), en 2003 3.7% (2/54), en 2004 14.7% (10/8), y en 2005 12.5% (4/32), destacando la menor frecuencia en el 2002.

Tuberculosis cutánea: Fue cuarto lugar en frecuencia, 10% (27/274), diagnosticada en los diferentes años, en 2001 6.5% de los casos (4/61), en 2002 13.5% (8/59), en 2003 5.5% (3/54), en 2004 9% (6/68), y en 2005 18.7% (6/32), con el mayor número de casos en este año en los seis meses estudiados.

Tuberculosis peritoneal y Gastrointestinal: Quinto lugar de frecuencia global, 6.2% (17/274); en 2001 5% de casos (3/61), en 2002 8.5% (5/59) en 2003 en 3.7% (2/54), en 2004 en 4.5% (3/68) y en 2005 en 12.5% (4/32), con el mayor porcentaje de casos en el año 2005 en los 6 meses estudiados.

Tuberculosis osteoarticular: Sexto lugar de frecuencia, 6.2%(17/274); en el 2001 1.6% (1/61), en el 2002 12% (7/59), en 2003 7.4% (4/54), en 2004 4.5% (3/68), y en 2005 6.3% (2/32), sin diferencias importantes entre los diferentes años.

Tuberculosis Pleural: Séptima en frecuencia, 5.9% (16/274); en 2001 en 3.2% (2/61), en 2002 1.6% (1/59), en 2003 en 9.3% (5/54), en 2004 10.2% (7/68), y en 2005 en 3.1% (1/32), con el mayor porcentaje en el 2004, pero sin diferencias importantes entre los diferentes años.

LOCALIZACIONES POCO FRECUENTES

Tuberculosis de mama: Reportada como el octavo lugar en frecuencia en esta serie, 1.4% (4/274); en 2001 1.6% (1/61), en 2002 1.6% (1/59), en 2003 1.8% (1/54), en 2004 1.4% (1/68), sin reportarse hasta el momento en el año 2005.

Tuberculosis ocular: Corresponde al noveno lugar entre las causas de tuberculosis extrapulmonar, 1.1% (3/274); en 2003 1.8% (1/54), en 2004 1.4% (1/68), en 2005 3.1% (1/32); sin diferencias entre los diferentes años, y si casos reportados en los años 2001 y 2002.

Tuberculosis pericárdica: 2 casos encontrados en esta revisión, 0.7% (2/274). En 2002 1.6% (1/59), en 2004 1.4% (1/68); está ubicada en el décimo lugar en frecuencia. No se reportaron casos en los años 2001, 2003 y 2005.

La tuberculosis laríngea: Le corresponde el lugar 11 en frecuencia 0.3% (1/274). Se reportó un solo caso en el año 2005 3.1% (1/32). No se reportaron casos en los años 2001, 2002, 2003 y 2004.

Tuberculosis traqueal: Ocupa el lugar 12 en frecuencia, reportada en 0.3% (1/274), encontrada en el año 2004 1.4% (1/68). No se encontraron casos en los años 2001, 2002, 2003 y 2005.

Tuberculosis endometrial: Ocupa el lugar 13 en frecuencia con solo un caso reportado 0.3% (1/274), en el año 2003 1.8% (1/54). Sin casos reportados en los años 2001, 2002, 2004 y 2005.

Tuberculosis miliar diseminada: Se encontró en el 11.8% (37/311) de casos revisados.

Métodos de diagnóstico en tuberculosis extrapulmonar: Tabla 3

El diagnóstico se realizó mediante diferentes métodos en la tuberculosis extrapulmonar y miliar en esta serie de casos, destacando la realización de biopsia, positiva en el 52% del total (161/311) de casos, representando el método más útil. El cultivo se encontró positivo en el 13.5% de casos (42/311), ubicándose como la segunda opción de diagnóstico. En el 12% de casos (38/311) se decidió el tratamiento en base a criterios clínicos, estudios de imagen sugestivos y análisis bioquímico de líquidos corporales, así como respuesta terapéutica positiva. La determinación de niveles de adenosindeaminasa (ADA) en líquidos corporales fue positiva en 8% de casos (25/311), considerándose como diagnóstica para tuberculosis, lo cual decidió el inicio de tratamiento, representó el cuarto lugar como método diagnóstico. La baciloscopia con tinción de Ziehl-Neelsen (ZN), principalmente en orina, expectoración y líquido cefalorraquídeo fue positiva en el 7.7% de casos (24/311), representó la quinta opción de diagnóstico. La técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) para *Mycobacterium tuberculosis* fue positiva en 6.8% de casos (21/311), siendo la sexta opción como método diagnóstico.

Los cultivos positivos, que suman un total de 42 en diferentes tejidos, y que representa el estándar de oro para el diagnóstico de tuberculosis, solamente fue posible en la séptima parte (13.5%) de casos, de estos el 48% (20/42) se observó crecimiento de la micobacteria en medio de Lowenstein Jensen y el 52% (22/42) en medio MGIT. **Tabla 4**

Tiempo de evolución clínica de la tuberculosis extrapulmonar al momento del diagnóstico:

En la **Tabla 5** se comenta el tiempo de evolución de los diferentes tipos de tuberculosis extrapulmonar al momento del diagnóstico determinado en meses. Se encontró para la tuberculosis ganglionar promedio de 4 meses y rango de 1 a 7. En la tuberculosis genitourinaria promedio de 1 a 36 meses, con rango de 1 a 36. Para la tuberculosis meníngea promedio de 18.3 meses y rango de 0.5 a 23 meses. Para la cutánea promedio de 60.23 meses, con rango de 2 a 120. En la peritoneal y gastrointestinal un promedio de 5 meses, con rango de 3 a 13. En la tuberculosis osteoarticular promedio de 5 meses, rango de 3 a 156. Para la tuberculosis pleural promedio de 4.8 meses, con rango entre 3 y 9. Para los casos de tuberculosis de mama un promedio de evolución de 3.5 meses, con rango entre 3 y 4. La tuberculosis pericárdica se presentó con un promedio de tiempo de evolución de 7 meses y rango entre 2 y 12. Para la tuberculosis laríngea, traqueal y de endometrio el tiempo de evolución fue de 6, 1 y 12 meses respectivamente. Destaca el menor tiempo de evolución en la tuberculosis meníngea de 0.25 meses y el mayor en tuberculosis ósea de 156 meses.

Localización de los diferentes tipos de tuberculosis extrapulmonar:

Se encontró diferentes localizaciones del mismo tipo de tuberculosis extrapulmonar, destacando en el caso de la ganglionar la afección del cuello en el 73.7% de casos (77/105), y en número descendente otras localizaciones como la región supraclavicular en 9.5% (10/105), diseminada en 4.7% (5/105), submandibular en 3.8% (4/105), axilar en 2.8% (3/105), inguinal en 2.8% (3/105), en codo en 1.9% (2/105) y mediastinal en 0.95% (1/105). Además se observó fistulización de ganglios comprometidos en 6.6% de casos (7/105). Se observa una diferencia significativa entre la localización cervical y las otras regiones afectadas, $P < 0.01$. **Figura 2.**

En la tuberculosis peritoneal y gastrointestinal, la afección del peritoneo predomina sobre las demás, observándose en el 65% de casos (11/37), la afección intestinal se observó en el 23% (4/37), la esofágica en el 6% (1/37) y el apéndice en el 6% de casos (1/37). **Figura 3.** Para la tuberculosis osteoarticular, **Figura 4**, la región más afectada fue la vertebral lumbar con 53% de los casos (9/17), le siguen en frecuencia la región vertebral dorsal en el 11.7% (2/17), rodillas en 11.7% (2/17), vertebral cervical en 5.8% (1/17), y el mismo porcentaje de casos las localizaciones del tobillo, costillas y pélvica con 5.8% (1/37) respectivamente.

Comorbilidad:

Se encontró enfermedad no pulmonar asociada en el 44% de casos (137/311), pulmonar en 11% (35/311) y en el 45% (139/311) no se demostró otra enfermedad.

En las enfermedades no pulmonares, **Figura 5**, predominó la infección por el VIH en 41% (56/137), hipertensión arterial sistémica en 18% (24/137), alcoholismo en 15% (21/137), diabetes mellitus en 12.6% (17/137), eritema nodoso en 4.5% (6/137), cirrosis hepática en 2.1% (3/137), artritis reumatoide en 2.1% (3/137), lupus eritematoso generalizado en 2.1% (3/137), insuficiencia renal en 1.4% (2/137) e insuficiencia cardíaca en 1.4% (2/137).

Las enfermedades pulmonares fueron tabaquismo en 80% (28/35), EPOC 11% (4/35) y tuberculosis pulmonar 9% (3/35).

DISCUSIÓN: La frecuencia relativa de las distintas localizaciones extrapulmonares varía según la edad, la raza y el momento epidemiológico (2,12,13). Las formas más frecuentes son la pleural y la adenitis tuberculosa, seguida por la tuberculosis genitourinaria. En porcentajes menores al 10%, la localización osteoarticular, la tuberculosis miliar, la meningitis tuberculosa y el compromiso de otras serosas u órganos son las menos mencionadas (2,14).

Cruz et al (12) en un estudio de población infantil de 30 casos de pacientes entre 2 meses y 15 años, encontró en primer lugar la afección del sistema nervioso central (SNC), seguida de la forma ganglionar en 36.6%, esto puede reflejar la susceptibilidad de este grupo de edad de padecer formas graves de tuberculosis. En nuestro estudio destaca como la más frecuente la tuberculosis ganglionar, encontrada en 38.8% (n:105), seguido de la tuberculosis genitourinaria diagnosticada en 15.5% (n:42); que coincide con lo reportado en otros estudios, lo cual no se observó para el caso de la tuberculosis pleural, que se encontró en el 5.9% (n:16), representando una cifra muy inferior a lo esperado de acuerdo a lo reportado previamente. Por otro lado la tuberculosis meníngea se encontró en el 14% (n:38), ocupando el tercer lugar en frecuencia, cifra mayor a la esperada, sin embargo sí se han reportado cifras similares como en el estudio de Bülen (15) encontrada en segundo lugar en frecuencia (18.3%); esto puede estar relacionada con el creciente número de pacientes con enfermedades con compromiso de la inmunidad, principalmente infección por el VIH. De la misma manera, la tuberculosis cutánea reportada como una entidad rara, se encontró en el 10% (27), cuarta en frecuencia de los casos estudiados.

La tuberculosis peritoneal y gastrointestinal se observó en frecuencia comparable con lo reportado en la literatura mundial, de igual manera que la tuberculosis osteoarticular en el quinto y sexto lugar en frecuencia respectivamente.

Las formas raras de tuberculosis extrapulmonar como son la de mama, ocular, pericardica, laringea, traqueal y endometrial solo se encontraron en cifras menores a 5% en conjunto.

La tuberculosis miliar ocupa un lugar importante entre los casos estudiados, representa el 11.89% (n:37); esta forma de tuberculosis es de extrema gravedad, ya que representa una causa común de muerte por insuficiencia respiratoria hipoxémica (68)

La característica paucibacilar de muchas formas de tuberculosis extrapulmonar disminuye la sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos diagnósticos, obligando a utilizar la clínica para el iniciar el tratamiento (16). La biopsia es la de mayor utilidad, positiva en 52% de los casos, con mejores resultados en formas específicas como son la cutánea, ganglionar, osteoarticular, peritoneal y gastrointestinal. El cultivo representó el segundo método con mayor positividad para el diagnóstico de tuberculosis en el 13.5% de casos, en la orina se observó mayor crecimiento 55% (23/42). La respuesta terapéutica en base a criterios clínicos fue una opción de diagnóstico en este estudio, en 9 casos de tuberculosis meníngea, 23 de tuberculosis miliar, 2 genitourinaria y 4 osteoarticular.

La utilización de la reacción en cadena de polimerasa (PCR) para *Mycobacterium tuberculosis* en especímenes no respiratorios tiene una sensibilidad que va de 67 a 100% (16). Se obtuvo por este método el diagnóstico en 8%, con un número mayor en el líquido cefalorraquídeo, comparable con lo reportado.

La determinación de niveles de adenosindeaminasa (ADA) en líquido corporales, sobre todo en líquido pleural y pericárdico ha mostrado sensibilidad y especificidad mayor a 90% (28,32,33), lo que la ubica como una alternativa de mucha utilidad. En esta serie de casos se realizó el diagnóstico por este método en el 6.8%, con mayor número positivo para líquido cefalorraquídeo. En un estudio de Jai et al (53) no se demostró utilidad para linfadenitis tuberculosa.

La baciloscopía generalmente es menos sensible para muestras no respiratorias; en este estudio solo fue de utilidad en 7.7% de casos, esto la convierte en una opción de diagnóstico poco recomendado, aunado esto a su poca especificidad sobre todo en el caso de la orina por posibilidad de contaminación por micobacterias ambientales (9).

La distribución topográfica de las lesiones en algunos tipos de tuberculosis tiene gran relevancia por las complicaciones inmediatas y tardías que pueden condicionar en algunos casos limitaciones funcionales importantes. La localización en este estudio para la tuberculosis ganglionar se encontró en 73.3% (77/105) de casos, predominando sobre las otras localizaciones, esto coincide con lo reportado en la literatura, sobre todo en la edad pediátrica, en donde la afección ganglionar es más común (13).

En la mitad de los casos de tuberculosis osteoarticular se ve afectada la columna vertebral, de esta región, la porción lumbar suele ser la más comprometida (55), en esta misma proporción la encontramos en este estudio, en donde el 53.3% (9/17) casos correspondió a esta localización, predominando de manera importante sobre las otras áreas afectadas, las menos frecuentes corresponden a costilla, tobillo y pelvis en menos del 10% de todos los casos.

La tuberculosis peritoneal y del tubo digestivo puede abarcar desde la boca hasta el ano, el peritoneo y el sistema pancreaticobiliar, la localización más frecuente del tracto gastrointestinal corresponde a la región ileocecal (62). En nuestro estudio el 23% (4/17) de casos fue intestinal, lo cual se corresponde con lo reportado, en porcentaje menor del 10% se vio involucrado el esófago y apéndice. La forma peritoneal ocupó el mayor número de casos con 65% (11/17), predominando sobre las otras localizaciones.

El tiempo de evolución de la tuberculosis extrapulmonar al momento en que se realiza el diagnóstico varía en las diferentes localizaciones, se ha reportado para la ganglionar desde 4 a 6 semanas (53), hasta 6 meses (13), en nuestro estudio se observó un promedio de 4 meses de enfermedad (rango 1 a 7 meses), sin encontrar diferencias con lo reportado. De la misma manera las demás formas se reportaron con tiempo de evolución variable, encontrando el menor tiempo en la tuberculosis meníngea con 0.25 meses; promedio de 7.6 meses (rango 1-15 meses), y el mayor tiempo en la forma cutánea con 120 meses; promedio de 60.2 meses (rango 2-120 meses), esto refleja el poco interés por parte del paciente para atender la enfermedad en etapas iniciales, quizá por falta de cultura médica eficaz.

La presencia de enfermedades concomitantes, que condicionan defectos de la inmunidad son determinantes para la aparición de formas graves de tuberculosis extrapulmonar. La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), entre cuyas complicaciones infecciosas destacan las formas diseminadas y extrapulmonares de la tuberculosis hacen variar la frecuencia (2,15), como en la tuberculosis ganglionar (9), pleural (22), genitourinaria (47), pericárdica (59), peritoneal (62), de la misma manera que en la tuberculosis miliar (63). Aunado a esto, la presentación clínica, radiológica y tomográfica puede ser atípica(63), así como la ausencia de granulomas en los estudios de biopsia, sin

embargo podemos encontrar abundantes bacilos tuberculosos en las baciloscopías como resultados de la gran diseminación a diferentes órganos(72). En esta revisión se encontró infección por el VIH en 41% de los 137 casos en que se encontró alguna enfermedad no pulmonar asociada, seguida por otras menos frecuentes como hipertensión arterial sistémica, alcoholismo y diabetes mellitus entre las más importantes. Otras menos frecuentes comprenden las enfermedades de la colágena, eritema nodoso, e insuficiencia renal y cardiaca.

CONCLUSIONES:

-La tuberculosis extrapulmonar representa la tercera parte de todos los casos de tuberculosis atendida en el Hospital General de México, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes años estudiados.

-No se observan diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de presentación de la tuberculosis extrapulmonar entre ambos sexos.

-Es una enfermedad que presenta su pico de mayor frecuencia en la quinta década de la vida, aunque se puede observar desde la edad pediátrica y en ancianos.

-Solo la quinta parte de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar provienen del medio rural, lo que contrasta con la mayor incidencia de la tuberculosis pulmonar en este grupo de población.

-La tuberculosis ganglionar predomina ampliamente sobre las demás formas (38.8%), con diferencia significativa, $p < 0.001$, ocupa el primer lugar en frecuencia. Se observa aumento de presentación de la tuberculosis meníngea, y disminución de la tuberculosis pleural en acuerdo a lo reportado en la literatura consultada.

-La biopsia representa el principal método diagnóstico, lo que refleja la necesidad de procedimientos invasivos en la mayoría de los pacientes para confirmar la enfermedad.

-Se observa importante retraso en el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar, incluso de más de 10 años sobre todo para la cutánea y osteoarticular, lo que se correlaciona con la cronicidad que pueden presentar estas 2 formas.

-La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es un problema importante que se encuentra relacionado con la mayor frecuencia y gravedad de presentación de las distintas formas de tuberculosis extrapulmonar principalmente linfógena.

-En 12% de los casos, se inició el tratamiento antituberculoso basado en criterios clínicos, cifra relativamente elevada motivado por la gravedad de la enfermedad que obliga a establecer el tratamiento; está indicado en formas paucibacilares, y se justifica por la buena respuesta clínica, manifestado por mejoría radiológica y sintomática.

-La mortalidad se documentó únicamente en 10 casos, en 50% (5/10) asociado a TB miliar diseminada, 30% (3/10) meníngea, 10% (1/10) ganglionar y 10% (1/10) peritoneal. Se desconoce la cifra exacta por falta de seguimiento adecuado en muchos pacientes.

TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR
DATOS DEMOGRÁFICOS

TABLA 1

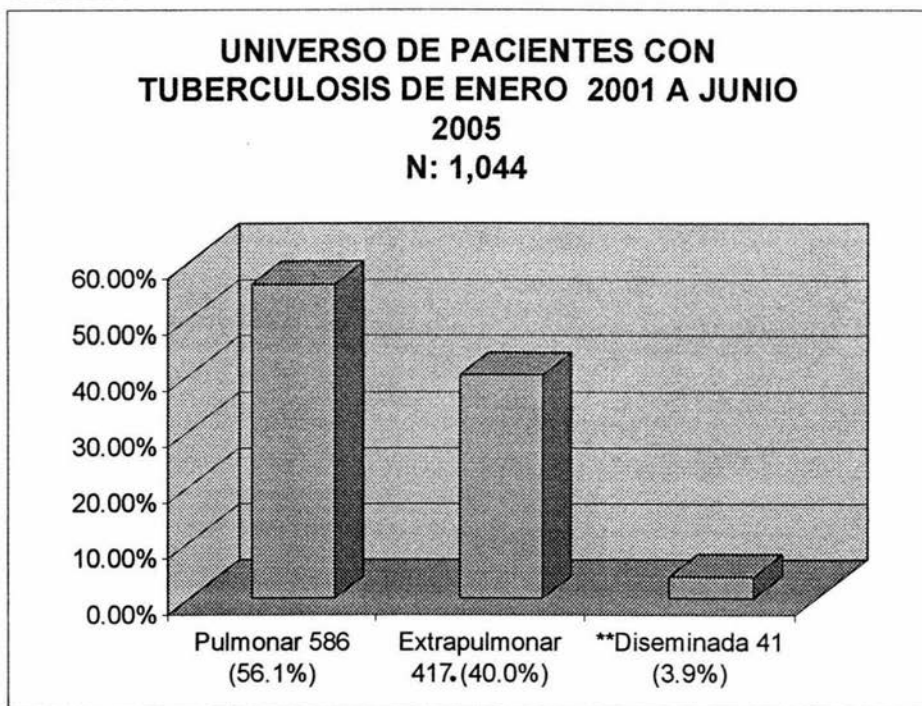
	2001	2002	2003	2004	2005*	TOTAL
n=	70	65	63	76	37	311
Género						
Masc/Fem	37/33	26/39	29/34	46/30	19/18	157/154
Edad ($\bar{X} \pm S$)	41.2 ± 31.81	44.5 ± 54.44	43 ± 41.01	42.5 ± 45.92	39.9 ± 41.7	45.5 ± 54.44
Rango edad	15-68	6-83	14-72	10-75	10-69	6-83
Procedencia						
Urbano/Rural	57/13	54/11	50/13	61/15	31/6	253/58

*Se estudiaron únicamente 6 meses.

Masculino vs Femenino: Diferencia no significativa, intervalo de confianza para la discriminación binomial (95% LC).

**TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR
UNIVERSO DE ESTUDIO**

FIGURA 1



** Casos con 2 ó más localizaciones extrapulmonares.

FUENTE: Programa de tuberculosis, consulta externa de Neumología HGM.

**TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR Y MILIAR
DE ENERO 2001 A JUNIO 2005
N:311**

TABLA 2

	2001/(%)	2002/(2%)	2003/(%)	2004/(%)	2005/(%)	TOTAL/ (%)
1-GANGLIONAR	24 (39.4)	21 (35.5)	28 (52)	21 (31)	11 (34.3)	105 (38.8)
2-GENITOURINARIA	14 (23)	5 (8.4)	7 (13)	14 (20.5)	2 (6.2)	42 (15.5)
3-MENÍNGEA	12 (19.7)	10 (17.0)	2 (3.7)	10 (14.7)	4 (12.5)	38 (14)
4-CUTÁNEA	4 (6.5)	8 (13.5)	3 (5.5)	6 (8.8)	6 (18.7)	27 (10)
5-PERITONEAL Y GI	3 (5.0)	5 (8.4)	2 (3.7)	3 (4.5)	4 (12.5)	17 (6.2)
6-OSTEOARTICULAR	1 (1.6)	7 (12)	4 (7.4)	3 (4.5)	2 (6.2)	17 (6.2)
7-PLEURAL	2 (3.2)	1 (1.6)	5 (9.2)	7 (10.2)	1 (3.1)	16 (5.9)
8-MAMA	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.8)	1 (1.4)		4 (1.4)
9-OCULAR			1 (1.8)	1 (1.4)	1 (3.1)	3 (1.1)
10-PERICARDICA		1 (1.6)		1 (1.4)		2 (0.7)
11-LARINGEA					1 (3.1)	1 (0.3)
12-TRAQUEAL				1 (1.4)		1 (0.3)
13-ENDOMETRIO			1 (1.8)			1 (0.3)
SUBTOTAL	61	59	54	68	32	274 (100%)

	2001	2002	2003	2004	2005	TOTAL
MILIAR DISEMINADA*	9	6	9	8	5	37
	24	17	24	22	13	100%

* Tuberculosis con 2 ó más localizaciones extrapulmonares

**TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR Y MILIAR
MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO N:311**

TABLA 3

	CULTIVO	BAAR	BIOPSIA	PCR	ADA	CLÍNICO	TOTAL
Ganglionar n=105	5	9	89	2			105
Genitourinaria n=42	23 Orina	6 Orina	5 2 testículo Renal Próstata Uretero	6 Orina		2	42
Menígea n=38	3 LCR	2 LCR	2 Tuberculoma	6 LCR	16 LCR	9	38
Cutánea n=27			27				27
Peritoneal y GI n=17		1 Ascitis	12 5 Intestino 4 Peritoneo Esófago Ovario Apéndice	3 Ascitis	1 Ascitis		17
Osteoarticular n=17	3 2 Hueso L. sinovial	1 L. sinovial	9 8 Hueso Articular			4	17
Pleural n=16	3 Pleura 2 liq pleural		8 Pleura	1 L. pleural	4 L. pleural		16
Mama n=4			4				4
Ocular N=3			2 Ocular	1 Humor vítreo			3
Pericárdica n=2					2 L.pericárdico		2
Laríngea n=1			1 Cdas vocales				1
Traqueal n=1		1 Expectoración					1
Endometrio n=1			1 Endometrio				1
SUBTOTAL	37	20	160	19	23	15	274
Miliar diseminada n=37	5 Médula O. 3Expectoración LCR	4 Expectoración	1 Amígdala	2 LCR Lav.bronquial	2 L. pleural Ascitis	23	37
TOTAL	42	24	161	21	25	38	311
	13.5%	7.7%	52%	6.8%	8%	12%	100%

El 52% de todos los casos se diagnosticó por biopsia de la lesión, con diferencia significativa sobre los demás métodos, $p < 0.001$.

**TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR
CULTIVOS POSITIVOS**

TABLA 4

CULTIVOS POSITIVOS		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ORINA	23	55
GANGLIO LINFÁTICO	5	12
LÍQ. CEFALORRAQUÍDEO	4	9
EXPECTORACIÓN	3	7
LÍQUIDO PLEURAL	2	5
HUESO	2	5
PLEURA	1	2.3
LÍQUIDO SINOVIOL	1	2.3
MEDULA ÓSEA	1	2.3
	42	100%

La mayor positividad en cultivos se observó en muestras de orina.

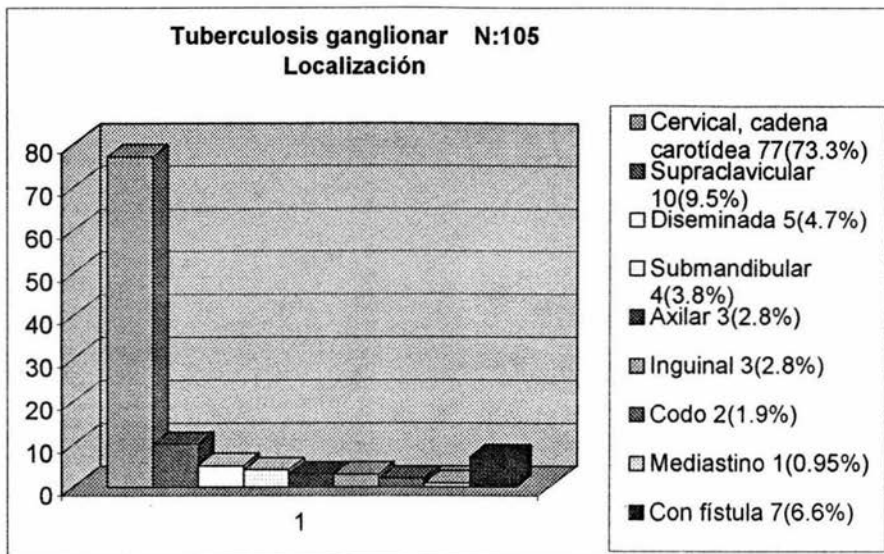
**TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR
TIEMPO DE EVOLUCIÓN CLÍNICA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO,
EN MESES**

TABLA 5

	$\bar{X} \pm S$	RANGO
GANGLIONAR	4±4.24	1-7
GENITOURINARIA	18.5±24.7	1-36
MENINGEA	7.6±10.4	0.25-15
CUTÁNEA	60.23±83.4	2-120
PERITONEAL Y GI	5±5.6	1-9
OSTEOARTICULAR	79.5±108.1	3-156
PLEURAL	4.8±5.8	0.75-9
MAMA	3.5±0.7	3-4
OCULAR	7.5±6.6	3-12
PERICÁRDICA	7±7.07	2-12
LARINGEA	6	6
TRAQUEAL	1	1
ENDOMETRIO	12	12
MILIAR DISEMINADA	11.7±15.9	0.50-23

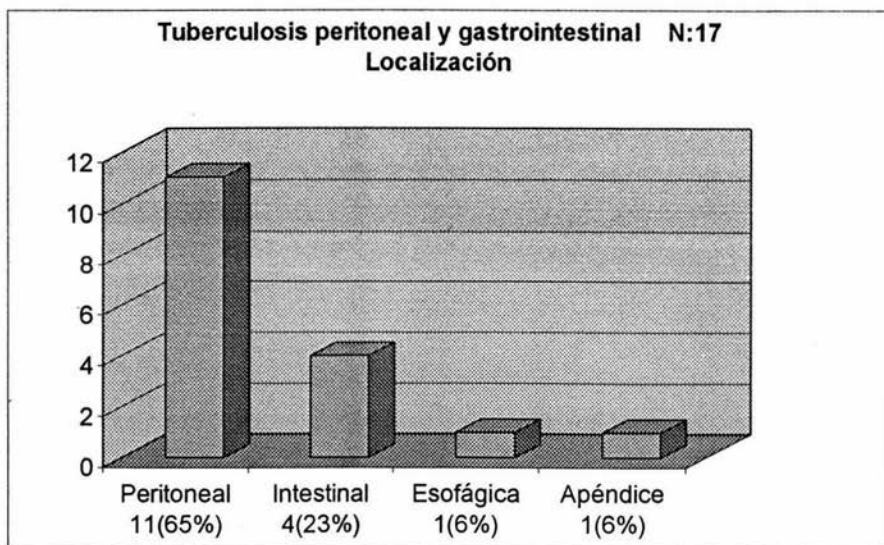
Los tiempos de evolución más prolongados se observaron en la tuberculosis cutánea y osteoarticular, con una media de 60.23 y 79.5 meses respectivamente.

FIGURA 2



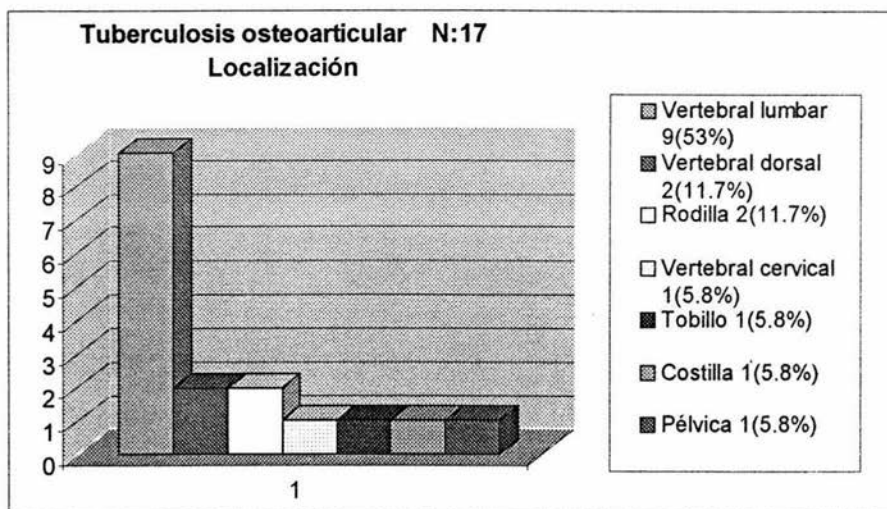
La tuberculosis ganglionar cervical predomina definitivamente sobre las demás formas, con diferencia significativa, $p < 0.001$.

FIGURA 3



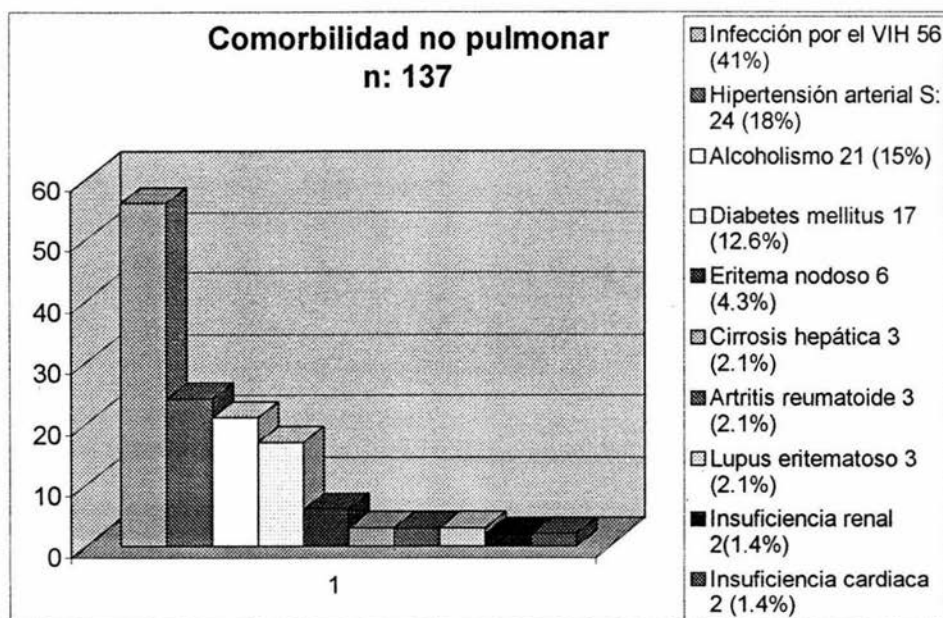
Hay predominio de la localización peritoneal.

FIGURA 4



La tuberculosis vertebral 12/17 (70%) predomina sobre las demás localizaciones.

FIGURA 5



Predomina la infección por el VIH, asociada a TB ganglionar en 39% (22/56), meníngea en 29% (16/56), miliar en 23.2% (13/56), peritoneal y GI en 5.3% (3/56), y pleural en 3.5% (2/56).

APENDICE

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre del paciente _____ Sexo _____ Edad _____
No expediente _____
Procedencia: RURAL _____ URBANO _____
Enfermedades crónicas: PULMONAR _____ NO PULMONAR _____
VIH positivo _____
Contacto con tuberculosos _____

VARIANTE DE LA ENFERMEDAD:

PLEURAL _____ GANGLIONAR _____ MENINGEA _____ GENITOURINARIA _____
ÓSEA _____ PERICARDICA _____ PERITONEAL _____ LARINGEA _____ TRAQUEAL _____
PIEL _____
Tiempo de evolución _____

Síntomas respiratorios: Tos _____ Disnea _____ Dolor torácico _____ Hemoptisis _____

Síntomas no respiratorios:

Dolor abdominal _____ constipación _____ Distensión abdominal _____
Disuria _____ Hematuria _____ Piuria _____ Dolor escrotal _____ Masa escrotal _____
Cefalea _____ Agitación psicóm _____ Somnolencia _____ Convulsiones _____
Dolor óseo _____ Deformidad _____ Fracturas óseas _____

Síntomas generales: Fiebre _____ Diaforesis _____ Pérdida ponderal _____

Signos de afectación:

Derrame pleural: Unilateral _____ Bilateral _____
Hemiparesia _____ Meningismo _____ Alt del habla _____ Alt de conciencia _____ Alt de conducta _____
Ascitis _____

Ingesta crónica de corticosteroides _____ Fármaco _____ Dosis _____ Tiempo _____

METODOS DIAGNOSTICOS:

BACILOSCOPIAS _____

CULTIVO (especimen) _____ esputo ___ LBA ___ M. ósea ___ Pleura ___ L. pleural ___

L. pericárdico ___ L. peritoneal ___ LCR ___

MEDIO DE CULTIVO: Lowenstein J ___ BACTEC ___ MGIT ___

BIOPSIA : Pleura ___ Pulmón ___ M. ósea ___ Riñon ___ Ganglio L ___ Hueso ___ Otro ___

PCR: Expectorcación ___ Lavado bronquial ___ L. Pleural ___ L pericárdico ___ Ascitis ___

Orina ___

ADA: Expectorcación ___ Lavado bronquial ___ L. Pleural ___ L pericárdico ___ Ascitis ___

Orina ___

CLINICO _____

LOCALIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD:

GANGLIONAR: Cervical ___ Supraclavicular ___ Submandibular ___ Axilar ___ Inguinal ___

Mediastinal ___ Diseminada ___

OSTEOARTICULAR: Vertebral cervical ___ Vertebral dorsal ___ Vertebral lumbar ___

Pelvis ___ Rodilla ___ Codo ___ Mano ___

PERITONEAL Y GASTROINTESTINAL: Peritoneal ___ Intestinal ___ Iliocecal ___

Esófago ___

REFERENCIAS:

- 1-Fishman AP: Manual de enfermedades pulmonares. México. Traducción en Español McGraw-Hill/Interamericana, 3a Edición 2004.
- 2-Farga C V. TUBERCULOSIS. Santiago de Chile. Ed Mediterráneo. 2a Edición 1992
- 3-Fraser-Paré. Diagnóstico de las enfermedades del tórax. Buenos Aires. Ed. Panamericana 4ª edición, Vol I, 2002.
- 4-Hinshaw H C, Murray JF. Enfermedades del tórax. México. Traducción en Español. Ed Interamericana ,4ª edición.1993
- 5-Rossmann , Mc Gregor RR. Tuberculosis. Clinical Management and new Challenges. New York. McGraw-Hill 4a Edición. 1995
- 6-Secretaría de Salud. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana para la Prevención y control de la tuberculosis. NOM-006-SSA.Marzo 2003.
- 7-Escobedo JL. Comportamiento de la tuberculosis hematogena en el Hospital General de México (Tesis de Postgrado). México, UNAM 1998
- 8-Willian AB, Bass JB: Tuberculosis y enfermedades por micobacterias atípicas en Tratado de Neumología. Richard K Albert. Madrid. Harcourt. 4ª edición Cap 29, 2001
- 9-Caminero L J. Guía de la Tuberculosis para médicos especialistas. Paris 2003
- 10-Treatment of Tuberculosis. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. 2003; 52 No RR-11: 56-60
- 11-ATS: Diagnosis Standards and Classification of Tuberculosis in adults and Children. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161 (4): 1376-1395.
- 12-Cruz,EC , Alcaneses RS ,Rivera LM : Review of Extrapulmonary Tuberculosis in a Tertiary Hospital. Chest 1997; 112(3) Supplement p134S
- 13-Carroll ED, Clark JE, Cant AJ: Non-pulmonary tuberculosis.Mini-symposium: Tuberculosis. Ped Respir Rev; 2001, 2(2):34-38
- 14-Figan Binokay et al: Spectrum of Extrapulmonary Tuberculosis: Radiology Manifestations. The Radiologist 2003;10:221-234
- 15-Bülent Ö, Kürsat U: Extrapulmonary tuberculosis in high prevalence of tuberculosis and low prevalence of HIV. Clin Chest Med 2002:351-54
- 16-Brodie D, Shulger NW: The Diagnosis of Tuberculosis. Clin Chest Med 2005; 26: 247-271.
- 17-Gamboa F, Domínguez J, Padilla E, Manterola JM, Gazapo E, Lonca J, Matas L, Hernández A, Cardona PJ, Ausina V: Rapid Diagnosis of Extrapulmonary Tuberculosis by Ligase Chain Reaction amplification. J Clin Microbiol 1998; 36(5):1324-1329
- 18-Small PM, Fujiwara PI : Management of Tuberculosis in the United States. N Eng J Med 2001; 345(3):189-200
- 19-Sahbazian B, Weis. SE: Treatment of Active Tuberculosis: Challenges and prospects. Clin Chest Med 2005; 26: 273-282
- 20-Szu-Chun H, Shi-Chuan S: New Pulmonary Lesions During Therapy for Extrapulmonary Tuberculosis. Chest 1997; 116(6):1794-1797.
- 21-Frye MD, Sahn SA: Diagnosis and management of tuberculous pleural effusions in non-HIV infected patients. Uptodate 2004.
- 22-Frye MD, Pozsik CJ, Sahn SA : Tuberculosis Pleurisy in More common in AIDS than in Non -AIDS Patients with Tuberculosis. Chest 1997; 112(2): 393-397

- 23-Merino JM, Carpintero I, Alvarez T, Rodrigo J, Sánchez J, Coello M, :
Tuberculosis Pleural Effusion in Children. *Chest* 1999;115:26-30
- 24-Light RW. *Pleural Diseases: Tuberculous Pleural Effusions*. California Williams and Wilkins Third Edition 1995.
- 25-Murin S, Moritz E: Bilateral Tuberculosis Pleural Effusions with Markedly Different Characteristics. *Chest* 1996; 110(3): 849-850
- 26-Kirsh CM, Kroe M, Raymond L, Jensen WA, Kagawa FT, Wehner JH: The optimal Number of Pleural Biopsy Specimens for a Diagnosis of Tuberculous Pleurisy. *Chest* 1997; 112: 702-706
- 27-Blanc FX, Atassi K, Bignon J, Housset B: Diagnostic Value Medical Thoracoscopy in Pleural Disease. A 6-Year Retrospective Study. *Chest* 2002; 121(5)
- 28-Riantawan P, Chaowalit P, Wongsangiem M, Rojanarawee Wong P: Diagnostic Value of Pleural Fluid Adenosine Deaminase in Tuberculous Pleuritis With Reference to HIV Coinfection and Bayesian analysis. *Chest* 1999; 116: 97-103.
- 29-Cheng VCC, Yam WC, Hung IFN, Woo PC Y, Lau SKP, Tang BSF, Yuen KY: Clinical evaluation of the polymerase chain reaction for the rapid diagnosis of tuberculosis. *J Clin Pathol* 2004; 57:281-285.
- 30-Nagesh BS, Sehgal S, Jindal SK, Arora SK: Evaluation of Polymerase Chain Reaction for Detection of Mycobacterium tuberculosis in pleural Fluid; *Chest* 2001; 119: 1737-1741.
- 31-Aoe K, Hiraky A, Murakami T, Eda R, Maeda T, Sugi K, MD, Takeyama H: Diagnosis Significance of Interferon gamma in Tuberculous Pleural Effusions. *Chest* 2003; 123: 740-744.
- 32-Lima DM, Colares KB, Fonseca BA, Combined Use of the Polymerase Chain Reaction and Detection of Adenosine Deaminase Activity on Pleural Fluid Improves the Rate of Diagnosis of Pleural Tuberculosis. *Chest* 2003; 124:909-914.
- 33-Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG: Evaluation of Polymerase Chain Reaction, Adenosine Deaminase, and Interferon- γ in Pleural Fluid for the Differential Diagnosis of Pleural Tuberculosis. *Chest* 2000; 118: 1355-1364.
- 34-Valdés L, San José E, Alvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomón B; Alvarez-Dobaño JM, Salguero M, Rodríguez JR: Diagnosis of Tuberculous Pleurisy Using The Biologic Parameters Adenoside deaminase, Lysosyme, and Interferon Gamma. *Chest* 1993;103: 458-465.
- 35-Candela A, Andujar J, Hernández L, Martín C, Barroso E, Arriero J M, MD; Romero S, Functional Sequelae of Tuberculous Pleurisy in Patients Correctly Treated. *Chest* 2003; 123:1996-2000
- 36-Hua CC, Chang LC, Chen YC, Chang SC: Proinflammatory Cytokines and Fibrinolytic Enzymes in Tuberculous and Malignant Pleural Effusions. *Chest* 1999 ; 116 : 1292-1296.
- 37-Hoheisel G, Sack U, Hui DSC, Huse K, Chan KS, Chan KK, Hartwing K, Schuster E, Scholz GH, Schauer J: Occurrence of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in tuberculous pleuritis. *Tuberculosis* 2001; 81(3):203- 209
- 38-Galarza et al: Randomised trial of corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. *Thorax* 1995; 50(12):135-1307.
- 39-Lee CH, Wang WJ, Lan RS, Tsai YH, Chiang YC: Corticosteroids in the Treatment of Tuberculous Pleurisy. A Double-blind, Placebo-controlled, Randomised Study. *Chest* 1998;94:1256-1259.

- 40-Christoph W, Gerhard W, Jan S J, Francois S, Emmerentia M, Bernard VW: Corticosteroids in the Treatment of Tuberculous Pleurisy. A Double-blind, Placebo-controlled, Randomised study. *Chest* 1996; 110(2): 333-338.
- 41-Christoph W, Bernard VW: Using corticosteroids to treat Tuberculous pleurisy. *Chest* 1997; 112(1):292.
- 42-Lai Y-F, Wang Y-H, Lin A-S: Pigtail drainage in the treatment of tuberculous pleural effusions: a randomised Study. *Thorax*; 58:149-152.
- 43-Quagliarello V : Adjunctive steroids for Tuberculous Meningitis-More Evidence, More Questions. *N Eng J Med* 2004;351: 1792-1794
- 44-Thwaites et al: Tuberculous meningitis. *Neur Neurosurg Psiq* 2000; 68(3) :289-299.
- 45-Donald PR, Schoeman JF: Tuberculous Meningitis. *N Eng J Med* 2004; 357(17): 1719-1720.
- 46-Guy E. Thwaites et al: Dexamethasone for the Treatment of Tuberculous Meningitis in adolescents and Adults. *N Eng J Med* 2004; 351: 1742-1751
- 47-Eastwood JB, Corbishley CM, Grange JM: Tuberculosis and the Kidney. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1307-1314
- 48-Wise GJ, Marella VK: Genitourinary manifestations of tuberculosis. *Urol Clin N Am* 2003; 30:111-121
- 49-Hemal AK, Gupta NP, Rajeev TP, Kumar R, Dar L, Seth P: Polymerase chain reaction in clinically suspected genito urinary Tuberculosis: comparison with intravenous urography, bladder biopsy, and urine acid fast bacilli culture. *Urology* 2000; 56:570-574.
- 50-Sánchez-de-León A, Bustos-López H, Rojas-Poceros G, Baquera-Heredia J: Tuberculosis genital como causa de infertilidad: reporte de un caso. *Perinatol Reprod Hum* 2001; 15: 158-164
- 51-Albrigh JT, Pransky SM: Nontuberculous mycobacterial infections of the head and neck. *Pediatr Clin N Am* 2003; 50: 503-514
- 52-Galainena JJ, Díaz MJ, Salazar RS, Guarnaluce BR, Quintero CS: Tuberculosis ganglionar. Presentación clínica. *Rev Cubana Oncol* 2001; 17 (3): 158-61.
- 53-Kishan J, Kaapor BK, Kaur K, Gupta A: Role of adenosine deaminase estimation in lymph node homogenates in diagnosis of tuberculous lymphadenopathy. *Chest* 2001; 120(4) sup: 232S.
- 54-Moore SL, Raffi M: Imaging of Musculoskeletal and spinal infections. Imaging of Musculoskeletal and spinal tuberculosis. *Radiologic Clinics of North America* 2001; 39(2)
- 55-Payne K, Yang J: Osteoarticular tuberculosis: a case report and discussion. *Canadian Medical Association Journal* 2002; 166(5)
- 56-Navarro RF, Pérez RA, Ramos SF, Cicero SR: Tratamiento quirúrgico de los procesos de la columna dorsal por vía transtorácica. *Rev Inst Nal Enf Méx* 1997; 10(1):24-31
- 57-Rajeev V, Harinder SK, Sammer D, Radha RS, Rajan S: Tuberculous Osteomyelitis. *J Bone Joint Surg (Br)* 1997; 79:562-566
- 58-Meghji S, White PA, Nair KR, Reddi K, Heron K, Henderson B, Zaliani A, Fossati G, Mascagni P, Hunt JF, Roberts MM, Coates AM: Mycobacterium tuberculosis Chaperonin 10 stimulates Bone Resorption: A Potential Contributory Factor in Pott's Disease. *N Eng J Med* 1997; 186(8): 1241-1246
- 59-Cherian G: Diagnosis of tuberculosis aetiology in pericardial effusions. *Postgrad Med J* 2004; 80: 262-266

- 59-Cherian G: Diagnosis of tuberculosis aetiology in pericardial effusions. *Postgrad Med J* 2004; 80: 262-266
- 60-Burgess LJ, Reuter H, Cartens ME, Taljaard FJ, Doubell AF: The use of Adenosine Deaminase and Interferon- γ as Diagnostic Tools for Tuberculous pericarditis. *Chest* 2002; 122: 900-905
- 61-Hakim J G, Ternouth I, Siziya S, Robertson V, Malin A: Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in VIH seropositive patients. *Heart* 2000; 84: 183-188
- 62-Sharma M P, Bhatia V: Abdominal tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004; 120: 305-315
- 63-Shetty A, Kane GC: Tuberculous peritonitis. In Schloosberg D, editor. *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections*. 4a Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999.p. 234-237
- 64-Quantrill SJ, Woodhead MA, Bell CE, Hutchison J, Gokal R: Peritoneal tuberculosis in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1024-1027
- 65-Sinan T, Sheikh M, Ramadan S, Sahwney S, Behbehani A: CT features in abdominal tuberculosis: 20 years experience. *BMC Medical Imaging* 2002; 2: 3
- 66-Burgess L J, Swanepoel CG, Taljaard JF: The use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for peritoneal tuberculosis. *Tuberculosis* 2001; 81(3): 243-248
- 67-Kivanc-Altunay I, Serrin B, Tugba RE, Adem K: Incidence of cutaneous tuberculosis in patients with organ tuberculosis. *Internat J Dermatol* 2003; 42(3): 197-200. Abstrac
- 68-Jae-Yeol K, Yong-Bum P, Ji-Hoom Y, In-Won P, Byung-Whi C: Miliary tuberculosis: clinical manifestations, drug sensitivity pattern and outcome. *Chest* 2000..
- 69-Escobedo JL, Cueto RG, Tenorio G, Sánchez SR: Manifestaciones oculares de la tuberculosis miliar. consideraciones sobre cinco casos. *Rev Inst Nal Enf Resp Méx* 2002; 15(3):166-171
- 70-Kalita J, Misra U K: Tuberculous meningitis with pulmonary miliary tuberculosis: a clinicoradiological study. *Neurol India* 2004; 52(2): 194-196
- 71-Pascal G, Bernard E, Perrin C, Bernardin G, Fuoché R, Boissy C, Durant J, Dellamonica P: Unusual Cutaneous Manifestations of Miliary Tuberculosis. *CID* 2000; 30:201-204
- 72-High WA, Evans CC, Hoang MP: Cutaneous miliary tuberculosis in two patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: S110-3
- 73-Venkateshiah SB, Mehta AC: Role of Flexible Bronchoscopy in the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in Immunocompetent Individuals. *J Bronchol* 2003; 10(4): 300-308
- 74-Gilman AG, Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW: Las bases farmacológicas de la terapéutica. México. traducción en Español. McGraw-Hill/Interamericana, 9a Ed, Vol II, 1996
- 75-Wiebke A, Paul M S: Adrenal Corticosteroid Biosynthesis, Metabolism, and Action. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005; 34: 293-313
- 76-Baker RW, Walter BR et al: Increased cortisol. Cortisone Ratio in Acute Pulmonary Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 162: 1641-47, 2000
- 77-Yuin-Chew Chan, Yosipovitch G : Suggested guidelines for screening and management of tuberculosis in patients taking oral glucocorticoids-an important but often neglected issue. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49(1):91-95
- 78-Pino AP, Gassiot NC, Rodríguez VJ, Páez PI, Hundian GJ, Magalys VR: Tuberculosis y