



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TÍTULO

**“INFECCIÓN EXTRAPULMONAR POR MICOBACTERIAS
TUBERCULOSAS Y NO TUBERCULOSAS EN PACIENTES
ATENDIDOS EN HOSPITALES DE ALTA ESPECIALIDAD DEL
DISTRITO FEDERAL.”**

TESIS QUE PRESENTA
DR. ALEJANDRO HERRERA LANDERO
PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA



ASESOR. DRA. EN C. MARÍA GUADALUPE GORDILLO PÉREZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación 3 Suroeste Unidad de Adscripción HE UMAE CMN SXXI

Autor
Apellido Paterno Herrera Materno Landero Nombre Alejandro

Matrícula 99386442 Especialidad Medicina Interna

Fecha Grad. 28/02/2011 No. de Registro R-2009-785-085

Título de la tesis:

Infección extrapulmonar por micobacterias tuberculosas y no tuberculosas en pacientes atendidos en Hospitales de Alta Especialidad del Distrito Federal

Resumen:

Antecedentes. La tuberculosis es una enfermedad con una morbimortalidad cercana al 12% sobre todo en pacientes inmunocomprometidos. Las formas extrapulmonares son difíciles de diagnosticar por la baja sensibilidad del cultivo, ante esto, adicional al cuadro clínico se han utilizado herramientas moleculares para su detección. *Objetivo.* Determinar las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con manifestaciones extrapulmonares por micobacterias del complejo *M. tuberculosis* y MAC de hospitales de alta especialidad del Distrito Federal. *Pacientes, material y métodos.* Estudio Transversal Descriptivo. Se estudiaron pacientes procedentes de tres hospitales de Alta Especialidad del IMSS. Los Hospitales de Especialidades y Hospital de Pediatría CMN SXXI y H. de Especialidades CM La Raza. De Enero 2008 a Mayo 2010 se incluyeron casos consecutivos con criterios clínicos sugestivos de tuberculosis que firmaron carta de consentimiento informado a quienes se les realizó cultivo y PCR de líquidos o tejidos para detectar el complejo *M. tuberculosis* o MAC en la UIMEIP. *Resultados.* De 77 pacientes con sospecha de tuberculosis extrapulmonar se confirmaron 13% según la NOM, 36% con patrón radiológico sugestivo y 66% con PCR positiva para el complejo *M. tuberculosis*. La presentación clínica fue meníngea 56%, miliar 14%, abdominal 9%, pleural 6%, osteoarticular 6%, ganglionar 5% y cutánea 3%. Fueron 51 adultos con edad promedio de 40 ± 15 años y 26 niños de 9 ± 4.3 años, ambos con relación M:F 1:1. Los pacientes con tuberculosis confirmada por PCR presentaron comorbilidad en 33% por LES, ERC, infección por VIH y uso crónico de esteroides y en niños con Inmunodeficiencia congénita; no mostraron diferencias en edad, género, enfermedades crónicas – degenerativas y tratamiento inmunosupresor contra los no tuberculoso. Al comparar el cuadro clínico más un cultivo y/o baciloscopia positiva para *M. tuberculosis* como estándar de oro la sensibilidad fue del 30%. Al incluir estudios radiológicos, PCR positiva y respuesta al tratamiento la sensibilidad se incrementó a 70% con valor predictivo negativo de 88% y una razón de verosimilitud positiva de 39. *Conclusiones.* En nuestro medio el complejo *M. tuberculosis* fue el responsable de la tuberculosis extrapulmonar en adultos y niños, la PCR fue herramienta diagnóstica útil para descartar la enfermedad e incrementar la certeza diagnóstica.

Palabras Clave:

1) Tuberculosis 2) Extrapulmonar 3) PCR

4) Micobacterias Pags. _____ Ilus. _____

(Anotar el número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada)

(Para ser llenado por el jefe de Educación e Investigación Médica)

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

DOCTORA

DIANA G. MENDEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD.
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

DOCTOR

HAIKO NELLEN HUMMEL

JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

DOCTORA

MARÍA GUADALUPE GORDILLO PÉREZ

INFECTÓLOGO PEDIATRA

INVESTIGADOR MÉDICO ASOCIADO

UIM EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y PARASITARIAS,
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
"2009, Año de la Reforma Liberal"

31 de Agosto de 2009

Ref. 09-B5-61-2800/2009000/128

Dra. Nora Isela Rios Sarabia

UIM en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias
UMAE Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Presente

Informo a usted que el protocolo titulado: **Desarrollo y validación de una prueba de diagnóstico molecular en muestras clínicas de pacientes con sospecha de enfermedad extrapulmonar por microbacterias del complejo Mycobacterium tuberculosis y del complejo Mycobacterium avium**, fue sometido a la consideración de esta Comisión Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales de la Comisión de Ética y Científica, se ha emitido el dictamen de **AUTORIZADO**, con número de registro: **2009-785-085**.

De acuerdo a la normatividad institucional vigente, deberá informar a esta Comisión en los meses de Junio y Diciembre de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo.

Atentamente,



Dr. Fabio A. Salamanca Gómez
Presidente
Comisión Nacional de Investigación Científica

Con copia:

- Dr. Hermilio de la Cruz Yáñez. Director de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional "Siglo XXI".
- Dra. Carolina Sepúlveda Vildosola. Encargada de Educación e Investigación en la Salud.
- Dr. Javier Torres López. Jefe de la UIM en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TTY cdi
360-166

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DEDICATORIAS

A mis padres a quienes nunca terminaré de agradecer todo lo que han hecho y siguen haciendo por mí, y la persona por quién me encuentro aquí hoy.

A mi familia por soportar mis ausencias y enorgullecerse de mis logros.

A mis amigos por haber estado conmigo en las buenas, las malas y las peores situaciones de mi vida.

A la persona con quien he compartido los mejores momentos de mi vida.

A mis maestros por siempre impulsarme a ser mejor día a día.

AGRADECIMIENTOS

Dra. en C. Nora Ríos Sarabia

Química Bacteriologa Parasitologa, UIMEIP, Hospital de Pediatría, CMN SXXI

Dr. Guillermo Ramón

Patólogo, Hospital de Pediatría, CMN SXXI

Dra. Leticia Pérez Sáleme

Infectologa, Hospital de Especialidades, CMN SXXI

M. en C. Guillermo Vázquez Rosales

Infectologo Pediatra, Hospital de Pediatría, CMN SXXI

INDICE

	Pag.
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
• Epidemiología mundial	3
• Epidemiología nacional	4
• Fisiopatogenia	5
• Manifestaciones clínicas	5
• Agente etiológico	13
• Métodos de diagnóstico	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
JUSTIFICACIÓN	18
OBJETIVOS	19
MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS	19
• Diseño del estudio	19
• Población blanco	19
• Criterios de selección	19
• Variables de interés	20
• Descripción del estudio	39
• Análisis estadístico	40
• Factibilidad	40
• Aspectos éticos	40
• Cronograma de actividades	40
RESULTADOS	41
DISCUSIÓN	49
CONCLUSIONES	52
BIBLIOGRAFÍA	53
ANEXOS	56

RESÚMEN.

INFECCIÓN EXTRAPULMONAR POR MICOBACTERIAS TUBERCULOSAS Y NO TUBERCULOSAS EN PACIENTES ATENDIDOS EN HOSPITALES DE ALTA ESPECIALIDAD DEL DISTRITO FEDERAL

ANTECEDENTES. La tuberculosis es una enfermedad con una morbimortalidad cercana al 12% sobre todo en pacientes inmunocomprometidos. Las formas extrapulmonares son difíciles de diagnosticar por la baja sensibilidad del cultivo, ante esto, adicional al cuadro clínico se han utilizado herramientas moleculares para su detección.

OBJETIVO. Determinar las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con manifestaciones extrapulmonares por micobacterias del complejo *M. tuberculosis* y MAC de hospitales de alta especialidad del Distrito Federal.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio Transversal Descriptivo. Se estudiaron pacientes procedentes de tres hospitales de Alta Especialidad del IMSS. Los Hospitales de Especialidades y Hospital de Pediatría CMN SXXI y H. de Especialidades CM La Raza. De Enero 2008 a Mayo 2010 se incluyeron casos consecutivos con criterios clínicos sugestivos de tuberculosis que firmaron carta de consentimiento informado a quienes se les realizó cultivo y PCR de líquidos o tejidos para detectar el complejo *M. tuberculosis* o MAC en la UIMEIP.

RESULTADOS. De 77 pacientes con sospecha de tuberculosis extrapulmonar se confirmaron 13% según la NOM, 36% con patrón radiológico sugestivo y 66% con PCR positiva para el complejo *M. tuberculosis*. La presentación clínica fue meníngea 56%, miliar 14%, abdominal 9%, pleural 6%, osteoarticular 6%, ganglionar 5% y cutánea 3%. Fueron 51 adultos con edad promedio de 40 ± 15 años y 26 niños de 9 ± 4.3 años, ambos con relación M:F 1:1. Los pacientes con tuberculosis confirmada por PCR presentaron comorbilidad en 33% por LES, ERC, infección por VIH y uso crónico de esteroides y en niños con Inmunodeficiencia congénita; no mostraron diferencias en edad, género, enfermedades crónicas – degenerativas y tratamiento inmunosupresor contra los no tuberculoso. Al comparar el cuadro clínico más un cultivo y/o baciloscopia positiva para *M. tuberculosis* como estándar de oro la sensibilidad fue del 30%. Al incluir estudios radiológicos, PCR positiva y respuesta al tratamiento la sensibilidad se incrementó a 70% con valor predictivo negativo de 88% y una razón de verosimilitud positiva de 39.

CONCLUSIONES. En nuestro medio el complejo *M. tuberculosis* fue el responsable de la tuberculosis extrapulmonar en adultos y niños, la PCR fue herramienta diagnóstica útil para descartar la enfermedad e incrementar la certeza diagnóstica.

1. Datos del alumno

Herrera

Landero

Alejandro

58 – 98 – 61 – 53

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Medicina Interna

098247662

2. Datos del asesor

Gordillo

Pérez

María Guadalupe

3. Datos de la Tesis

**Infección extrapulmonar por micobacterias tuberculosas y no tuberculosas en
pacientes atendidos en Hospitales de Alta Especialidad del Distrito Federal**

62 p.

2011

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad epidémica, infecciosa, generalmente crónica, causada por un grupo de bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis* y *M. africanum* y *M. canettii*) que causa enfermedad pulmonar o extrapulmonar. Se ha estimado que en el año 2007 la incidencia mundial fue de 9.27 millones de casos, aunque solo el 3% corresponde a América; destacando que el 15% de la población afectada eran positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Aunque se ha registrado una disminución en la tasa mundial, la mortalidad en el mismo año fue de 456000 muertes entre los casos incidentes de TB VIH-positivos, lo que representa un 33% de los casos incidentes de TB VIH-positivos y un 23% de los 2 millones de muertes por VIH reportados en el 2007¹.

Mientras que el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) constituye un grupo de micobacterias no tuberculosas que también causan enfermedad en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos². Con la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la infección diseminada por MAC es la infección oportunista más frecuentemente reconocida, siendo *M. avium* el agente etiológico responsable de más del 95% de los casos de enfermedad diseminada en personas infectadas por el VIH en los países desarrollados. La frecuencia anual es de 10 – 20% en los pacientes con SIDA³. La infección diseminada aparece tardíamente en el curso de la enfermedad siendo un predictor independiente de mortalidad. Antes de la disponibilidad de un tratamiento antirretroviral efectivo la sobrevida de los pacientes era corta (media de 107 – 134 días)⁴. El desarrollo de terapias específicas ha mejorado la respuesta bacteriológica así como la sobrevida. En los individuos con infección por VIH o inmunodepresión que no reciben o toleran la terapia antirretroviral continúan en riesgo de infección diseminada por MAC.

Epidemiología Mundial

La incidencia mundial en 2007 de infección por *M. tuberculosis* fue de 139 casos por 100000 y la prevalencia de 13.7 millones (206 por 100000). En Estados Unidos la frecuencia de tuberculosis es de 4.6 por 100,000 habitantes. En el 2008 se estimó que en los países con epidemia de VIH el riesgo es 20 veces mayor de contraer TB en los pacientes VIH-positivos comparado con pacientes VIH-negativos y de 26 a 37 veces mayor en países donde la prevalencia del VIH es menor¹.

La incidencia y prevalencia de enfermedad a nivel mundial debido a micobacterias no tuberculosas (MNT) en general y del complejo *Mycobacterium avium* en particular es difícil de establecer debido a los

siguientes factores: no se reportan, contaminación del espécimen y es difícil hacer el diagnóstico entre infección y enfermedad.

Las MNT tienen una distribución mundial ya que los reservorios naturales de estos organismos son el agua y el suelo. En años recientes se ha observado un incremento en el número de personas infectadas por MNT afectando tanto a personas inmunocomprometidas como aquellos VIH-negativos. Esto ha sido atribuido a una exposición más elevada a estos agentes y técnicas de diagnóstico más eficientes.

Desde el punto de vista epidemiológico la infección por MNT se ha incrementado mundialmente. La Sociedad Americana del Tórax declaró que en los países industrializados la frecuencia de enfermedad causada por MNT es de 1.0 a 1.8 por 100,000 habitantes⁵. En Estados Unidos la frecuencia de infección es de 1.0 a 12.0 por 100,000 habitantes y la frecuencia de enfermedad es de 0.1 a 2.0 por 100,000 habitantes⁶. Basados en pruebas cutáneas con antígenos para MNT sugiere que 1 de cada 6 estadounidenses está ahora expuesto a MNT, frente a 1 de cada 9 aproximadamente hace 30 años. En la actualidad en los laboratorios de micobacteriología es más común el aislamiento de MNT que el de *M. tuberculosis*. En México en un estudio realizado en la península de Yucatán se encontró una frecuencia con cultivo del 4% en pacientes con SIDA y cuenta de linfocitos CD4 100/ μ l⁷.

La reducción en la frecuencia de tuberculosis junto con una disminución en la vacunación con BCG podría explicar el incremento en la frecuencia de infección por MNT además de un incremento global de casos VIH positivos con acceso limitado a la terapia antirretroviral, la pobre adherencia al tratamiento y el incremento de la resistencia a los antifímicos hacen de la infección por MNT un problema de salud a nivel mundial⁸.

Epidemiología Nacional

En México, de acuerdo con la información disponible en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), se presentan más de 17000 casos nuevos y cerca de 2000 defunciones cada año, lo que representa una importante pérdida de años potenciales de vida saludable ya que el promedio de edad de muerte por este padecimiento es de 54 años. Para el año 2007 se registró una tasa de 16.3 por cada 100 mil habitantes de tuberculosis en todas sus formas (17329 casos nuevos). Del total de casos notificados en 2007, la forma más frecuente fue la tuberculosis pulmonar con una tasa de 13.5 (14550 casos nuevos), 217 casos nuevos de tuberculosis meníngea y 2562 casos nuevos de otras formas de tuberculosis (Tuberculosis miliar, tuberculosis ósea, meníngea, tuberculoma meníngeo u otras formas de tuberculosis en sistema nervioso central). La tasa de mortalidad en el 2006 fue de 1.8 (1 896 defunciones)⁹.

La morbilidad atribuible a todas las formas de tuberculosis extrapulmonar en México corresponde al 13 % y la mortalidad al 10%.

En México las formas de presentación más frecuentes de tuberculosis extrapulmonar son la linfática y la meníngea representando el 46%; mientras que las formas miliar, cutánea, peritoneal, pleural, renal y ósea constituyen el 16, 12, 10, 9, 5 y 1 % respectivamente.

Fisiopatogenia

Complejo Mycobacterium tuberculosis

Una vez que el bacilo es inhalado en los pulmones, una serie de eventos inmunológicos condiciona tres posibles resultados: erradicación, infección primaria e infección latente. La infección aguda puede ser consecuencia de la enfermedad primaria o de una infección latente. La infección primaria en la mayoría de los individuos es asintomática o leve, la enfermedad sintomática aguda solo requiere atención médica en 3 a 10%. La TB latente afecta a una tercera parte de la población mundial, quienes tienen un riesgo potencial para reactivación o enfermedad aguda.

Complejo Mycobacterium avium

Después de la inhalación o ingestión de organismos MAC la diseminación de forma inicial es linfática y eventualmente hematológica, posterior a ello son captadas por células fagocíticas mononucleares y transportadas a órganos del sistema reticuloendotelial (hígado, bazo y médula ósea).

Manifestaciones clínicas

Tuberculosis extrapulmonar por el complejo *Mycobacterium tuberculosis*.

Representa el 15 a 20 % de todos los casos de tuberculosis a nivel mundial, es la presentación más frecuente en niños e inmunocomprometidos, principalmente los infectados por el VIH.

Los factores de riesgo incluyen varias condiciones médicas¹⁰:

- Desnutrición, VIH/SIDA, alcoholismo, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, diálisis, estado posquirúrgico, post-trasplantados, consumo de drogas, corticoesteroides, drogas citotóxicas o inmunosupresoras, enfermedades del tejido conectivo, embarazo, post-parto, cáncer, silicosis, iatrogenia, cateterización uretral, litotripsia extracorpórea, reemplazo de válvulas cardíacas, terapia intravesical con BCG para carcinoma de vejiga. En más del 70% no se encuentra relación con alguna entidad específica¹¹.
- En México la prevalencia de tuberculosis pulmonar en diabéticos tipo 2 es de 24%¹².

La tuberculosis extrapulmonar se presenta en forma aguda o insidiosa, los signos y síntomas dependerán del órgano afectado.

*Tuberculosis miliar o diseminada (TBD)*¹³.

En el espectro de presentación de la tuberculosis miliar existen dos formas: TB miliar aguda y TB no reactiva.

- La TB miliar aguda: con un curso grave, rápidamente progresivo, usualmente en jóvenes después de una infección aguda, caracterizada por granulomas caseificantes con pocos microorganismos, frecuentemente con BAAR y cultivos negativos.
- La TB no reactiva: ocurre en adultos mayores con reactivación de la enfermedad, frecuentemente con cultivos positivos y los hallazgos en patología con microabscesos dispersos con neutrófilos y abundantes bacilos rodeados por parénquima normal.

La incidencia máxima de TBD es entre la segunda y cuarta década de la vida. Una tercera parte de los pacientes con TBD aguda tiene una comorbilidad (diabetes, embarazo y uso crónico de corticoesteroides). El 20% de los casos con TB crónica tienen evidencia de TBD aguda en la autopsia. Menos del 25% tienen antecedentes de exposición a TB activa. La mortalidad es del 33%, la cual se incrementa con la edad, comorbilidad y la presencia de meningitis.

Los síntomas más comunes son inespecíficos: anorexia, fiebre, tos, pérdida de peso. Siendo los síntomas constitucionales y respiratorios más frecuentes que los de sistema nervioso central. Hepatomegalia y esplenomegalia se encuentran en una tercera parte de los pacientes en autopsias. Los tuberculos coroideos y la tuberculosis cutánea (*tuberculosis cutis acuta generalisata*) son específicos pero poco sensibles para TBD. Una tercera parte de los pacientes con TB no reactiva presentan síntomas con menos de 4 semanas de duración, aunque pueden tener pocos síntomas y una radiografía de tórax normal, el diagnóstico *antemortem* solo se logra en el 20% de los casos.

El conteo de leucocitos puede variar en el curso de la enfermedad, con leucocitosis o leucopenia, la anemia es frecuente y la pancitopenia de forma inicial es poco frecuente. La elevación de fosfatasa alcalina e hiponatremia ocurren en aproximadamente la mitad de los pacientes. En la radiografía de tórax el patrón miliar clásico se observa en menos de la mitad de los pacientes y es claro en la cuarta parte de ellos a su ingreso.

El protocolo de diagnóstico se inicia como fiebre de origen desconocido y el diagnóstico se establece en un mes con las siguientes características clínicas: diaforesis nocturna, linfadenopatía periférica, BAAR en el esputo, crecimiento hilar en la radiografía de tórax y la ausencia de infección por VIH. La enfermedad frecuentemente es enmascarada por neumonías bacterianas o virales.

El uso de tinciones o cultivos de esputo, medula ósea, LCR y lavado bronquioalveolar tiene una sensibilidad del 30 a 60%. El uso combinado de biopsia y tinciones obtenidas de múltiples sitios, permiten un diagnóstico rápido hasta en 83% de los pacientes.

Tuberculosis ganglionar¹⁴.

La linfadenitis tuberculosa es la forma más común de tuberculosis extrapulmonar, el grupo de edad más afectado es entre los 20 y 40 años. Los ganglios cervicales son los más comúnmente afectados, aunque puede involucrar ganglios inguinales, axilares, mesentéricos, mediastinales e intramamarios.

Las características clínicas en pacientes inmunocompetentes presentan linfadenopatía crónica y no dolorosa; mientras los que tienen VIH además de presentar fiebre, diaforesis nocturna y pérdida de peso, los ganglios son pequeños, firmes, no dolorosos y con el tiempo forman una masa visible. Si no reciben tratamiento, tienden a ser fluctuantes y drenan espontáneamente con la formación de un tracto sinuoso.

Muchos pacientes tienen una prueba de tuberculina positiva y una radiografía de tórax normal. El prueba de elección es el estudio histopatológico con tinción de BAAR y cultivo para micobacterias de la biopsia del ganglio linfático. La PCR para *M. tuberculosis* tiene una sensibilidad del 85%, mientras que la tinción de ZN y el cultivo es de 15.3 y 24% respectivamente¹⁵.

Tuberculosis meníngea (TBM)¹⁶.

La meningitis es una de las manifestaciones más devastadoras de la tuberculosis, en Estados Unidos la mortalidad es de 17% durante los primeros nueve meses de tratamiento, mientras en países en desarrollo tiene una mortalidad superior al 50% y quienes sobreviven quedan con importantes secuelas neurológicas. La tuberculosis en el sistema nervioso central puede presentarse como meningitis, granulomas tuberculosos (tuberculomas) y abscesos cerebrales tuberculosos, estos procesos pueden ocurrir aislados o como parte de una tuberculosis diseminada. El riesgo de desarrollar tuberculosis en los pacientes sin infección por VIH es de 10 a 20% durante el trascurso de su vida. En contraste, los individuos infectados por el VIH tienen un 10% de riesgo anual de progresión de la enfermedad, incrementando el riesgo si desciende el conteo de CD4+. El uso de la terapia antirretroviral reduce el riesgo, pero esta reducción es temporal, por una restauración inmune incompleta, pobre adherencia o interrupciones al tratamiento relacionadas a su disponibilidad.

La TBM se presenta como meningitis aguda o crónica ya que la duración de los síntomas previos a la presentación es desde 1 día hasta 6 meses. Los síntomas prodrómicos son inespecíficos: fatiga, malestar general, vomito, fiebre y cefalea, la fluctuación de los síntomas durante el día es común. La presentación aguda puede ser indistinguible de la meningitis bacteriana; ocasionalmente la TBM se

presenta como demencia progresiva. La tuberculosis pulmonar activa acompaña a la TBM en 30 a 60% de los casos. Pueden presentar parálisis de nervios craneales, el más comúnmente afectado es el VI, pero se pueden afectar el II, III, IV y VIII. Pueden tener crisis convulsivas en algún punto de la enfermedad o durante el tratamiento.

La meningitis tuberculosa, se caracteriza por tres estadios clínicos¹⁷:

- Temprana. Síntomas inespecíficos, ninguno o pocos signos de meningitis
- Intermedia. Signos de meningitis, somnolencia o letargia y parálisis de nervios craneales.
- Avanzada. Estupor o coma, toxicidad sistémica, paresia o parálisis.

La presentación clínica en los pacientes con infección por VIH es similar, aunque con mayor frecuencia cursan con linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. La alteración en el nivel de conciencia puede ser mayor en este tipo de individuos.

El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR), típicamente muestra pleocitosis con niveles elevados de proteínas y glucosa baja. Los signos neurorradiológicos clásicos de TBM; incluyen reforzamiento de meninges basales, hidrocefalia e infartos en el parénquima cerebral supratentorial y cerebelo.

Tuberculosis pleural (TBP)¹⁸.

En países de alta incidencia la edad media de presentación es de 34 años, mientras que en Estados Unidos es de 49 años, afectando principalmente a los hombres en una proporción 2:1.

Esta forma de presentación tiene un inicio agudo o subagudo, caracterizado por fiebre, tos, dolor pleurítico en más del 70% de los casos. Otros síntomas incluyen diaforesis nocturna, pérdida de peso y disnea de grado variable en relación al tamaño del derrame pleural. Se ha observado un inicio más agudo en pacientes inmunocompetentes y/o jóvenes. Típicamente el derrame es unilateral (95%), pequeño a moderado y hasta en 30% de los casos localizado, cuando coexiste con enfermedad parenquimatosa es más común que este localizado al lóbulo superior ipsilateral en un 20% (radiografías de tórax), y en 40 a 85% en la tomografía de tórax.

Una prueba de tuberculina negativa no excluye la presencia de tuberculosis pleural ya que hasta en 30% de los casos es negativa y en pacientes con infección por VIH con CD4 < 200 células/mm³ tiene menor sensibilidad.

El diagnóstico definitivo depende de la demostración del bacilo de *M. tuberculosis* en el esputo, líquido pleural o biopsia pleural. La obtención de tejido pleural es considerado el procedimiento de referencia en la evaluación de la TBP para demostrar granulomas con o sin necrosis caseosa en aproximadamente 80% de los casos e incrementando el diagnóstico hasta el 90% de los casos cuando se envía a cultivo.

Aunque puede establecerse al encontrar niveles elevados de adenosina deaminasa en un adecuado contexto clínico.

Líquido pleural

- Citológico: con predominio de linfocitos en 90% de los casos, sien embargo al inicio de la enfermedad predominan polimorfonucleares, que cambian durante la primera semana a linfocitos, hay pocas células mesoteliales o eosinófilos (5%).
- Citoquímico: de tipo exudado, la concentración de proteínas es mayor a 5 g/dl, glucosa baja (<60 mg/dl) y pH bajo (<7.2). Los niveles de ADA con un valor de corte de 40 U/L tienen una sensibilidad y especificidad del 92 y 90% respectivamente para el diagnóstico, aun cuando la isoenzima ADA2 es más sensible y específica.
- Interferon- γ tiene una sensibilidad del 89% y especificidad del 97% para diferenciar un derrame pleural tuberculoso del no tuberculoso. El uso de QuantiFERON-TB Gold y T-SPOT.TB no se recomiendan en el estudio de derrame pleural de origen tuberculoso.
- Los estudios de BAAR y cultivo en esputo son positivos en 12 % y 52 % de los pacientes con sospecha de TBP. El examen directo del líquido pleural solo detecta bacilos en el 5% de los derrames, considerando que la presentación es pauci-bacilar.
- La amplificación de ácidos nucleicos permite su detección en horas, con una especificidad del 97% y una sensibilidad del 62 a 76.5% para el diagnóstico de TBP.

Tuberculosis intestinal (TBI) ¹⁹.

A nivel mundial esta es la sexta forma de presentación en orden de frecuencia de la infección extrapulmonar por *M. tuberculosis*. Los factores asociados a esta presentación son la pobreza, desnutrición, hacinamiento y co-infección por el VIH, en este último grupo la presentación puede ser por reactivación de tuberculosis latente o primoinfección, aunque la principal es esta última.

La TBI tiene tres formas de presentación: ulcerativa, hipertrófica, úlcera hipertrófica o fibrosa, los granulomas tuberculosos se forman inicialmente en la mucosa o placas de Peyer, mientras que las úlceras son relativamente superficiales lo que la diferencia de la enfermedad de Crohn.

El sitio más comúnmente involucrado es la región ileocecal, aunque puede afectar cualquier sitio del tracto gastrointestinal, incluyendo ganglios linfáticos y/o peritoneo. La progresión de la TBI es lenta y las complicaciones tardías son la forma principal de expresión, especialmente la obstrucción intestinal aguda o subaguda secundaria a una masa (tuberculoma), estenosis en la región ileocecal o perforación intestinal que condiciona peritonitis. Además estos pacientes cursan con fiebre, diaforesis nocturna,

pérdida de peso, alteraciones del hábito intestinal, dolor abdominal y ascitis en caso de que se involucre el peritoneo o haya afección hepática.

El diagnóstico es difícil, sobre todo para diferenciarla de la enfermedad de Crohn, aunque puede mimetizar un abdomen agudo, carcinoma, mala absorción o perforación.

Las radiografías de abdomen no aportan información específica para identificar tuberculosis abdominal, solo datos indirectos como datos de oclusión intestinal o ganglios linfáticos calcificados. Los enemas baritados muestran lesiones en la mucosa. Otras técnicas de imagen utilizadas son el ultrasonido, la tomografía axial computarizada, la tomografía por emisión de positrones y la resonancia magnética, las características comunes a ellos son las siguientes:

1. Crecimiento de ganglios linfáticos para-aórticos.
2. Engrosamiento asimétrico de la pared intestinal.
3. Ascitis.
4. Masas inflamatorias de la pared intestinal, ganglios linfáticos u omento.
5. Estrechamiento del íleon terminal con engrosamiento y abertura de la válvula ileocecal.
6. "Signo del intestino blanco" debido a infiltración linfática.
7. "Signo del pan de molde" debido al líquido que rodea el intestino causado por inflamación de la pared intestinal.

El diagnóstico se basa en demostrar bacilos en granulomas caseificantes con la tinción de ZN, cultivos o PCR positivos. Los parámetros bioquímicos, inmunológicos y las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos no son usados rutinariamente.

En el diagnóstico de TBA las técnicas de muestreo son difíciles (laparoscopia, laparotomía, colonoscopia o biopsia percutánea), y aunque el líquido de ascitis es más factible, su sensibilidad es baja. El estudio microscópico ha mejorado significativamente con el uso de inmunohistoquímica para visualizar bacilos tuberculosis marcando distintos antígenos del complejo *M. tuberculosis* siendo positivos hasta en 96% cuando se compara con la tinción de ZN que es positiva en rango de 11 a 44 %.

Al igual que en la TBP el uso de ADA e interferon- γ han mostrado eficacia similar en el estudio del líquido de ascitis para el diagnóstico de tuberculosis peritoneal. Y debe considerarse el uso del marcador tumoral CA-125 que también se eleva en la presencia de tuberculosis peritoneal sobre todo en países endémicos.

Los métodos de amplificación de ADN de *M. tuberculosis* han sido positivos hasta en 68.5% de muestras encapsuladas en parafina con la presencia de granulomas necrotizantes. Se puede diferenciar entre enfermedad de Crohn con el uso de PCR *in situ* pero con una baja sensibilidad.

Tuberculosis ósea y articular¹⁹.

Esta presentación de tuberculosis extrapulmonar se da hasta en el 35% de los casos, afectando principalmente la columna vertebral, seguido por artritis de grandes articulaciones y osteomielitis. La tuberculosis espinal (enfermedad de Pott), afecta predominantemente la columna torácica. La infección inicia en la cara anteroinferior del cuerpo vertebral con destrucción del disco intervertebral y vertebra adyacentes, por lo que abscesos paraespinales y del psoas pueden desarrollarse con extensión a la superficie o tejidos adyacentes. Los pacientes se presentan con dolor, síntomas constitucionales o paraplejía secundaria.

La tuberculosis articular es lentamente progresiva como una monoartritis de la cadera o rodilla, con dolor, edema articular y disminución en el arco de movilidad, drenajes sinusos se observan en casos crónicos, mientras que los síntomas sistémicos están ausentes. Los hallazgos radiológicos son inespecíficos con edema de tejidos blandos, osteopenia yuxtaarticular, estrechamiento del espacio articular y erosiones subcondrales. La osteomielitis tuberculosa extraespinal se presenta con dolor local y puede afectar cualquier hueso y estructuras adyacentes causando tenosinovitis o parálisis facial.

La radiografía de tórax muestra enfermedad pulmonar en la mitad de los pacientes, pero la enfermedad activa pulmonar es poco frecuente. La resonancia magnética permite determinar el grado de destrucción ósea y la extensión a tejidos adyacentes.

Un alto índice de sospecha permite establecer el diagnóstico. El cultivo del líquido articular es positivo hasta en 80% de los pacientes; la biopsia sinovial puede ser diagnóstica (granulomas caseificantes o cultivo para micobacterias).

Tuberculosis del tracto genitourinario¹⁹.

La enfermedad renal resulta de la infección directa del riñón y tracto urinario bajo. Presentan disuria, hematuria o dolor en flanco. Más del 90% de ellos son asintomáticos con piuria estéril con o sin hematuria microscópica. La pielografía intravenosa puede mostrar "cálices gastados" o necrosis papilar. La tomografía computada de abdomen muestra calcificaciones, cálculos, cicatrices, hidronefrosis o evidencia de enfermedad extrarrenal (estructuras uretrales, contracción de la vejiga, vesículas seminales y próstata). El cultivo de tres muestras de orina establece el diagnóstico en 90% de los pacientes. La

nefrectomía rara vez está indicada por dolor persistente en el flanco e hipertensión. La función renal está conservada, excepto cuando se presenta nefritis intersticial tuberculosa.

Los genitales masculinos (próstata, vesículas seminales, epididimitis y testículos) usualmente están afectados cuando hay tuberculosis renal. Generalmente presentan una masa escrotal ameritando manejo quirúrgico. La oligoespermia puede estar presente y ser persistente. La tuberculosis en genitales femeninos inicia en el endosalpinx y se disemina a peritoneo, endometrio, ovarios, cérvix y vagina.

Tuberculosis pericardica¹⁹.

Se desarrolla secundariamente a la diseminación por contigüidad de nódulos mediastinales, pulmones, columna vertebral o durante la diseminación miliar. El inicio es abrupto e insidioso con síntomas como dolor torácico, disnea, taquicardia y edema de miembros inferiores. Se puede encontrar cardiomegalia, taquicardia, fiebre, frote pericardico, pulso paradójico o distensión de venas de cuello. La biopsia pericardica establece el diagnóstico más que el análisis del líquido pericardico.

Tuberculosis cutánea²⁰.

Constituye solo una pequeña proporción de los casos de tuberculosis extrapulmonar. Las lesiones pueden adquirirse vía exógena o endógena, incluyendo al chancro tuberculoso, tuberculosis verrucosa cutis, lupus vulgaris, escrofuloderma, tuberculosis orificial, tuberculosis miliar, abscesos tuberculosos metastásicos y tuberculide papulonecrótica. Las tuberculides son parecidas a la tuberculosis cutánea en su aspecto morfológico pero no se identifica a *M. tuberculosis* en tinciones, cultivos o PCR, esas lesiones incluyen el liquen escrofulosorum, tuberculide nodular, flebitis granulomatosa, eritema indurado de Bazin y algunos casos de tuberculide pápulo necrótica.

El diagnóstico de tuberculosis cutánea requiere la correlación clínica con las pruebas diagnósticas (tinción, cultivo y PCR).

Tuberculosis biliar^{21, 22}.

Esta presentación es rara, se ha reportado una frecuencia de 3% en 1500 autopsias, usualmente causada por linfadenitis que involucra los ganglios linfáticos mesentéricos. La tríada característica es fiebre, ictericia y calcificaciones hepáticas; la ictericia debida a estructuras extrahepáticas o intrahepáticas, adenopatías o hepatolitis. El diagnóstico diferencial debe establecerse con coledocolitiasis, cirugía del tracto biliar, colangitis esclerosante y otras infecciones y neoplasias. Generalmente el diagnóstico no se establece hasta que se realiza laparotomía o laparoscopia y el tejido enviado a histopatología o PCR para identificación de *M. tuberculosis*. Debe tenerse un alto índice de sospecha según las características clínicas y epidemiológicas.

Tuberculosis extrapulmonar por el complejo *Mycobacterium tuberculosis*.

Se han descrito factores de riesgo para infección por MNT: la raza negra, la carga viral, la cuenta total de linfocitos CD4 + y el tabaquismo^{23, 24}.

La presentación clínica de MAC se divide en pulmonar y diseminada.

Etapas pulmonar: se caracteriza por neumonitis por hipersensibilidad, bronquiectasias nodulares (síndrome de Lady Windermere) y nódulos pulmonares.

Etapas diseminada: las manifestaciones clínicas son similares a las de tuberculosis diseminada, con fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso, fatiga, diarrea, dolor abdominal y hepatoesplenomegalia; ocurre en pacientes inmunocomprometidos con linfocitos CD4 menores a 50 células/ml²⁵.

La infección por MAC también se presenta como lesiones cutáneas, abscesos, linfadenitis, artritis, tenosinovitis u osteomielitis.

- a) Abscesos de tejidos blandos y la linfadenitis por MAC después del inicio de la terapia antirretroviral están bien descritos²⁶. Los factores de riesgo incluyen lesión traumática de la piel, cirugía reciente, inyección de corticosteroides²⁷, agentes antirreumatoideos y el síndrome de reconstitución inmune en los pacientes con SIDA.
- b) Artritis séptica es una manifestación clínica inusual²⁸.
- c) Tenosinovitis granulomatosa, precedida por un procedimiento quirúrgico, trauma, o inyección de corticosteroides²⁹.
- d) Linfadenitis cervical es la manifestación predominante en niños con infección por MNT³⁰.

El diagnóstico de MAC diseminada se realiza con la combinación de signos y síntomas asociados al aislamiento de MAC de sangre, médula ósea y otros líquidos o tejidos estériles³¹.

En el laboratorio las anormalidades más comúnmente identificadas son: anemia, leucopenia, elevación de la fosfatasa alcalina (más de dos veces del límite superior normal) y elevación de gama glutamil transpeptidasa (más de tres veces del límite superior normal)³².

Agente etiológico

Mycobacterium tuberculosis es una bacteria aerobia fina, no esporógena, cilíndrica, que mide 0.5 por 3 µm. Las micobacterias suelen no captar el colorante de Gram, sin embargo, una vez teñidos, los bacilos no pueden cambiar de color con el alcohol ni los ácidos, una propiedad que los caracteriza como bacilos ácido – alcohol resistentes (BAAR). Esa resistencia a la coloración se debe principalmente a que estos microorganismos tienen en la pared celular gran cantidad de ácidos micólicos, de ácidos grasos de cadena larga y enlaces cruzados, y de otros lípidos. En la pared celular de las micobacterias, los lípidos

están unidos a los arabinogalactanos y a los peptidoglucanos subyacentes. Esta estructura es responsable de la escasa permeabilidad de la pared celular y, por tanto, de la ineficacia que muestran contra este microorganismo la mayor parte de los antibióticos. Otra molécula que forma parte de la pared de las micobacterias, el lipoarabinomanano, interviene en la patogenia de la interacción agente – huésped y favorece la supervivencia de *M. tuberculosis* en el interior de los macrófagos³³.

Las MNT incluyen al complejo *Mycobacterium avium* que incluyen a las subespecies *avium*, *hominissuis*, *paratuberculosis* y *Mycobacterium intracellulare*. El complejo *Mycobacterium avium* representa a patógenos facultativos intracelulares capaces de replicarse en células fagocíticas mononucleares. Este complejo incluye a 28 serotipos de dos especies *M. avium* y *M. intracellulare*. Sin embargo el complejo *Mycobacterium avium* no considera a cerca de 77 especies de otras micobacterias que son causantes de aproximadamente una tercera parte de infecciones por MNT³⁴.

Métodos de diagnóstico

El diagnóstico de infección por *M. tuberculosis* se puede sospechar y confirmar por distintos estudios de laboratorio y gabinete³⁵:

A. Imagen

- a. Radiografía de tórax. Infiltrados con o sin cavitaciones en los segmentos apical-posterior de los lóbulos superiores y segmentos superiores de los lóbulos inferiores. Sin embargo, en la tuberculosis activa las lesiones pueden estar en cualquier región del pulmón. En los pacientes inmunocomprometidos pueden tener radiografías atípicas que incluyen infiltrados sin cavitaciones, linfadenopatía hiliar y mediastinal. Se debe considerar que la radiografía puede ser normal en los casos de tuberculosis endobronquial, ganglios peribronquiales con fistula o en pacientes sintomáticos con infección por VIH. En la enfermedad diseminada 50 a 90 % tienen un patrón miliar.
- b. Tomografía de tórax. Permite caracterizar lesiones menos evidentes que incluyen cavidades pequeñas, nódulos, patrón miliar, bronquiectasias, fibrosis, afección mediastinal, pequeños derrames pleurales. También es más sensible y específica que la radiografía de tórax para detectar linfadenopatía mediastinal en los niños.

B. Microbiología

- a. *Frotis de esputo para BAAR*. Al menos 5000 a 10000 microorganismos deben estar presentes en la muestra para ser positiva. Entre más bacilos se observen mayor es la infectividad del paciente. La inducción del esputo o de lavado gástrico puede ser útil en

pacientes que no expectoran. Micobacterias no tuberculosas pueden dar frotis positivos al igual que *Nocardia*. La sensibilidad varía del 50 % a 96 % se incrementa al realizar muestras seriadas.

- b. *Cultivo de esputo para BAAR*. Los medios de cultivo sólidos en conjunción con los medios de cultivo líquido se consideran el estándar de oro para el diagnóstico. Los falsos positivos solo ocurren en caso de contaminación de la muestra en el laboratorio. Los falsos negativos ocurren debido a sobrecrecimiento de micobacterias no tuberculosas y tratamiento antimicrobiano. La ventaja radica que la muestra puede ser tomada de cualquier sitio. La sensibilidad varía del 67 % a 82 % y especificidad de 99 % a 100 %.
- c. *Medios de cultivo líquido para BAAR*. Con una sensibilidad del 93 a 97 % y especificidad de 98 %, la ventaja es que la muestra puede ser positiva en periodo de dos semanas. Inducción del esputo. Con una sensibilidad del 87 % y especificidad del 100 %, en un estudio se demostró que tiene una mayor sensibilidad que la broncoscopia con un valor predictivo semejante. La sensibilidad se incrementa con la obtención de una adecuada muestra.
- d. *Broncoscopia*. De especial utilidad en pacientes con frotis negativo o con tos no productiva cuando un diagnóstico temprano ayuda en la toma de decisión del tratamiento. En un estudio se mostró que la combinación de lavado bronquioalveolar mas cepillado bronquial mas esputo post-broncoscopia tiene una alta sensibilidad para *M. tuberculosis*.
- e. *Esputo post-broncoscopia*. Con una sensibilidad del 46 % esta prueba se realiza en pacientes con esputo y frotis negativo por otros procedimientos. Las muestras post-broncoscopia pueden ser positivas aun si el obtenido por broncoscopia es negativo.

C. Biología molecular

- a. *Amplificación de ácidos nucleicos de esputos positivos*. Con una sensibilidad del 95% y especificidad de 98 %, tiene la ventaja de contar con un resultado en pocas horas; los falsos positivos pueden ser por contaminación de la muestra en laboratorio, y la prueba no indica si la bacteria está viva o muerta (la prueba puede permanecer positiva tiempo después del tratamiento).

- b. *Amplificación de ácidos nucleicos de esputos negativos*, Con una sensibilidad del 48 % a 53 % y especificidad de 95 %. La sensibilidad se incrementa basados en los síntomas y signos del paciente.

D. *Pruebas de ácidos nucleicos de medios sólidos o líquidos* que tienen evidencia de bacilos. Usadas para identificar el bacilo, una vez que ha crecido en medio sólido o líquido; tiene una sensibilidad y especificidad del 99 %.

- a. *Prueba dérmica de la tuberculina*. La sensibilidad y especificidad de 59 a 100 % y 44 a 100% respectivamente, cambian en base a los factores de riesgo del paciente, punto de corte para los factores de riesgo y antecedente de vacunación con BCG. Un resultado positivo puede indicar infección tuberculosa latente pero no la diferencia de la tuberculosis activa. Un falso positivo puede ocurrir con formas de micobacterias no tuberculosas o vacunación previa con BCG. Los falsos negativos se presentan en paciente inmunocomprometidos y en paciente anérgicos y hasta en 25% de los casos de enfermedad activa. La reacción negativa a la tuberculina no excluye el diagnóstico de tuberculosis, especialmente en pacientes con tuberculosis severa, inmunosupresión o infección por VIH.
- b. *Determinación de interferon γ* . QuantiFERON-TB Gold ha sido aprobado por la FDA para el diagnóstico de tuberculosis latente en pacientes inmunocompetentes y T-SPOT.TB para individuos con inmunosupresión. Ambos con una sensibilidad del 70 a 90 % y especificidad del 93 a 99 %.
- c. *Cromatografía líquida de alta calidad*. Identifica cerca de 50 especies de micobacterias, la muestra requiere de un cultivo puro.

E. Histopatología

- a. *Histología*. El diagnóstico diferencial de los granulomas caseificantes incluye tuberculosis, micobacterias no tuberculosas y algunas infecciones bacterianas como *Bartonella*.

F. Otros

- a. *Análisis de líquido pleural*. El análisis de este líquido es útil para el diagnóstico de tuberculosis pleural. Este líquido generalmente es un exudado con incremento en la cuenta de leucocitos con predominio de linfocitos, incremento en las proteínas y disminución de la glucosa. Los cultivos y citología para BAAR de líquido pleural tienen un bajo poder diagnóstico. La biopsia pleural muestra granulomas necrotizantes con

cultivos para bacilos ácido-alcohol resistentes de esas biopsias tienen un alto rendimiento diagnóstico. Los marcadores de actividad de linfocitos, como la adenosina deaminasa e interferón - γ , usualmente están incrementada en la tuberculosis pleural.

- b. *Análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR)*. El análisis de LCR es útil en el diagnóstico de meningitis tuberculosa, usualmente con un incremento en la celularidad (100 a 500 células/ μ L) con predominio de linfocitos, aunque un incremento en los polimorfonucleares puede ocurrir en estadios tempranos de la enfermedad y las proteínas están elevadas (100 a 500 mg/dl). La glucosa, proteínas o conteo celular normal no excluyen el diagnóstico de meningitis tuberculosas. Los frotis en busca de BAAR a partir de LCR tienen un bajo poder diagnóstico, los cultivos de LCR usando sistemas radiométricos semiautomatizados y medios líquidos tienen un alto rendimiento diagnóstico.

El diagnóstico de la infección diseminada por MAC se hace con una combinación de los signos y síntomas clínicos, junto con el aislamiento de MAC de la sangre, médula ósea u otros tejidos o líquidos corporales normalmente estériles³⁶. Mientras que para la linfadenitis por MAC el diagnóstico se hace por la aspiración de un ganglio linfático o cultivo de tejido, este último con una alta sensibilidad. Se ha utilizado la determinación de glucopeptidolípido, que es un antígeno de superficie del complejo *Mycobacterium avium* que no se encuentra en *M. tuberculosis* para distinguir entre enfermedad pulmonar por el complejo *M. avium* de la tuberculosis pulmonar y por lo tanto definir el inicio de tratamiento. Su importancia radica en que *M. tuberculosis* es altamente transmisible.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuáles son las características sociales y demográficas de los pacientes con infección extrapulmonar por micobacterias del complejo *M. tuberculosis* y del complejo MAC de hospitales de alta especialidad del Distrito Federal?
2. ¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con infección extrapulmonar por micobacterias del complejo *M. tuberculosis* y del complejo MAC de hospitales de alta especialidad del Distrito Federal?
3. ¿Cuáles son las características en los estudios de laboratorio y gabinete de los pacientes con infección extrapulmonar por micobacterias del complejo *M. tuberculosis* y del complejo MAC de hospitales de alta especialidad del Distrito Federal?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En hospitales de alta especialidad del Distrito Federal son relativamente frecuentes los casos en quienes después de un estudio exhaustivo se hace el diagnóstico de infección extrapulmonar por micobacterias del complejo *M. tuberculosis* y del complejo MAC, cuyas características clínicas son muy variables, desde el punto de vista epidemiológico, clínico, bioquímico e imagenológico. Por lo que sistematizar la detección de pacientes nos permitirá realizar un diagnóstico oportuno, manejo adecuado y reducción en los costos de hospitalización.

JUSTIFICACIÓN

La epidemia por *M. tuberculosis* es un problema de salud pública de predominio en los países en desarrollo; donde la población general tiene una alta prevalencia de enfermedades crónico degenerativas, aunado al uso de nuevos agentes terapéuticos que condicionan inmunocompromiso, incrementando el riesgo de presentar tuberculosis extrapulmonar por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* o *Mycobacterium avium* en pacientes con alteraciones de la inmunidad.

Los reportes de la infección por *M. tuberculosis* por la Organización Mundial de la Salud en el 2008 muestran un incremento en la incidencia y en el número de defunciones en pacientes con tuberculosis e infección por VIH. Los casos se han duplicado con respecto al 2005 a 2007. En México aunque predomina la afectación pulmonar y el diagnóstico se basa en la identificación del bacilo, los casos extrapulmonares continúan siendo un reto diagnóstico, en general son formas pauci-bacilares, haciendo el aislamiento del agente más complejo. Esto condiciona retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento específico lo que tiene un impacto en los años de vida saludable, en la mortalidad de estos pacientes y en la contagiosidad al resto de la población.

Para la infección por el complejo *Mycobacterium avium*, a nivel mundial la frecuencia de infección de este agente parece incrementarse, posiblemente relacionado con el uso de mejores métodos de diagnóstico, sin embargo, también se ha demostrado una mayor exposición a la bacteria, y al igual que con la infección por *M. tuberculosis* las comorbilidades que causan inmunocompromiso incrementan el riesgo de enfermedad por este agente.

En nuestro medio desconocemos las características de la población con infección por micobacterias. En este punto radica la importancia de conocer las características demográficas, clínicas y alteraciones en estudios de laboratorio e imagen específicas que permitan orientar al diagnóstico y con ello definir los estudios específicos con la finalidad de iniciar tratamiento adecuado.

OBJETIVO GENERAL.

Determinar las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con manifestaciones extrapulmonares por micobacterias del complejo *M. tuberculosis* y del complejo MAC de hospitales de alta especialidad del Distrito Federal.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Caracterizar socio-demográficamente a pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias.
2. Determinar de presentación clínica de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias.
3. Caracterizar las alteraciones en estudios de laboratorio y gabinete en pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias.

MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio.

Es un estudio observacional, transversal y descriptivo.

2. Población blanco

Pacientes de ambos sexos, quienes hayan ingresado con sospecha clínica de infección extrapulmonar por micobacterias a hospitales de alta especialidad y se haya realizado PCR y cultivo para las mismas en la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias en el periodo del 01 enero de 2008 al 31 de mayo de 2010.

3. Criterios de Selección.

Criterios de inclusión.

- Pacientes de ambos sexos.
- Ingreso hospitalario a unidad de alta especialidad del Distrito Federal con sospecha clínica de infección extrapulmonar por micobacterias en el periodo del 01 enero de 2008 al 31 de mayo de 2010.
- Cuenta con PCR y cultivo del líquido o tejido de interés para micobacterias en la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias.

Criterios de exclusión.

- No hayan firmado hoja de consentimiento informado
- Pacientes en quienes no se obtenga la información clínica y epidemiológica completa en el expediente o al interrogatorio del paciente

4. Variables de interés

- Sexo.
- Edad.
- Tabaquismo.
- Diabetes mellitus.
- Hipertensión arterial sistémica.
- VIH/SIDA.
- Inmunosupresión
- Lesiones dermatológicas.
- Tos.
- Disnea.
- Derrame pleural.
- Presentación clínica.
 - Tuberculosis meníngea
 - Tuberculosis ganglionar
 - Tuberculosis cutánea
 - Tuberculosis diseminada
 - Tuberculosis abdominal
 - Tuberculosis meníngea
- Fiebre.
- Adenomegalias.
- Visceromegalias.
- Combe.
- Alteraciones del sistema nervioso central.
- Síndrome meníngeo.
- Cefalea.
- Vomito.
- Hipertensión endocraneana.
- Crisis convulsivas.
- Alteraciones en la fuerza muscular.

- Alteraciones en la sensibilidad.
- Alteraciones en los nervios craneales
- PPD
- Hemoglobina (Hb)
- Hematocrito (Hto)
- Volumen corpusacular medio (VCM)
- Hemoglobina corpuscular media (HCM)
- Leucocitos
- Porcentaje de polimorfonucleares
- Porcentaje de linfocitos
- Porcentaje de monocitos
- Porcentaje de eosinófilos
- Porcentaje de basófilos
- Plaquetas
- Glucosa
- Urea
- Creatinina
- Albumina
- Relación Albumina/Globulina
- Deshidrogenada Láctica (DHL)
- Fosfatasa Alcalina (FA)
- Bilirrubina total (BT)
- Bilirrubina directa (BD)
- Bilirrubina indirecta (BI)
- Aspartato aminotransferasa (AST)
- Alanino aminotransferasa (ALT)
- Gama glutamil transferasa (GGT)
- Diagnóstico de tuberculosis o micobacteriosis extrapulmonar
- Líquido cefalorraquídeo
 - Número de células

- Porcentaje de polimorfonucleares
- Porcentaje de linfocitos
- Glucosa
- Proteínas
- Cloruros
- Tinción de Gram
- Tinta China
- BAAR
- BAAR en otros líquidos corporales
- Radiografía de tórax
- Tomografía axial computarizada
- Resonancia magnética
- Método de diagnóstico de tuberculosis
 - Cultivo
 - PCR
 - Histopatología

5. Descripción de las variables.

Sexo.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal dicotómica.

Unidad de medición: hombre / mujer.

Definición conceptual y operacional: sexo de asignación al nacimiento.

Edad.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: años.

Definición conceptual y operacional: edad en años cumplidos desde la fecha de nacimiento.

Tabaquismo.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual: adicción al tabaco provocada principalmente por la nicotina.

Definición operacional: fumar al momento de la entrevista y haber consumido 100 cigarros o más en su vida.

Diabetes mellitus.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual: Es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por un estado de hiperglucemia, resultado de la secreción y/o acción de la insulina, se diagnostica con cualquiera de los siguientes tres criterios: 1) síntomas de diabetes más una glucosa casual más de 200 mg/dl o 2) glucosa en ayuno mayor o igual a 126 mg/dl o glucosa mayor o igual a 200 mg/dl 2 horas después de una carga oral de glucosa de 75 g.

Definición operacional: cualquiera que esté recibiendo manejo higiénico–dietético o farmacológico por el diagnóstico de diabetes mellitus al momento de la entrevista.

Hipertensión arterial sistémica.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual: paciente en quien haya al menos 3 cifras con presión sistólica mayor de 140 mmHg o diastólica mayor de 90 mmHg en al menos 3 tomas separadas en tiempo.

Definición operacional: cualquiera que esté recibiendo manejo higiénico–dietético o medicamentos antihipertensivos al momento de la toma de muestra.

VIH/SIDA.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: dicotómica / nominal.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual: uno de los siguientes criterios en pruebas de laboratorio o clínicas: 1) resultado positivo en una prueba de detección de anticuerpos contra el VIH seguido de un resultado positivo en una de confirmación para la prueba de anticuerpos del VIH o 2) resultado positivo o un reporte de una cantidad detectable de VIH (no anticuerpos) con las siguientes pruebas: detección de ácido nucleico de VIH (ADN o ARN), prueba del antígeno p24 del VIH,

aislamiento del VIH (cultivo viral). Clínicas: 3) condiciones que cumplen los criterios incluidos en la definición de caso para el SIDA.

Definición operacional: cualquiera con prueba confirmatoria (Western blot) de infección por VIH, condición clínica incluida en la definición de SIDA, cualquiera que esté recibiendo terapia antirretroviral.

Inmunocompromiso.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: condición anormal innata o adquirida (excepto infección por el VIH o SIDA) en la que el sistema inmunológico presenta una deficiencia cualitativa en su función.

Lesiones dermatológicas.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional:

- Mancha o mácula: lesión hipercrómica plana con diámetro menor de 2 cm, que no sobresale de la superficie de la piel vecina.
- Placa: lesión plana mayor de 2 cm de diámetro, de color distinto de la piel vecina.
- Pápula: lesión sólida, pequeña, con diámetro menor de 0.5 cm, que sobresale de la superficie de la piel vecina y es palpable.
- Nódulo: lesión firme de mayor tamaño (0.5 a 5.0 cm) que sobresale de la superficie de la piel vecina.
- Tumor: neoplasia sólida sobresaliente con más de 5 cm de diámetro.
- Placa: gran lesión sobresaliente aplanada (mayor de 1 cm); los bordes están bien definidos o se fusionan poco a poco con la piel.
- Vesícula: elevación circunscrita de la piel, llena de líquido, de menos de 0.5 cm de diámetro, que sobresale del plano de la piel vecina.
- Pústula: vesícula llena de leucocitos

- Bula o ampolla: elevación circunscrita de la piel, llena de líquido, a menudo translúcida que tiene más de 0.5 cm de diámetro.
- Quiste: acumulación no inflamatoria, blanda y encapsulada, llena de un material semisólido líquido.
- Roncha: pápula o placa eritematosa sobresaliente que suele denotar la presencia de edema dérmico de duración.
- Telangiectasia: dilatación de vasos superficiales.

Tos.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: espiración explosiva que actúa como mecanismo protector para limpiar el árbol traqueobronquial de las secreciones y del material extraño.

Disnea.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: Sensación subjetiva de falta de aire.

Derrame pleural.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: Acumulación anormal de líquido en la cavidad pleural sintomático o asintomático que condiciona un síndrome de derrame pleural.

Presentación clínica.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal.

Unidad de medición: tuberculosis ganglionar / tuberculosis meníngea / tuberculosis miliar / tuberculosis pleural / tuberculosis cutánea / tuberculosis ósea / tuberculosis articular.

Definición conceptual y operacional:

Tuberculosis: enfermedad infecciosa, generalmente crónica, causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. africanum* y *M. canettii*), que se transmite del enfermo al sujeto sano por la inhalación del material infectante, ingestión de leche de vaca contaminada, contacto con personas enfermas bacilíferas o animales bovinos enfermos.

Tuberculosis meníngea: forma clínica de tuberculosis extrapulmonar con invasión del espacio subaracnoideo por el complejo *M. tuberculosis*, toda paciente que presente cefalea persistente, vómito, afección de pares craneales, alteración del estado de alerta con evolución subaguda \geq a 7 días con o sin antecedentes de contacto con caso de tuberculosis pulmonar. Líquido cefalorraquídeo compatible, BK (+), cultivo o PCR positivos y TAC sugestiva.

Tuberculosis ganglionar: forma clínica de tuberculosis extrapulmonar con invasión de tejido ganglionar por el *M. tuberculosis*, cuya manifestación clínica dependerá del grupo ganglionar comprometido.

Tuberculosis cutánea: forma clínica de tuberculosis extrapulmonar con invasión de la piel por *M. tuberculosis*, cuya manifestación clínica es variable.

Tuberculosis diseminada: forma clínica de tuberculosis extrapulmonar con afección de dos o más órganos de forma simultánea con manifestaciones clínicas variables.

Fiebre.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual: elevación de la temperatura corporal que supera la variación diaria normal y se produce en combinación con una elevación del punto de ajuste hipotalámico.

Definición operacional: pacientes que hayan o presentes una elevación de la temperatura corporal mayor o igual a 38.3 °C o una temperatura mayor de 38 °C durante una hora.

Adenomegalias.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: aumento de volumen de un ganglio linfático mayor de 1 cm de diámetro identificado por clínica o estudio de imagen.

Visceromegalias.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: aumento del volumen del hígado y bazo clínicamente detectable o por estudios de imagen.

BCG.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: persona a quién se ha aplicado BCG y presenta una cicatriz atribuible a la vacuna en el sitio de vacunación.

Combe.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: persona que ha estado en relación directa con un enfermo de tuberculosis bacilífera y ha tenido la oportunidad de contraer la infección.

Vómito.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: consiste en la expulsión por la boca del contenido de la porción superior del tubo digestivo por efecto de la contracción de los músculos de éste y de la pared toracoabdominal.

Alteraciones del sistema nervioso central.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: manifestaciones clínicas que involucren alteraciones de las funciones mentales superiores, nervios craneales, fuerza muscular, sensibilidad, marcha e irritación meníngea.

Síndrome meníngeo.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: conjunto de síntomas y signos producidos como consecuencia de la invasión o agresión aguda o crónica de las meninges cerebrospinales por algún proceso patológico.

Cefalea.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: Sensación subjetiva de dolor de cabeza.

Hipertensión endocraneana.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: síndrome producido por el aumento de la presión hidrostática del LCR medida en el espacio subaracnoideo, que produce una alteración potencialmente grave de la función cerebral determinada clínicamente.

Crisis convulsivas.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: manifestación clínica presumiblemente originada por una descarga excesiva de neuronas a nivel cerebral, consistente en fenómenos anormales bruscos y transitorios que incluye alteraciones de la conciencia, motora, sensorial, autonómica, psicológica, que son percibidos por el paciente o un observador

Alteraciones en la fuerza muscular.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: ordinal.

Unidad de medición: I, II, III, IV y V.

Definición conceptual y operacional: disminución de la potencia normal de uno o más músculos.

Alteraciones en la sensibilidad.

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: disminución objetiva en la percepción termoalgésica y/o propioceptiva identificada durante la exploración física.

Alteraciones en los nervios craneales.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: disminución parcial o ausencia de función de los nervios craneales identificada durante la exploración física.

PPD.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional: reactor al PPD es quien presenta induración intradérmica de 10 mm o más a las 72 h en el sitio de aplicación de 2 UT de PPD RT 23. En menores de años con o sin BCG, recién nacidos, niñas y niños desnutridos y personas inmunodeprimidas, se considera reactor a quien presente induración de 5 mm o más.

Hemoglobina (Hb).

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: mg / dl.

Definición conceptual: es una heteroproteína de la sangre, de peso molecular 64 kD, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos.

Definición operacional: Cantidad de hemoglobina por unidad de volumen.

Hematocrito (Hto).

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: %.

Definición conceptual y operacional: porcentaje del volumen de la sangre que ocupa la fracción de los eritrocitos.

Volumen corpusacular medio (VCM).

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: fl.

Definición conceptual: media del volumen individual de los eritrocitos.

Definición operacional: $(\text{hematocrito} \times 10) / (\text{recuento eritrocitario} \times 10^6)$.

Hemoglobina corpuscular media (HCM).

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: pg.

Definición conceptual: masa de hemoglobina contenida en un eritrocito.

Definición operacional: $(\text{hemoglobina} \times 10) / (\text{recuento eritrocitario} \times 10^6)$.

Leucocitos.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: μL

Definición conceptual y operacional: células de la sangre efectoras de la respuesta inmunológica.

Porcentaje de polimorfonucleares.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: %.

Definición conceptual y operacional: leucocito de tipo granulocítico que representa del 50 a 70 % del total en la sangre periférica en el adulto.

Porcentaje de linfocitos.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: %.

Definición conceptual y operacional: leucocito de tipo representan del 20 a 40 % del total en la sangre periférica en el adulto.

Porcentaje de monocitos.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: %.

Definición conceptual y operacional: leucocito de tipo agranulocitico que representa del 0 a 12 % del total en la sangre periférica en el adulto.

Porcentaje de eosinófilos.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: %.

Definición conceptual y operacional: leucocito de tipo granulocitico que representa del 0 a 7% del total en la sangre periférica en el adulto.

Porcentaje de basófilos.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: %.

Definición conceptual y operacional: leucocito de tipo granulocitico que representa del 0.1 a 1 % del total en la sangre periférica del adulto.

Plaquetas.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: μL .

Definición conceptual y operacional: fragmentos celulares procedentes de la fragmentación del citoplasma de megacariocitos que participan fundamentalmente en la hemostasia.

Glucosa.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua.

Unidad de medición: mg / dl.

Definición conceptual: monosacárido presente en el suero procedente del metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos; esencial en la producción de energía en células animales, donde se metaboliza para formar dióxido de carbono y agua junto con la ATP, fuente de energía en los procesos celulares.

Definición operacional: valor reportado por el laboratorio del hospital; cuyo valor normal va entre 60 y 110 mg/dl.

Urea.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua.

Unidad de medición: mg / dl.

Definición conceptual: compuesto soluble en agua, $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$, que es el producto del metabolismo de proteínas, principalmente componente nitrogenado de la orina de los mamíferos.

Definición operacional: valor reportado por el laboratorio del hospital; cuyo valor normal va entre 10 y 50 mg/dl.

Creatinina.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua.

Unidad de medición: mg / dl:

Definición conceptual y operacional: molécula química de desecho generada del metabolismo muscular a partir de la creatina y excretada normalmente en la orina, usado como un marcador de la función renal.

Albumina.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua.

Unidad de medición: g / dl.

Definición conceptual y operacional: principal proteína de la sangre relacionada a la control de la presión coloidosmótica intravascular así como el transporte de grandes aniones orgánicos.

Relación Albumina/Globulina.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua.

Definición conceptual y operacional: relación de los niveles de albumina sérica con los niveles de globulinas séricas que permite determinar si hay sobreproducción o subproducción de gama – globulinas; cuyo valor normal es de 1 a 2.

Deshidrogenada Láctica (DHL).

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua.

Unidad de medición: U / l.

Definición conceptual y operacional: enzima presente en el citoplasma de todos los tejidos corporales que cataliza la conversión de L- lactato a piruvato, indicador del metabolismo anaerobio de carbohidratos.

Fosfatasa Alcalina (FA).

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua.

Unidad de medición: U / l.

Definición conceptual y operacional: enzima presente en todos los tejidos aunque predominantemente hepática, ósea, placentaria e intestinal que cataliza la división de ortofosfato de monoesteres de ortofosforico bajo condiciones alcalinas. Diferentes formas de la enzima están presentes en tejido normal y anormal.

Bilirrubina total (BT).

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua.

Unidad de medición: mg / dl.

Definición conceptual y operacional: pigmento biliar producida por la ruptura de un grupo heme y reducción de la biliverdina.

Bilirrubina directa (BD).

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua.

Unidad de medición: mg / dl.

Definición conceptual y operacional: bilirrubina que es tomada por los hepatocitos y conjugada para formar diglucuronido de bilirrubina, soluble en agua.

Bilirrubina indirecta (BI).

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua.

Unidad de medición: mg / dl.

Definición conceptual y operacional: bilirrubina liposoluble que circula en asociación a las proteínas plasmáticas.

AST.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua.

Unidad de medición: U / l.

Definición conceptual y operacional: enzima normalmente presente en el suero y en ciertos tejidos corporales (corazón e hígado), esta enzima afecta la transferencia intermolecular de un grupo amino del ácido aspártico al ácido alfa-cetoglutarico, formando ácido glutámico y ácido oxaloacético, la enzima se relaciona a lesión tisular

ALT.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Continua.

Unidad de medición: U / l.

Definición conceptual y operacional: enzima normalmente presente en el suero y especialmente en hígado; esta enzima cataliza la transferencia de un grupo amino de la alanina a alfa-cetoglutarato, formando piruvato y glutamato, la enzima está relacionada al daño tisular y en lesión hepática aguda.

GGT.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: continua.

Unidad de medición: U / l.

Definición conceptual y operacional: enzima presente en la membrana celular de muchos tejidos, particularmente elevada en hígado (células de conductos biliares, hepatocitos) y riñón, relacionada principalmente a colestasis.

Diagnóstico de tuberculosis o micobacteriosis extrapulmonar.

Tipo de variable: cualitativo.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: si / no.

Definición conceptual y operacional.

- Caso de tuberculosis: persona en quien se establece el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar y se clasifica por bacteriología o estudio histopatológico en caso confirmado o no confirmado.
- Caso de tuberculosis confirmado (NOM-006-SSA2-1993): toda persona con cuadro clínico compatible con tuberculosis extrapulmonar que cumpla, además, cualesquiera de los siguientes criterios:
 1. Aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* por cultivo.
 2. Resultado positivo en la baciloscopia.
 3. Lesiones histopatológicas (biopsia, autopsia) compatibles con tuberculosis.
 4. Detección de genes de micobacterias por métodos de biología molecular (reacción en cadena de la polimerasa [PCR] o amplificación de ARN).
 5. Cuantificación de adenosin desaminasa (ADA): los niveles de ADA para Tb peritoneal y pleural, están por arriba de 40 U/ml; para infección del SNC, de 7 U/ml.
 6. Antecedente epidemiológico de convivencia con un caso bacilífero (BK [+]).
 7. Reactor al PPD, con o sin antecedente de vacunación con BCG.
 8. Respuesta favorable al tratamiento antituberculoso, y alguno de los siguientes estudios de gabinete:
 - a. Tuberculosis pulmonar: las radiografías de tórax posteroanterior y lateral pueden mostrar imagen de síndrome del lóbulo medio, derrame pleural, ensanchamiento mediastinal o patrón miliar.
 - b. Tuberculosis ganglionar: ultrasonido con imágenes de material calcificado y líquido.
 - c. Tuberculosis del sistema nervioso central: la tomografía computarizada (TAC) de cráneo puede mostrar datos de aracnoiditis e hidrocefalia; la radiografía de cráneo, datos de hipertensión endocraneana.
 - d. Tuberculosis ósea o enfermedad de Pott: las radiografías de columna vertebral anteroposterior y lateral muestran destrucción de las vértebras dorsolumbares y rotoxifoesciosis. Las Rx de huesos largos muestran fracturas patológicas.
 - e. Tuberculosis genitourinaria: la urografía excretora muestra imágenes tortuosas debido a la rigidez de los uréteres.

f. Tuberculosis abdominal: el ultrasonido o tomografía axial computarizada muestra ascitis e imágenes compatibles con tabicaciones. Por laparoscopia se observan lesiones granulomatosas, ascitis y fibrina.

- Caso no confirmado: El enfermo en quien sintomatología, signos físicos y elementos auxiliares de diagnóstico determinan la existencia de tuberculosis, sin confirmación bacteriológica.
- Curación de Tb confirmada: paciente que termina tratamiento, desaparecen signos clínicos y es BK o cultivo negativos los dos últimos meses de tratamiento.
- Curación de caso tuberculosis no confirmada: paciente que termina tratamiento, desaparecen los signos clínicos y mejora la imagen radiográfica.

Líquido cefalorraquídeo

Definición conceptual: líquido que circula en el espacio que rodea a la médula espinal y el encéfalo.

Número de células.

Tipo de variable: cuantitativo.

Escala de medición: continuo.

Unidad de medición: células / mm³.

Definición conceptual y operacional: número de células que se encuentran por mm³, considerando que lo normal en el líquido es máximo 5 células/mm³.

Porcentaje de polimorfonucleares.

Tipo de variable: cuantitativo.

Escala de medición: continuo.

Unidad de medición: %.

Definición conceptual y operacional: número de polimorfonucleares presentes por mm³, considerando que lo normal del total de células corresponden del 1 a 3%.

Porcentaje de mononucleares.

Tipo de variable: cuantitativo.

Escala de medición: continuo.

Unidad de medición: %.

Definición conceptual y operacional: número de mononucleares presentes por mm³, considerando que lo normal del total de células corresponde hasta el 70%.

Glucosa.

Tipo de variable: cuantitativo.

Escala de medición: continuo.

Unidad de medición: mg / dl.

Definición conceptual y operacional: concentración de glucosa en líquido cefalorraquídeo cuya cifra normal va de 40 a 70 mg/d en adultos y 60 a 80 mg/dl en niños; siempre en relación a la glucosa sérica que corresponde al 60 a 70% de esta.

Proteínas.

Tipo de variable: cuantitativo.

Escala de medición: continuo.

Unidad de medición: mg / dl.

Definición conceptual y operacional: concentración total de proteínas en líquido cefalorraquídeo cuya cifra normal de líquido espinal lumbar es de 15 a 45 mg/dl

Cloruros.

Tipo de variable: cuantitativo.

Escala de medición: continuo.

Unidad de medición: mEq / l.

Definición conceptual y operacional: concentración total de cloruros en líquido cefalorraquídeo cuya cifra norma es de 116 a 122 mEq/l.

Tinción de Gram.

Tipo de variable: cuantitativo.

Escala de medición: continuo.

Unidad de medición: positivo / negativo.

Definición conceptual y operacional: observación a través del microscopio de bacterias gram positivas o negativas en muestras de LCR:

Tinta China.

Tipo de variable: cualitativo.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: positivo / negativo.

Definición conceptual y operacional: los polisacáridos capsulares rechazan la tinta china y la cápsula aparece como un halo claro alrededor de los microorganismos; observación a través del microscopio de células levaduriformes capsuladas en LCR.

BAAR.

Tipo de variable: cualitativo.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: positivo / negativo.

Definición conceptual y operacional: observación a través del microscopio de luz de micobacterias ácido-alcohol resistentes, que contienen ácidos grasos (ácidos micólicos) de cadena larga (50 a 90 átomos de carbono) que les confieren la propiedad de resistir la decoloración con alcohol-ácido, después de la tinción con colorantes básicos; en muestras de líquido cefalorraquídeo.

Radiografía de tórax.

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: normal / anormal.

Definición conceptual y operacional: mostrar imagen de síndrome del lóbulo medio, derrame pleural, ensanchamiento mediastinal o patrón miliar

Tomografía axial computarizada de cráneo, tórax o abdomen.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: normal / anormal.

Definición conceptual y operacional:

- Cráneo: mostrar datos de aracnoiditis, hidrocefalia o datos de hipertensión endocraneana.
- Tórax: mostrar imagen de síndrome del lóbulo medio, derrame pleural, ensanchamiento mediastinal o patrón miliar.
- Abdomen: ascitis e imágenes compatibles con tabicaciones.

Resonancia magnética de cráneo.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: normal /anormal.

Definición conceptual y operacional: datos de aracnoiditis, hidrocefalia o datos de hipertensión endocraneana.

Método de diagnóstico de tuberculosis

Cultivo.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal / dicotómica

Unidad de medición: positivo / negativo

Definición conceptual y operacional: crecimiento del complejo *M. tuberculosis* en el medio Lowenstein Jensen a 37 grados centígrados después de una incubación de ocho semanas.

PCR anidada.

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal / dicotómica.

Unidad de medición: positiva / negativa.

Definición conceptual y operacional: prueba de amplificación de ácido desoxirribonucleico para amplificar dos fragmentos (583 pb y 200 pb) de la secuencia IS6110 del complejo *M. tuberculosis* de muestras de suero o tejido de donde se pueda extraer material genético.

Histopatología.

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal / dicotómica

Unidad de medición: positiva / negativa.

Definición conceptual y operacional: identificación de micobacterias a través de la tinción Ziehl – Neelsen o granulomas con centro caseificante.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO.

Se estudiaron pacientes procedentes de tres hospitales de Alta Especialidad del IMSS: Hospitales de Especialidades y Hospital de Pediatría CMN SXXI y Hospital de Especialidades CM La Raza. Del 01 de enero de 2008 al 31 de mayo de 2010 se incluyeron casos consecutivos con criterios clínicos sugestivos de tuberculosis que firmaron carta de consentimiento informado a quienes se les realizó cultivo y PCR de líquidos o tejidos para detectar el complejo *M. tuberculosis* o MAC en la UIMEIP como parte del protocolo “Desarrollo y validación de una prueba de diagnóstico molecular en muestras clínicas con

sospecha de enfermedad extrapulmonar por micobacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y del complejo *Mycobacterium avium*” con número de registro 2009-785-085; de quienes se obtuvieron las características demográficas, clínicas, bioquímicas, imagenológicas y terapéuticas.

ANALISIS ESTADISTICO.

Se utilizaran medidas de tendencia central y de dispersión. A las variables medidas con escala nominal, se les determinara frecuencias absolutas y porcentajes. A las variables medidas con escala cuantitativa con distribución no normal se realizaron medias y desviación estándar. El estudio analítico se realizó por medio X^2 , prueba exacta de Fisher, OR e IC 95% para variables cualitativas y para variables cuantitativas T student y prueba U de Mann-Whitney.

FACTIBILIDAD.

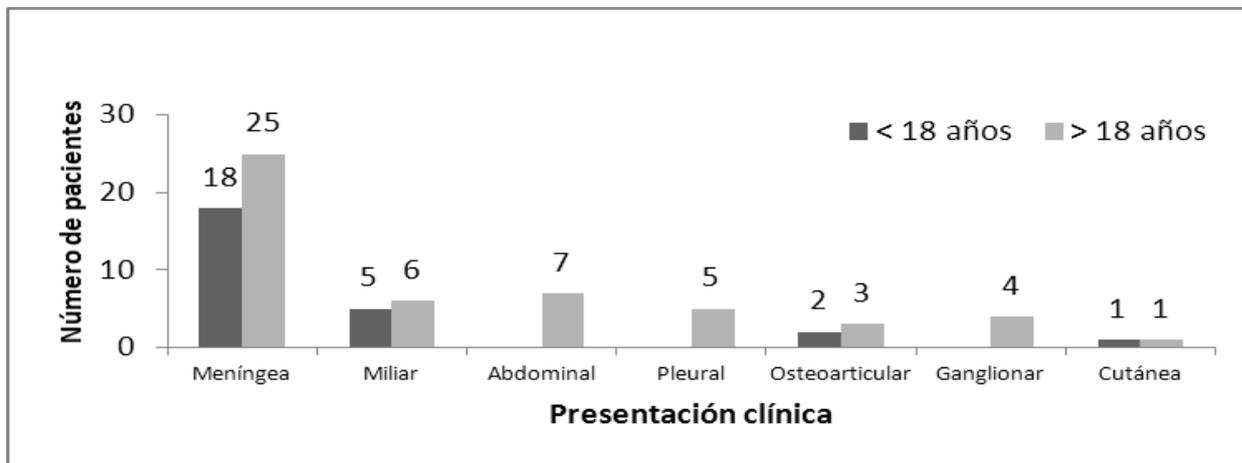
La Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro de referencia de Hospitales de Alta Especialidad en el Distrito Federal para el análisis de muestras de pacientes (líquidos o tejidos) con sospecha clínica de tuberculosis extrapulmonar y cuenta con la infraestructura y recursos humanos necesarios para realizar las pruebas diagnósticas necesarias para aportar información para el diagnóstico de este tipo de pacientes.

CONSIDERACIONES ETICAS.

Es un estudio clínico observacional y descriptivo, en el que no se realizó ninguna intervención adicional al tratamiento habitual de los pacientes por lo que se considera sin riesgo para los participantes según la Ley General de Salud, sin embargo debido a que se va a utilizar información de los pacientes se les solicitó una carta de consentimiento informado.

RESULTADOS

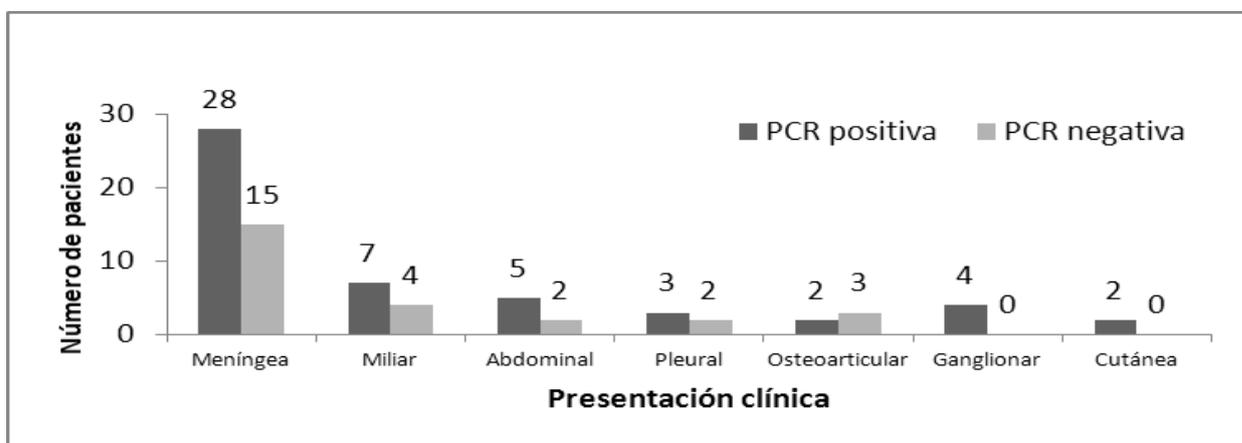
De 77 pacientes con sospecha de tuberculosis extrapulmonar, la presentación clínica fue meníngea en 43 (56%), miliar 11 (14%), abdominal 7 (9%), pleural 5 (6%), osteoarticular 5 (6%), ganglionar 4 (5%) y cutánea 2 (3%) (Gráfica 1). Fueron 51 adultos con edad promedio de 40 ± 15 años, 27 niños de 9 ± 4.3 años y relación masculino:femenino 1:1 en ambos grupos.



Gráfica 1. Distribución de pacientes con sospecha de tuberculosis extrapulmonar según forma de presentación clínica en mayores y menores de 18 años.

Casos confirmados.

Cubrieron los criterios de caso confirmado de la NOM 10/77 (13%) pacientes con cultivo (4) y/o BAAR positivo en estudio histopatológico (6) (Figura 1, 2, 3), estudio con patrón radiológico sugestivo 28/77 (36%) y mediante PCR se detectó ADN del complejo *M. tuberculosis* en 51/77 (66%) (Gráfica 2).



Gráfica 2. Distribución de pacientes con sospecha de tuberculosis extrapulmonar según forma de presentación clínica y resultado de PCR para *M. Tuberculosis*.

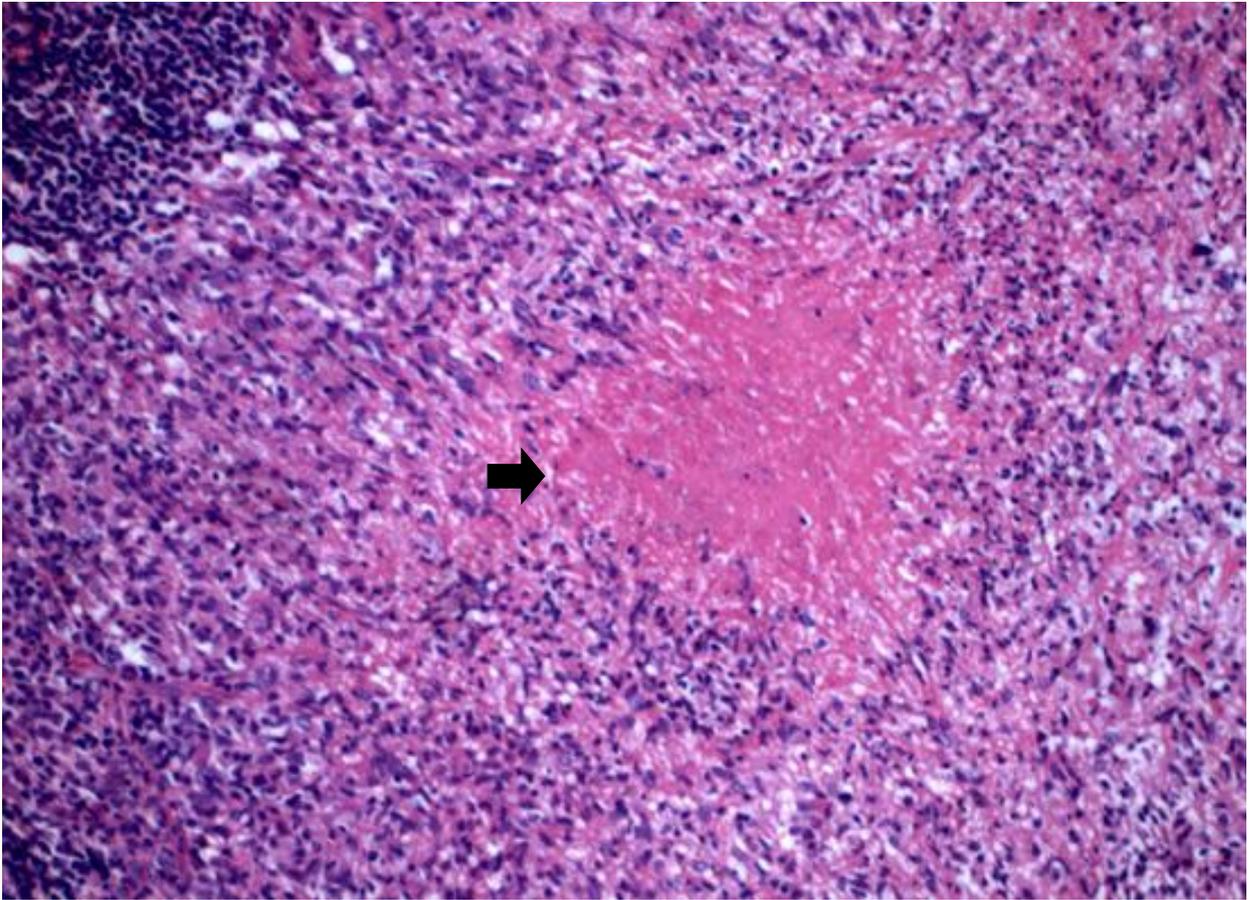


Figura 1. Tinción de hematoxilina y eosina (10x). Ganglio linfático con granuloma con centro necrótico.

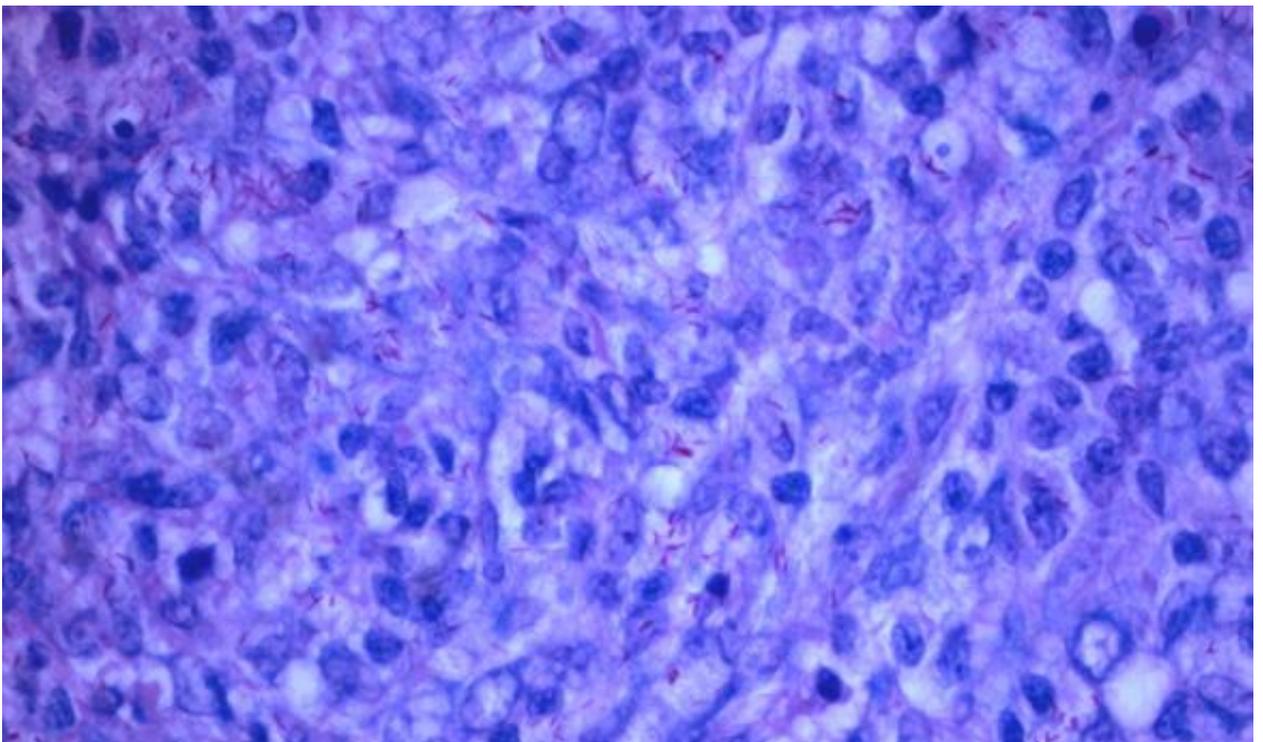


Figura 2. Tinción de Ziehl Neelsen (40x). Ganglio linfático con abundantes bacilos ácido alcohol resistentes.

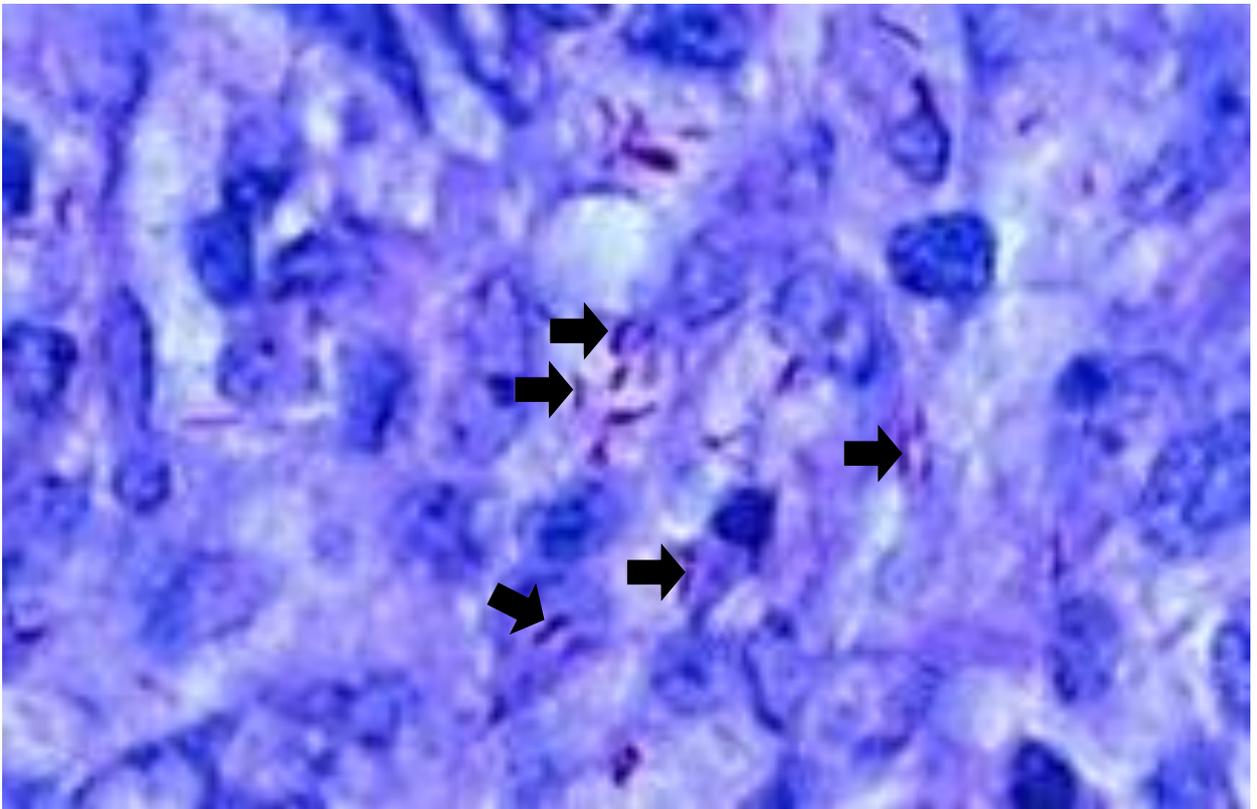


Figura 3. Tinción de Ziehl Neelsen (40x con acercamiento). Ganglio linfático con abundantes bacilos ácido alcohol resistentes.

Las formas de presentación clínica de los casos confirmados fueron:

- a) Cultivo positivo.- Meníngea, cutánea, pleural y ósea.
- b) BAAR positivo.- Ganglionar (3), abdominal (2) y miliar (1).
- c) Patrón radiográfico sugestivo de tuberculosis extrapulmonar.- Meníngea 13/28 (46%), miliar 5/28 (18%), pleural 3/28 (11%), ganglionar 3/28 (11%), ósea 2/28 (7%) y abdominal 2/28 (7%).
- d) PCR positivo.- Meníngea 28/51 (55%), miliar 7/51 (14%), abdominal 5/51 (9%), ganglionar 4/51 (8%), pleural 3/51 (6%), osteoarticular 2/51 (4%) y cutánea 2/51 (4%) (Gráfica 2).

La PCR para la detección del complejo *M. tuberculosis* como prueba de diagnóstico mostró los siguientes resultados (Cuadro 1)

Cuadro 1. PCR para complejo <i>M. tuberculosis</i> como prueba de diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar en dos grupos de edad						
Población	VP	VN	FP	FN	S (%)	E (%)
Adultos	26	17	7	1	96	73
Niños	11	5	7	3	71	41

VP: Verdaderos positivos, VN: Verdaderos negativos, FP: Falsos positivos, FN: Falsos negativos, S: Sensibilidad, E: Especificidad.

En 37/51 (73%) de los casos positivos con PCR, en 2/37 (5%) casos se aisló por cultivo la micobacteria, en 5/37 (14%) fueron BAAR positivo, 18/37 (49%) con estudio radiográfico positivo y la respuesta a tratamiento fue adecuada en 20/37 (54%) pacientes, sin embargo la letalidad en tuberculosis extrapulmonar fue de 3/37 (8%).

En 14/51 (27%) de los casos positivos con PCR, en 2/14 (14%) se aisló otro microorganismo, en 1/14 (7%) se detectó otra bacteria mediante Western Blot o se diagnosticaron otras enfermedades autoinmunes o neoplásicas en el 79% de casos restantes, por lo que se consideraron falsos positivos para la PCR.

En 22/26 (84%) de los casos negativos por PCR, se confirmó otro diagnóstico: neoplasias (linfoma de Hodgkin), enfermedades infecciosas (absceso cerebral piógeno, enfermedad de Lyme, síndrome mononucleosico), enfermedades neurológicas (epilepsia del lóbulo temporal, meningitis crónica), ascitis secundaria iatrogénica y derrame pleural criptogénico; considerándose verdaderos negativos.

En 4/26 (16%) casos negativos por PCR. Basados en cuadro clínico ganglionar, meníngeo y miliar y las alteraciones radiológicas se les indicó tratamiento antifímico empírico con adecuada respuesta al mismo considerándose falsos negativos.

Las características epidemiológicas entre pacientes con tuberculosis extrapulmonar y los no tuberculosos no mostraron diferencias en edad, género, enfermedades crónico – degenerativas y tratamiento inmunosupresor (Cuadro 2).

Los pacientes con tuberculosis extrapulmonar presentaron comorbilidad en el 33%, en adultos: lupus eritematoso sistémico, insuficiencia renal crónica, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 7/33 (21%), uso crónico de esteroides 5/33 (15%) y en menores de 18 años estados de inmunodeficiencia congénita 3/18 (17%). En ambos grupos 9/51 (18%) presentaron el antecedente de meningitis tuberculosa (Cuadro 2).

En pacientes inmunocomprometidos por VIH 8/9 (88%) fueron positivos a *M. tuberculosis*. No se encontraron micobacterias de complejo *M. avium* (Cuadro 2).

En los pacientes con tuberculosis meníngea se observó afección a nervios craneales (II, III, V, VII) en 6/28 (21%) contra 8/15 (53%) en los no tuberculosos. Esta alteración se presentó con una frecuencia mayor en los pacientes con manifestaciones neurológicas y negativos a *M. tuberculosis*, observándose 3 veces más que en los tuberculosos (Cuadro 2).

Las alteraciones de la conducta se observó en 10/28 (36%) de pacientes con tuberculosis meníngea, observándose 6 veces más frecuente que en los casos negativos (Cuadro 2).

Solo un caso con tuberculosis extrapulmonar presentó visceromegalias comparado con 4 pacientes negativos a *M. tuberculosis* (Cuadro 2).

Cuadro 2. Características epidemiológicas y clínicas de pacientes con tuberculosis extrapulmonar positivos a *M. tuberculosis* por PCR

	PCR +	PCR -	p
n	51	26	
Hombres/Mujeres	28/13	12/14	0.46 [†]
Edad (años)	27.8 ± 2.87	28.7 ± 4.4	0.60 [†]
<i>Enfermedades crónico degenerativas:</i>			
Tabaquismo	11	3	0.17 [†]
Diabetes mellitus tipo 2	1	0	0.64 [†]
Hipertensión arterial sistémica	7	3	0.50 [†]
Infección por VIH	7	1	0.17 [†]
Diagnóstico previo de tuberculosis	7	4	0.54 [†]
Tratamiento inmunosupresor	8	3	0.45 [†]
Combe	5	2	0.50 [†]
<i>Manifestaciones clínicas:</i>			
Síntomas pulmonares	13	2	0.06 [†]
Fiebre	20	8	0.46 [†]
Adenomegalias	12	5	0.60 [†]
Visceromegalias	1	4	0.04[†] OR 0.11 (IC 95% 0.0 – 1.16)
Mareo	12	6	0.96 [†]
Acufenos	10	4	0.45 [†]
Alteraciones auditivas	7	5	0.37 [†]
Alteraciones del sistema nervioso	30	15	0.42 [†]
Síndrome meníngeo	10	4	0.45 [†]
Cefalea	18	12	0.35 [†]
Vomito	12	4	0.40 [†]
Hipertensión endocraneana	3	2	0.55 [†]
Crisis convulsivas	7	6	0.30 [†]
Debilidad muscular	21	11	0.92 [†]
Alteraciones en la sensibilidad	9	5	0.47 [†]
Alteraciones de los nervios craneales	6	8	0.04[†] OR 0.30 (IC 95% 0.08 – 1.13)
Alteraciones de la marcha	7	1	0.17 [†]
Dismetría	3	2	0.55 [†]
Alteraciones de la conducta	10	1	0.05[†] OR 6.1 (IC 95% 0.72 – 135)

Los datos son medias ± DE. [†]Prueba de X², [†]prueba exacta de Fisher o [†]prueba de U Mann-Whitney. Los valores de p en negrita fueron estadísticamente significativos. VIH: Virus de Inmunodeficiencia humana. OR: Razón de momios. IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

La mortalidad fue de 3/51 (6%) exclusivamente en adultos con en tuberculosis meníngea.

Estudios de laboratorio y gabinete.

Los estudios de laboratorio y gabinete en pacientes con tuberculosis extrapulmonar no mostraron diferencias con los casos negativos (Cuadro 3).

Cuadro 3. Estudios de laboratorio y gabinete de pacientes con tuberculosis extrapulmonar positivos a *M. tuberculosis* por PCR

	PCR +	PCR -	p
n	51	26	-
Hemoglobina (g/dl)	12.3 ± 0.3	11.9 ± 0.5	0.33 ⁺
Hematocrito (%)	36.1 ± 1.3	34.6 ± 2.5	0.19 ⁺
Volumen corpuscular medio (fL)	86.6 ± 1.3	84.6 ± 1.6	0.26 ⁺
Hemoglobina corpuscular media (pg)	29.5 ± 0.9	28.4 ± 0.65	0.42 ⁺
Leucocitos (10 ³ /μL)	10.4 ± 1.1	7.6 ± 0.69	0.12 ⁺
Polimorfonucleares (%)	67.5 ± 2.9	63.4 ± 3.6	0.12 ⁺
Linfocitos (%)	20.4 ± 2.7	27.4 ± 2.6	0.99 ⁺
Mononucleares (%)	8.3 ± 4.7	8.2 ± 1.1	0.30 ⁺
Eosinofilos (%)	1.4 ± 1.6	1.6 ± 2.2	0.21 ⁺
Basofilos (%)	0.43 ± 0.08	0.5 ± 0.16	0.63 ⁺
Plaquetas (10 ³ /μL)	304903 ± 20278	272100 ± 24145	0.14 ⁺
Glucosa (mg/dL)	96.0 ± 3.3	104.6 ± 5.7	0.95 ⁺
Urea (mg/dL)	31.9 ± 6.1	20.4 ± 3.1	0.09 ⁺
Creatinina (mg/dL)	0.7 ± 0.1	1.4 ± 0.9	0.05 ⁺
Albumina (g/dL)	3.2 ± 0.1	3.2 ± 0.2	0.40 ⁺
Relación Albumina/Globulina	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.1	0.44 ⁺
Deshidrogenasa láctica (U/L)	389.7 ± 28.9	344.9 ± 53.3	0.17 ⁺
Fosfatasa alcalina (U/L)	146.3 ± 20.7	290.7 ± 77.3	0.85 ⁺
Bilirrubina total (mg/dL)	0.7 ± 0.1	1.3 ± 0.8	0.19 ⁺
Aspartato aminotransferasa (U/L)	33.9 ± 4.6	40.7 ± 8.4	0.77 ⁺
Alanino aminotransferasa (U/L)	32.9 ± 4.9	46.2 ± 12.3	0.77 ⁺
Gamaglutamil transferasa (U/L)	129.7 ± 30.6	292.4 ± 122.4	0.61 ⁺
<i>Líquido cefalorraquídeo:</i>			
Número de células	137.2 ± 53.4	16.5 ± 7.5	0.22 ⁺
Polimorfonucleares	24.5 ± 7.8	20.3 ± 9.4	0.51 ⁺
Mononucleares	35.9 ± 8.5	36.6 ± 13.9	0.48 ⁺
Glucosa	48.7 ± 21.2	51.8 ± 17.5	0.78 ⁺
Proteínas	104.5 ± 35.4	110.9 ± 17.4	0.96 ⁺
Cloruros	126.1 ± 11.4	109.2 ± 44.2	0.47 ⁺
<i>Estudios de imagen:</i>			
Radiografía de tórax anormal	9	2	0.20 [*]
Tomografía anormal	10	8	0.27 [*]
Resonancia magnética anormal	8	7	0.23 [*]

Los datos son medias ± DE. *Prueba exacta de Fisher o ⁺prueba de U Mann-Whitney. Los valores de p en negrita fueron estadísticamente significativos.

Las alteraciones en estudios radiográficos de tórax y cráneo de pacientes con PCR positiva para *M. tuberculosis* se presentaron en el 36% de los casos. En la tuberculosis diseminada se presentó el patrón miliar en la radiografía de tórax (Figura 4) en el 2/7 (29%) de los casos y engrosamiento meníngeo 4/28 (14%) (Figura 5) en los casos de meningitis tuberculosa, sin embargo, no mostraron diferencias significativas cuando se compararon con aquellos pacientes no tuberculosos.

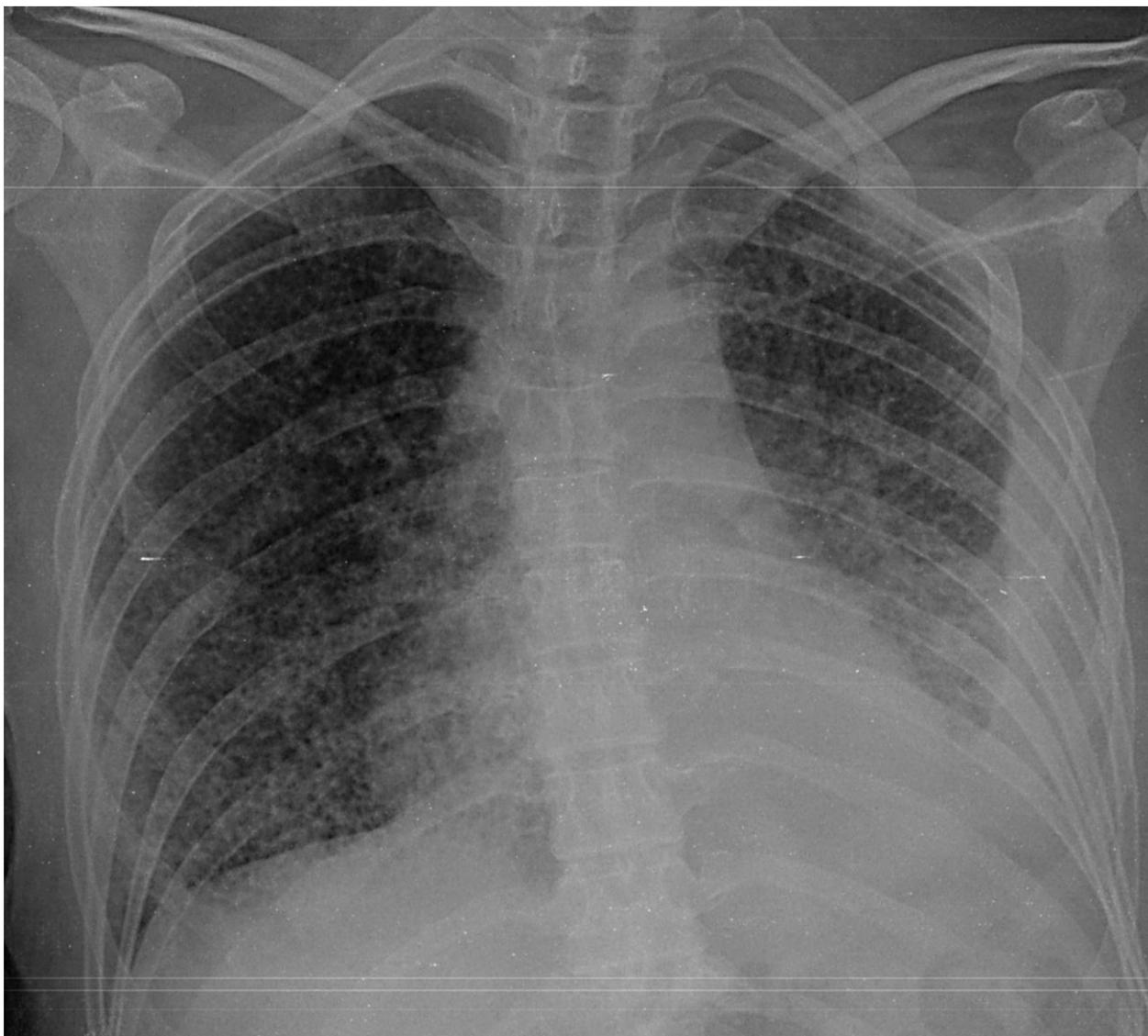


Figura 4. Radiografía de tórax PA, derrame pleural izquierdo y patrón miliar.

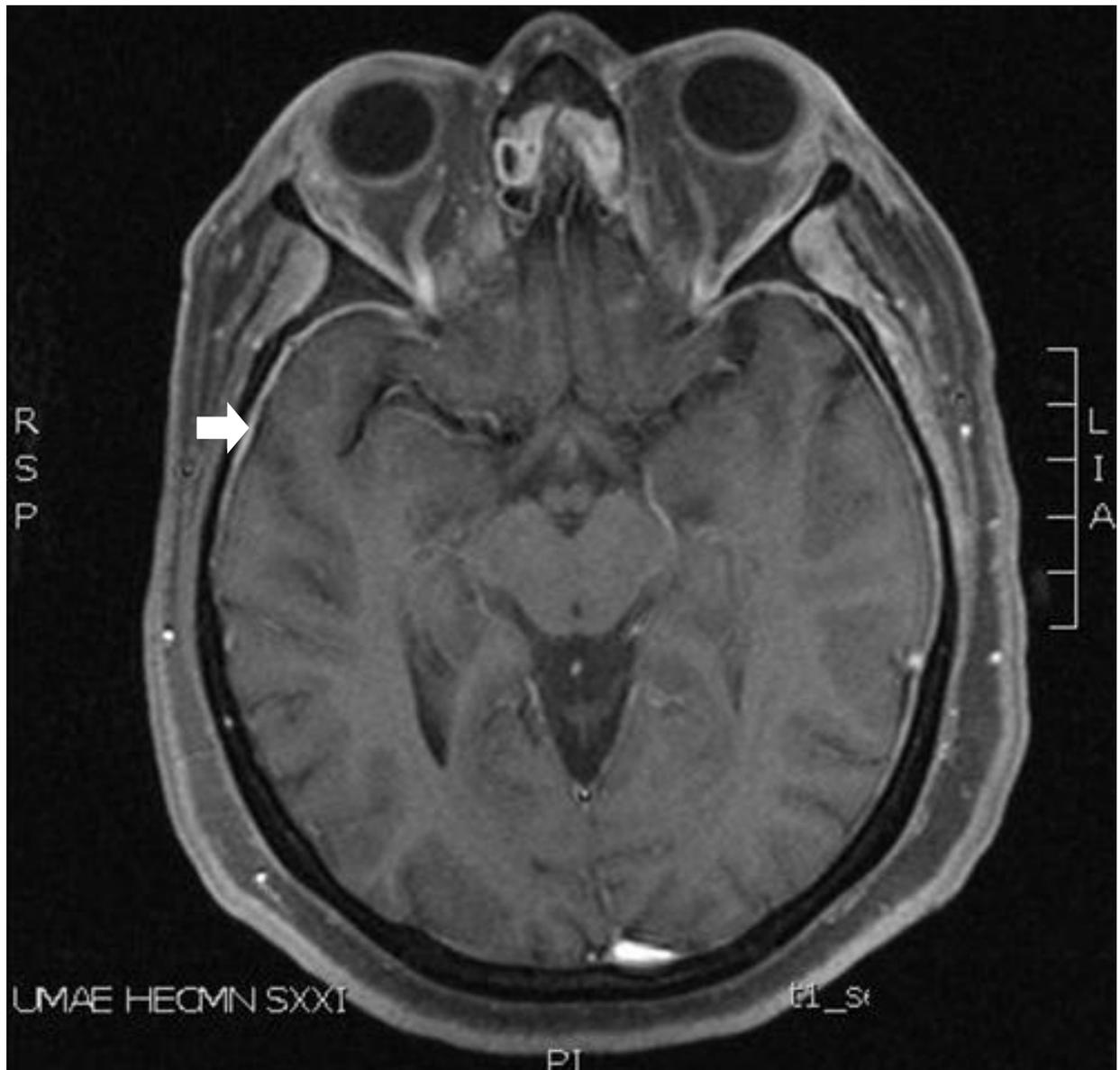


Figura 5. Resonancia magnetica de cráneo en corte axial con evidencia de engrosamiento meníngeo.

En pacientes con tuberculosis meníngeo mostraron pleocitosis mayor a 100 células/mm³, hipogluorraquia, hiperproteorraquia y cloruros elevados en LCR; sin encontrar diferencia significativa aun cuando se comparan en grupos distintos niños y adultos. (Cuadro 4, 5).

Cuadro 4. Estudio de líquido cefalorraquídeo de pacientes adultos con tuberculosis meníngeo positivos a *M. tuberculosis* por PCR

	PCR +	PCR -	p
n	15	9	-
<i>Líquido cefalorraquídeo:</i>			
Número de células	151.0 ± 103.1	9.0 ± 2.6	0.32 ⁺
Polimorfonucleares	24.9 ± 12.7	20.0 ± 20.0	0.44 ⁺
Mononucleares	26.9 ± 10.8	30.0 ± 30.0	0.59 ⁺
Glucosa	41.1 ± 5.6	53.6 ± 4.2	0.96 ⁺
Proteínas	161.6 ± 86.4	131.3 ± 29.3	0.80 ⁺
Cloruros	128.1 ± 6.1	98.7 ± 26.4	0.23 ⁺

Los datos son medias ± DE. ⁺Prueba de U Mann-Whitney.

Cuadro 5. Estudio de líquido cefalorraquídeo de pacientes niños con tuberculosis meníngea positivos a *M. tuberculosis* por PCR

	PCR +	PCR -	p
n	13	5	-
<i>Líquido cefalorraquídeo:</i>			
Número de células	122.3.0 ± 79.5	4.5± 1.5	0.59 ⁺
Polimorfonucleares	13.0 ± 9.2	13.5± 13.5	0.61 ⁺
Mononucleares	37.0 ± 16.0	31.5 ± 31.5	0.39 ⁺
Glucosa	54.6 ± 4.5	59.5 ± 5.5	0.68 ⁺
Proteínas	68.6 ± 15.1	94.3 ± 72.8	0.68 ⁺

Los datos son medias ± DE. ⁺Prueba de U Mann-Whitney.

Al comparar solo la PCR para el complejo *M. tuberculosis* con el estándar de oro (cultivo o baciloscopia positiva) en el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar, la sensibilidad fue 70%, la especificidad del 34%, el valor predictivo positivo fue de 13%, el valor predictivo negativo de 88%, con una razón de verosimilitud positiva de 35.

Considerando que el cultivo y BAAR no son un buen estándar de oro diagnóstico para la tuberculosis extrapulmonar por ser una enfermedad pauci – bacilar y teniendo en cuenta las limitaciones de la PCR para el complejo *M. tuberculosis*, se construye como estándar de oro: cuadro clínico compatible más cualquiera de las siguientes: PCR positiva, alteraciones radiológicas y/o respuesta al tratamiento y se comparó solo con el cultivo y baciloscopia positiva (cuadro 6), observando que la sensibilidad y valor predictivo negativo se mantienen iguales, mientras que la razón de verosimilitud positiva se incrementa a 39.

Cuadro 6. Sensibilidad, especificidad y razón de probabilidad para el desarrollo de PCR para el complejo *M. tuberculosis* en población mexicana.

Sensibilidad	70 %
Especificidad	31 %
Valor predictivo positivo	13 %
Valor predictivo negativo	88 %
Razón de verosimilitud positiva	39

DISCUSIÓN

En este estudio reportamos la frecuencia de tuberculosis extrapulmonar en Hospitales de Alta Especialidad del Distrito Federal, encontrando que el agente etiológico detectado fue el complejo *M. tuberculosis* en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos. En pacientes con VIH la frecuencia fue del 88%, lo que difiere a lo descrito en Estados Unidos por Kasperbauer et al. quien considera al complejo *M. avium* ser responsable de la micobacteriosis diseminada más frecuente en pacientes con infección por VIH².

La manifestación clínica más frecuentemente observada de tuberculosis extrapulmonar en nuestra población fue la meningitis tuberculosa, concordante a lo reportado por el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica y a los estudios del Hospital General de México, sin embargo, nosotros encontramos que la segunda forma de presentación más frecuente es la miliar que difiere a lo reportado por el HGM, así como no encontrar pacientes con tuberculosis renal, esto en relación al tipo de pacientes atendidos en hospitales de alta especialidad.

En este estudio se observó la comorbilidad como factor de riesgo similar a los reportado por Sharma et. al¹⁰.

En nuestros pacientes la presentación clínica fue similar a lo descrito ampliamente en la literatura; cuadros de instauración aguda hasta crónica en todas las formas de presentación, sin embargo encontramos un 21% de afección de nervios craneales en los pacientes con tuberculosis meníngea contra 60% de lo descrito por Kalita et. al³⁷; siendo estadísticamente más significativa en pacientes con PCR negativa para el complejo *M. tuberculosis*.

En los pacientes con tuberculosis meníngea, el líquido cefalorraquídeo mostró hipercelularidad, hipoglucorraquia e hiperproteorraquia, que concuerda con las características descritas en la literatura¹⁶.

En nuestro estudio las alteraciones radiológicas en pacientes con tuberculosis extrapulmonar en todas sus formas de presentación se observaron en el 36% de los casos, aunque en los casos de tuberculosis miliar estas corresponden al 29% de los pacientes, menor a lo descrito³⁵ donde estas alteraciones se presentan del 50 a 90%. Debemos considerar que los estudios de imagen son solo parte del abordaje para descartar otro tipo de patologías, pulmonares o extrapulmonares,

En tuberculosis son estudios complementarios para el diagnóstico de tuberculosis. La radiografía de tórax es útil para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en el 10% de los casos como lo reportado en la Indica por Toman³⁸.

En base a la NOM-006-SSA2-1993 sólo logramos definir 13% de casos confirmados en nuestra población, 5% en cultivos y 8% en baciloscopias; esto en relación a que la tuberculosis extrapulmonar tienen una menor carga bacilar; nuestros hallazgos concuerdan con los reportes en donde los cultivos son positivos en 8.4% en muestras no pulmonares y la baciloscopia para estas muestras tiene una sensibilidad de 30%³⁹.

En nuestro estudio, en los casos de tuberculosis meníngea el agente solo se aisló en el 5% de los pacientes, inferior a lo reportado por Karam et al.⁴⁰ que en una serie de 100 casos de meningitis

tuberculosa, la recuperación del microorganismo por cultivo de líquido cefalorraquídeo fue del 15% y 7% en tinción de auramina rodamina.

Hasta el momento no existe un estudio que sea 100% sensible, específico y rápido para establecer el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar. El aislamiento del complejo *M. tuberculosis* por cultivo y el resultado positivo en la baciloscopia son el estándar de oro para el diagnóstico aunado a un cuadro clínico compatible, aunque tengan una sensibilidad baja, 30% en el mejor de los casos, con el inconveniente del retraso en el diagnóstico por tiempo prolongado en el aislamiento y reporte del cultivo; así como la variabilidad interobservador en el análisis de las baciloscopias. Se han empleado diferentes herramientas de apoyo diagnóstico con la finalidad de no retrasar el inicio de tratamiento y con ello la mejoría en la morbilidad y sobrevida de estos pacientes. En el 2009 se publica por parte de la Secretaría de Salud una guía denominada Estándares para la Atención de la Tuberculosis en México⁴¹ en donde para la definición de caso confirmado se agrega a lo estipulado en la NOM-006-SSA2-1993 lesiones histopatológicas compatibles con tuberculosis, detección de genes de micobacterias por métodos de biología molecular (PCR), cuantificación de adenosin deaminasa (ADA), antecedente epidemiológico de convivencia con un caso bacilífero, reactor al PPD, con o sin antecedente de vacunación con BCG, respuesta favorable al tratamiento con soporte al diagnóstico con estudios de imagen (radiografía de tórax, ultrasonido, tomografía computarizada de cráneo, radiografías de columna y huesos largos, urografía excretora, ultrasonido o tomografía axial computarizada de abdomen).

Aplicando los criterios de la guía propuesta por la SSA en 2009 se observó un incremento del 30 al 70% al compararlo con la NOM de 1993 donde solo incluye el cuadro clínico compatible más un cultivo y/o baciloscopia positiva para *M. tuberculosis* como lo reportado en la literatura⁴¹. Lográndose un valor predictivo negativo de 88% y una razón de verosimilitud positiva de 39, es decir, que esta combinación es 39 veces más probable en un paciente con tuberculosis extrapulmonar que en un paciente sin tuberculosis. Lográndose llegar al diagnóstico de una forma más rápida, más sensible y oportuna.

Nuestro estudio está limitado por el tamaño de muestra para todas las formas de presentación clínica, ausencia de otros auxiliares en el diagnóstico (PPD, ADA) y el seguimiento a la evolución clínica de los pacientes; sin embargo, podemos concluir que cuando integramos al cuadro clínico los diferentes estudios complementarios para el diagnóstico, el inicio del tratamiento antituberculoso tiene un mayor sustento.

CONCLUSIONES

En nuestro medio el complejo *M. tuberculosis* fue el responsable de la tuberculosis extrapulmonar en adultos y niños con o sin inmunocompromiso. La PCR fue una herramienta diagnóstica que incrementó la eficacia en el diagnóstico de la enfermedad.

La guía propuesta en el 2009 es útil para los médicos especialistas para el diagnóstico de las formas extrapulmonares de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: report 2009.
2. Kasperbauer SH, Daley CL. Diagnosis and Treatment of Infections due to Mycobacterium avium Complex. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008; 29(5): 569-76.
3. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, et al. Incidence of Mycobacterium avium-intracellulare complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Infect Dis.* 1992; 165(6): 1082-5.
4. Jacobson MA, Hopewell PC, Yajko DM, et al. Natural history of disseminated Mycobacterium avium complex infection in AIDS. *J Infect Dis.* 1991; 164(5): 994-8.
5. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175(4): 367-416.
6. Marras TK, Daley CL. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med.* 2002; 23: 553-567.
7. Góngora-Biachi RA, Castro-Sansores CJ, González-Martínez P, et al. Infección por Mycobacterium avium en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en la Península de Yucatán. *Rev Biomed.* 1997; 8:139-147
8. Miguez-Burbano MJ, Shor-Posner G, Hadrigan S. Non-tuberculous mycobacteria in HIV-infected patients: geographic, behavioural, and immunological factors. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5(7): 394-5.
9. Tuberculosis en México. *Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.* 2008; 25: 1-3.
10. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, et al. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5: 415-30.
11. SSA. Guía Práctica para la Atención de la Tuberculosis en Niños, Niñas y Adolescentes. 2004. http://www.fepenoro.org/guia_pediatria.pdf
12. Hurtado JM, López I, Salas MR, et al. Vigilancia del laboratorio clínico ante la tuberculosis en pacientes diabéticos. *Bioquímica.* 2009; 29(1): 83.
13. Jacob JT, Mehta AK, Leonard MK. Acute Forms of Tuberculosis in Adults. *Am J Med.* 2009; 122, 12-17.
14. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary Tuberculosis: An Overview. *Am Fam Physician.* 2005; 72: 1761-8.

15. Purohit MR, Mustafa T, Sviland L. Detection of Mycobacterium tuberculosis by polymerase chain reaction with DNA eluted from aspirate smears of tuberculous lymphadenitis. *Diagn Mol Pathol*. 2008; 17(3): 174 – 178.
16. Vinnard C, Macgregor RR. Tuberculous Meningitis in HIV-Infected Individuals. *Current HIV/AIDS Reports*. 2009; 6: 139–145.
17. Marshali G, Blacklock JS, Cameron C, et al. Streptomycin treatment of tuberculous meningitis. *Lancet*. 1948; 1(6503): 582–96. 8WHO. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: report 2009.
18. Porcel JM. Tuberculous Pleural Effusion. *Lung*. 2009; 187: 263–270.
19. Donoghue H, Holton J. Intestinal tuberculosis. *Current Op Infect Dis*. 2009; 22: 490–496.
20. Barbagallo J, Tager P, Ingleton R, et al. Cutaneous Tuberculosis: Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3 (5).
21. Armelao F, Barbareschi M, De Pretis G. Tuberculous Lymphadenitis: An Uncommon Cause of Obstructive Jaundice. *Clin Gastroenterology And Hepatology*. 2006; 4: xxiv.
22. Prasad R, Buff DD, Rothman N. Tuberculosis of the Biliary Tract: A Rare Cause of Biliary Stricture. *Hospital Physician*. 2007: 29-32.
23. Karakousis PC, Moore RD, Chaisson RE. *Mycobacterium avium* complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4: 557–65.
24. Miguez-Burbano MJ, Shor-Posner G, Hadrigan S. Non-tuberculous mycobacteria in HIV-infected patients: geographic, behavioural, and immunological factors. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5: 394 – 395.
25. Horsburgh CR Jr. Mycobacterium avium complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1991; 324: 1332–1338.
26. Phillips P, Bonner S, Gataric N, et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIVinfected patients: spectrum of disease and long-term followup. *Infect Dis*. 2005; 41: 1483–1497.
27. Salvana EM, Cooper GS, Salata RA. Mycobacterium other than tuberculosis (MOTT) infection: an emerging disease in infliximab-treated patients. *J Infect*. 2007; 55: 484 – 487.
28. Olsen RJ, Cernoch PL, Land GA. Mycobacterial synovitis caused by slow-growing nonchromogenic species: eightencases and a review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2006; 130: 783 – 791.

29. Hellinger WC, Smilack JD, Greider JL Jr, et al. Localized soft-tissue infections with Mycobacterium avium/Mycobacterium intracellulare complex in immunocompetent patients: granulomatous tenosynovitis of the hand or wrist. *Clin Infect Dis*. 1995; 21: 65 – 69.
30. Maltezou HC, Spyridis P, Kafetzis DA. Nontuberculous mycobacterial lymphadenitis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18: 968 – 970.
31. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2004; 53(RR-15): 1–112.
32. Benson CA. Disease due to the Mycobacterium avium complex in patients with AIDS: epidemiology and clinical syndrome. *Clin Infect Dis*. 1994; 18(3): S218–S222.
33. Tuberculosis. Fauci AS, et al. En Harrison: Principles of Internal Medicine. Mac Graw Hill, 2008.
34. Adle-Biassette H, Huerre M, Breton G, et al. Non tuberculous mycobacterial diseases. *Ann Panthol*. 2003; 23(3): 216 – 35.
35. Laine C, Williams S, Sox HC. In the clinic: Tuberculosis. *Ann Intern Med*. 2009; 150: ITC6-1.
36. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2004; 53(RR-15): 1 – 112.
37. Toman-Kurt. “Tuberculosis, detección de casos, tratamiento y vigilancia” 2ª ed Organización Panamericana de la Salud, 2006
38. Salazar-Lezama, Miguel Ángel, et al., “Tuberculosis pulmonar” en Fernando Cano-Valle, Carlos Ibarra Pérez, José Morales Gómez, *Enfermedades Respiratorias: Temas selectos*, Madrid, Elsevier, 2006; 103-114.
39. Karam-Bechara, José, B.J., Raúl Sosa, et al., “Meningitis tuberculosa: Análisis de diez años en el Hospital Infantil de México ‘Dr. Federico Gómez’”. *Salud Pública de México*. 1991; 33(1):70-76
40. SSA. Estándares para la Atención de la Tuberculosis en México. 2009. www.cenave.gob.mx/tuberculosis.
41. Kalita J, Misra UK, Ranjan P. Predictors of long-term neurological sequelae of tuberculous meningitis: a multivariate analysis. *Eur J Neurol*. 2007;14(1):33-7.

ANEXOS

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México

D.F.

a

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:

Infección extrapulmonar por micobacterias tuberculosas y no tuberculosas en pacientes atendidos en hospitales de Alta Especialidad del Distrito Federal.

Registrado ante el Comité:

Estoy en conocimiento de cuáles son los objetivos y procedimientos del estudio ya que la Dra. María Guadalupe Gordillo Pérez me los ha informado en forma completa y clara. También me han descrito cuáles son los riesgos y beneficios derivados de mi participación en el estudio. En forma especial se me ha reiterado que los estudios necesarios para la investigación serán gratuitos y que en caso de que yo no aceptara participar podré continuar mi atención médica en el Instituto sin ningún perjuicio.

Tuve la oportunidad de formular las preguntas relacionadas con todos los aspectos del estudio, y ellas quedaron resueltas a mi satisfacción. He recibido una copia de la hoja informativa, y sé que si posteriormente surgieran nuevas dudas o inquietudes podré dirigirme a la Dra. María Guadalupe Gordillo Pérez o al Dr. Alejandro Herrera Landero, co-investigador, comunicándome a las extensiones 22407 o 21544 del conmutador 5627-6900.

Entiendo que los datos que se obtengan en la investigación serán confidenciales y que mi identidad no será revelada. Sin embargo, dichos datos podrán ser de mi conocimiento y revisados por otros individuos involucrados en mi atención, o por otras autoridades institucionales. Acepto que no procuraré limitar el uso al cual se destinan los resultados del estudio, incluyendo el de publicaciones científicas.

Firma del paciente

Nombre, firma y matrícula del investigador responsable

Nombre y firma del testigo 1

Nombre y firma del testigo 2

ANEXO 2. HOJAS DE RECOLECCION DE DATOS



**UNIDAD DE INVESTIGACION MÉDICA EN ENFERMEDADES
INFECCIOSAS Y PARASITARIAS, HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SXXI**
**REPORTE DE CASO CON SOSPECHA DE ENFERMEDAD EXTRAPULMONAR POR
MICOBACTERIAS DEL COMPLEJO *Mycobacterium tuberculosis* Y DEL COMPLEJO
Mycobacterium avium.**

FOLIO:

FECHA:

NOMBRE: _____ EDAD: _____

SEXO: M (1) F (2) OCUPACION: _____

AFILIACIÓN: _____

DOMICILIO: _____

TEL: (_) _____ CIUDAD: _____ ESTADO: _____

DIAGNOSTICO PRESUNTIVO _____

1. - Antecedentes.

a) ¿Cuántas personas viven normalmente en la vivienda contando a niños pequeños y ancianos?

No. de personas: _____

b) ¿Cuántos cuartos usan para dormir sin contar pasillos?

No. de cuartos: _____

c) ¿Alguna persona fuma dentro de la vivienda? SI: _____ NO: _____

d) Tabaquismo: SI: _____ NO: _____

Índice tabaquico: _____ cig/año

e) ¿Padece alguna de las siguientes enfermedades:

- Diabetes SI: _____ NO: _____

- Hipertensión: SI: _____ NO: _____

- Enfermedad tiroidea: SI: _____ NO: _____

¿Cuál? _____ Tratamiento: _____

-Infección por VIH o SIDA: SI: _____ NO: _____

-Carga viral SI: _____ NO: _____

-Leucemia, linfoma o mieloma: SI: _____ NO: _____

-Insuficiencia renal: SI: _____ Estadio _____ NO: _____

-Tuberculosis: SI: _____ Donde: _____ NO: _____

¿Hace cuanto tiempo le hicieron este diagnóstico? _____

¿Ha estado bajo tratamiento para tuberculosis SI: _____ Tiempo: _____ NO: _____

Cuando: _____ Medicamento: _____

f) Ha recibido o recibe tratamiento inmunosupresor: SI: _____ NO: _____

Cual (es): _____

Tiempo de administración: _____

2. - Dermatológico.

- a) ¿Tiene lesiones en piel?
SI: _____ NO: _____
- b) ¿Tuvo lesiones en piel?
SI: _____ NO: _____
- c) Tipo de lesión.
Macular: (m) Papular: (p) Otras (o)
Especifique: _____
- d) Forma anular:
SI: _____ NO: _____
- e) Número de lesiones. _____
- f) Lesiones. A) aisladas. B) Confluente.
Miden: _____ Localización: _____ cara
(1) tronco (2) Extremidades sup
(3) Extremidades inf. (4) Axilas. (5) Nuca.

La lesión reaparece: SI: _____ NO: _____

Cuántas ocasiones: _____

Borde de la lesión. Regular. Irregular
Desconoce.

Coloración del borde. Rojo.
Pálido. Desconoce.

Coloración del centro. Violáceo.
Rojo. Rosa.
Desconoce.

La lesión se transformó.
SI: _____ NO: _____

A: Papula. Placa.
Piel adelgazada.

3. - Pulmonares.

- a) Tiene tos mayor a 3 semanas: SI: _____ NO: _____
- b) Tuvo tos mayor a 3 semanas: SI: _____ NO: _____
- c) Dificultad para respirar: SÍ: _____ NO: _____
- d) Derrame pleural: SÍ: _____ NO: _____

4. Otros.

- g) Tiene fiebre sin causa aparente SI: _____ NO: _____
- h) Tuvo fiebre sin causa aparente SI: _____ NO: _____
- i) Curso con adenomegalias: SÍ _____ NO _____
- j) Curso con visceromegalias: SÍ _____ ¿cuál? _____ NO _____
- k) Vacuna BCG SI _____ NO _____
- l) COMBE positivo SI _____ NO _____
- m) Curso con mareo: SI _____ NO _____
- n) Curso con acúfenos: SI _____ NO _____
- o) Curso con alteraciones auditivas: SI _____ NO _____ Cuáles _____
- p) Tuvo varicela: SI _____ NO _____
- q) Lesiones mucocutáneas: SÍ _____ NO _____
- r) Herpes Zoster: SÍ _____ NO _____

En que sitio: Cara Tórax Abdomen Extremidades

- s) Requirió hospitalización en eventos previos. SI: ____ NO: ____ Tiempo: _____
- t) Ha tenido exposición súbita al frío previo al inicio de su cuadro: SÍ ____ NO ____
- u) Ha cursado con estrés previo al inicio de su cuadro: SÍ ____ NO ____
- v) Ha cursado con otitis previo al inicio de su cuadro: SÍ ____ NO ____

4.- Sistema nervioso.

- a) Tuvo manifestaciones de sistema nervioso. SI: ____ NO: ____ Cuáles: _____
- b) Tiene manifestaciones de sistema nervioso. SI: ____ NO: ____ Cuáles: _____

c) Síndrome meníngeo. (Rigidez de nuca, Kerning, Brudzinsky). SI: ____ NO: ____

d) Cefalea. SI: ____ NO: ____

e) Vómito: SI () NO ()

f) Hipertensión endocraneana SI () NO ()

g) Crisis convulsivas: SI _ Parciales () Generalizadas () Mioclónicas () Tónico-clónicas () NO _
EEG: Si: ____ No: ____ Resultado: _____

h) De acuerdo a la Escala de Fuerza Muscular 0 a V ¿En qué número está?
I II III IV V

I: Nula II: disminución de fuerza y tono. III: Disminución en contra de gravedad. IV: Fuerza disminuida a fuerza opuesta no contra gravedad. V: Normal.

i) Alteración. Simétrica. Asimétrica

j) Debilidad predominante:

Distal _____ Proximal _____ Global _____ Mixta _____

k) Sensibilidad. _____ Normal. (1) Disminuida. (2) Aumentada. (3)

Localización. _____

l) AFECCIÓN A ALGÚN PAR CRANEAL. SI: ____ NO: ____

I par II par III par IV par V par VI par VII par VIII par IX par
X par XI par XII par

Tiene parálisis facial. SI: ____ NO: ____

Unilateral. Bilateral. Zona afectada. Comisura labial. Hemicara.
Derecho Izq.

Tiempo de evolución. _____

Se realizó fondo de ojo: SÍ ____ NO ____

Hallazgos del fondo de ojo: _____

Agudeza visual disminuída SI () NO ()
Papiledema SI () NO ()
Atrofia óptica SI () NO ()
Diplopia SI () NO ()
Disminución de la audición SI () NO ()
Marcha atáxica SI () NO ()

Disimetría o temblor de intención SI () NO ()
Vértigo SI () NO ()
Trastornos de la conducta SI () NO ()
Episodios psicóticos SI () NO ()
Vesículas dolorosas: SI: _____ NO _____

En que sitio: Cara Tórax abdomen Extremidades

5. - Estudios de laboratorio.

Resultados.

PPD SI: _____ NO: _____ Positivo: _____ Negativo: _____

VDRL SI: _____ NO: _____ Positivo: _____ Negativo: _____

BHC Sí: _____ NO: _____

Resultado.- Hb: _____ Hto: _____ VCM: _____ HCM: _____ Leucocitos _____

Segmentados _____% Linfocitos _____% Monocitos _____% Eosinófilos _____% Basófilos _____%

Plaquetas _____

Química Sanguínea:

Glucosa: SI ___ R=_____ NO ___ Urea: SI ___ R=_____ NO ___ Creatinina: SI ___ R=_____ NO ___

Albumina: SI ___ R=_____ NO _____ Relación Albumina/Globulina _____

Deshidrogenada Láctica (DHL) SI ___ R=_____ NO ___ Fosfatasa Alcalina: SI ___ R=_____ NO: _____

Pruebas Funcionales Hepáticas: BT: SI ___ R=_____ NO: ___ BD: SI ___ R=_____ NO: ___ BI: SI ___ R=_____ NO: ___

TGO SI ___ R=_____ NO: ___ TGP: SI ___ R=_____ NO: ___ GGT: SI ___ R=_____ NO: _____

Factor reumatoide.SI: _____ NO: _____ Positivo: _____ Negativo: _____

Acs antinucleares. SI: _____ NO: _____ Positivo: _____ Negativo: _____

IgG SI: _____ NO: _____ Positivo: _____ Negativo: _____

IgM. SI: _____ NO: _____ Positivo: _____ Negativo: _____

IgE. SI: _____ NO: _____ Positivo: _____ Negativo: _____

Carga viral para VIH: SI: _____ R: _____ NO: _____

¿Se tomó LCR? SÍ _____ NO _____

Número de células _____% Leucocitos: PMN _____ MN _____ Glucosa _____ mg/dl
Proteínas _____ mg/dl. Cloruros _____ mg/dl

Tinción de Gram _____ Tinta China (hongos) _____ BAAR _____

BAAR en otros líquidos corporales: Si: ___ Cuál: _____ No: ___

Se sugiere solicitar T3 y T4. En caso de parálisis facial y sospecha de enfermedad tiroidea

T3 _____ T4 _____ TSH _____

6. Estudios Radiológicos o Gabinete:

Rx Tórax Si: _____ NO: _____

Reporte: _____

Rx Senos paranasales: Si: _____ NO: _____

TAC: Si: _____ NO: _____ Tipo de lesión en TAC: Hipodensa () isodensa () Hiperdensa ()

¿Cuántas lesiones? _____ miden: _____ cm

Localización: Parenquimatosa () Subaracnoidea () Intraventricular ()

La lesión es: Unilateral () bilateral ()

¿La lesión tiene reforzamiento con el medio de contraste? SI () NO ()

¿Aparecieron nuevas lesiones? SI () NO ()

¿Cuántas ocasiones? _____

¿La lesión se transformó? SI () NO ()

Resonancia Magnética: Si _____ NO: _____ Reporte: _____

Electromiografía: Si: _____ NO: _____ Reporte: _____

Biopsia de Nervio: Si: _____ NO: _____ Reporte: _____

Medicamentos dosis y tiempo de administración _____

MÉDICO: _____ TEL _____ FAX _____

DOMICILIO: _____ CD _____

UNIDAD MEDICA IMSS SSA ISSSTE OTRA _____

En caso de cualquier duda comunicarse con: Dra. María Guadalupe Gordillo Pérez ó Dra. Nora Isela Rios Sarabia, Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, H. Pediatría o Dr. Alejandro Herrera Landero, H. Especialidades. CMN SXXI, IMSS, Mexico D.F.

Tel 01 (55)56 27 69 00 ext. 22407. Fax 01 (55) 56 27- 69 49.

MGGP/mggp

ANEXO 3. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2009							2010								
J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S
Elaboración de protocolo															
Captación y registro de pacientes															
								Registro de datos							
										Análisis de datos					
										Redacción de tesis					
													Entrega de tesis		
														Publicación	