

11262



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
ASOCIACION PARA EVITAR LA CEGUERA EN MEXICO
'HOSPITAL LUIS SANCHEZ BULNES', I.A.P.
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
'SALVADOR ZUBIRAN'

ASOCIACION ENTRE EL DIAGNOSTICO PRESUNTIVO DE
TUBERCULOSIS OCULAR Y LA PRESENCIA DE ADN DE
Mycobacterium tuberculosis EN ACUOSO Y VITREO,
DETECTADO POR EL METODO DE REACCION DE LA
POLIMERASA EN CADENA EN PACIENTES CON UVEITIS.

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS MEDICAS

P R E S E N T A :

DRA. MA. ISABEL GABRIELA ORTEGA LARROCEA



TUTORES: DR. JOSE SIFUENTES OSORNIO
M.C. J. MIRIAM BOBADILLA DEL VALLE
DR. L. ALFREDO PONCE DE LEON G.
DRA. LOURDES ARELLANES GARCIA
DR. FRANCISCO CARDENAS VELAZQUEZ

MEXICO, D.F

MAYO 2000

282/110



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.

Para Iñaki, Iker y Toño

Esta tesis fue realizada en la Clínica de Enfermedades Inflamatorias Oculares de la Asociación para evitar la Ceguera en México Hospital "Luis Sánchez Bulnes" y el laboratorio de Microbiología del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubiran", financiado parcialmente con fondos del proyecto de CONACYT 64987M y 626264M y a través de la beca de CONACYT número115744/116668

RESUMEN

La tuberculosis ocular, infección con gran morbilidad, es de difícil diagnóstico por lo inaccesible del tejido ocular para el cultivo. La biología molecular permite detectar el ADN de *M. tuberculosis* en muestras pequeñas de tejido por lo que tiene gran aplicación en el diagnóstico de infecciones intraoculares. **Objetivo:** Determinar si la RPC (reacción de polimerasa en cadena) es un método útil para la detección de ADN de *M. tuberculosis* en acuoso y vítreo de pacientes con uveítis con sospecha de tuberculosis. **Métodos:** Se estudiaron 22 casos de pacientes con sospecha de uveítis asociada a tuberculosis y 38 pacientes control con diagnóstico de uveítis no tuberculosa. En ambos grupos se tomó biopsia de acuoso y vítreo para detectar ADN de *M. tuberculosis* por RPC anidada (RPCA) de la secuencia de inserción IS6110. Se realizó cultivo de las biopsias oculares con el método radiométrico. Se mejoró la especificidad de los RPCA positivos mediante hibridación tipo "southern blot." Todos los pacientes con sospecha de tuberculosis recibieron tratamiento específico. **Resultados:** 16 (72.7%) casos mostraron resultados positivos de RPCA y 3 (7.9%) en los controles ($p=0.022$). Ninguna muestra tuvo cultivo positivo. Todas las muestras positivas con RPCA presentaron señal con la hibridación. De los 22 casos tratados, 17 (77%) respondieron favorablemente con antituberculosos y esteroides. **Conclusiones:** el resultado positivo de la RPCA se asoció a las uveítis con diagnóstico presuntivo de tuberculosis, por lo que es una herramienta útil en el diagnóstico de la uveítis tuberculosa.

ABSTRACT

Ocular tuberculosis is a lethal infection rarely diagnosed because tissue culture is hard to obtain. DNA amplification methods allow the detection of DNA in small amounts of tissue for an easier diagnosis of infectious diseases. **Objective:** to determine if the polymerase chain reaction (PCR) is useful technique for detection of *M. tb*, in patients with uveitis suspected to be associated with tuberculosis. **Methods:** 22 cases of suspected tb uveitis and 38 controls with non-tuberculosis uveitis were studied. Aqueous and vitreous biopsies were taken for culture in BACTEC and for nested PCR (NPCR) (region IS6110). We verified the amplification results by "southern blot" hybridization. All cases received antituberculous medication. **Results:** In 16 of the cases (72.7%) the NPCR was positive, while only 3 of the controls (8.8%) p=0.022. All cultures were negative. Southern blot confirmed all NPCR positive results. Of the 22 cases, 17 (77%) improved with antituberculous and anti-inflammatory treatment. **Conclusions.** A positive result of NPCR in ocular fluids was associated to patients with presumed ocular tuberculosis then this method may be a useful test for the diagnosis of intraocular tuberculosis.

INTRODUCCION

La Organización Mundial de la Salud ha estimado que la incidencia de tuberculosis es de 10 a 20 por cada 100 mil habitantes en países desarrollados y de 85 por 100 mil en países en vías de desarrollo. En México, el número de casos de tuberculosis hasta diciembre de 1999 fue de 18.9 casos por 100 mil habitantes. Este problema de salud pública se ha visto incrementado por la epidemia de pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH+), en los cuales la tuberculosis es una causa importante de mortalidad. En esta población la micobacteremia y la tuberculosis extrapulmonar son mucho más comunes a medida que se incrementa el nivel de inmunosupresión. ^{1,2}

Aproximadamente, 5% de los individuos infectados por *Mycobacterium tuberculosis* desarrollan la enfermedad 1 a 2 años después de la infección, y otro 5% adicional lo hará en algún momento de su vida, con manifestaciones en cualquier tejido, incluyendo meninges, globo ocular y órbita ³

El diagnóstico de tuberculosis ocular con comprobación histopatológica y microbiológica se limita a aquellos ojos que son eviscerados o enucleados por dolor o perforación, es decir después de un proceso inflamatorio crónico con múltiples complicaciones, situación que está lejos de ser la ideal. En los demás pacientes con sospecha de tuberculosis ocular, el diagnóstico es de presunción y se apoya en la reacción de PPD, la presencia de datos de tuberculosis extraocular y la resolución del proceso inflamatorio con drogas antituberculosas y esteroides. ³⁻⁶

La biopsia de tejido o líquido intraocular es común en la actualidad debido al progreso en las técnicas de microcirugía ocular sin embargo, los métodos de cultivo convencionales detectan *M. tuberculosis* en vítreo y acuoso excepcionalmente, por lo que su uso ha sido limitado. Por ello, se ha optado por métodos alternos como, técnicas de biología molecular, las cuales han permitido la identificación del ADN de *M. tuberculosis*. Entre estos métodos está la amplificación de ADN de *M. tuberculosis* por

la reacción de polimerasa en cadena (RPC) en muestras clínicas, tales como el acuoso y el líquido cefalorraquídeo.⁷⁻¹³

Con la finalidad de establecer el diagnóstico en etapas tempranas, cuando el ojo infectado puede ser preservado estructural y funcionalmente, diseñamos este estudio para detectar ADN de *M. tuberculosis* mediante el método de RPC en acuoso y vítreo de pacientes con sospecha de uveítis tuberculosa.

ANTECEDENTES

La tuberculosis ocular como causa de uveítis (inflamación intraocular) fue descrita por primera vez por von Michel en 1893, quien identificó *M. tuberculosis* en los tejidos oculares inflamados.³ La prevalencia de uveítis por tuberculosis ha sido motivo de controversia, en 1900 se consideraba que de 5 a 10% de los casos de uveítis eran secundarios a tuberculosis. En 1940, la tuberculosis era la causa de 80% de las uveítis, en décadas posteriores, su prevalencia había disminuído de manera importante a 4%.³⁻⁵

La tuberculosis intraocular y orbitaria se han considerado secundarias a diseminación de un foco extraocular, a diferencia de la tuberculosis ocular de córnea y conjuntiva en las cuales el mecanismo de contagio es directo.³⁻⁵ Desde 1900 a la fecha, se han hecho 49 reportes de tuberculosis ocular confirmadas con histopatología ocular y/o extraocular. El diagnóstico se hizo en 27 ojos por histopatología del tejido de evisceración o enucleación del globo ocular.³⁻⁵ De 1980 a 1999, se han reportado 9 casos de tuberculosis ocular diagnosticados por biopsia ocular (esclera, retina, órbita, acuoso y vítreo), es decir en ojos con posibilidad de ser preservados.^{7,14-20} Ocho casos mas con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, hepática, ganglionar y miliar, los cuales presentaban uveítis simultáneamente y mejoraron con tratamiento antituberculoso.^{5,21,22} En la población infectada por VIH, de 1986 a la fecha, se han reportado algunos casos de tuberculosis ocular, en ojos eviscerados o de autopsia en pacientes con tuberculosis pulmonar, miliar y cerebral.²³⁻²⁷ En 1994, Kotake⁷

la reacción de polimerasa en cadena (RPC) en muestras clínicas, tales como el acuoso y el líquido cefalorraquídeo.⁷⁻¹³

Con la finalidad de establecer el diagnóstico en etapas tempranas, cuando el ojo infectado puede ser preservado estructural y funcionalmente, diseñamos este estudio para detectar ADN de *M. tuberculosis* mediante el método de RPC en acuoso y vítreo de pacientes con sospecha de uveítis tuberculosa.

ANTECEDENTES

La tuberculosis ocular como causa de uveítis (inflamación intraocular) fue descrita por primera vez por von Michel en 1893, quien identificó *M. tuberculosis* en los tejidos oculares inflamados.³ La prevalencia de uveítis por tuberculosis ha sido motivo de controversia, en 1900 se consideraba que de 5 a 10% de los casos de uveítis eran secundarios a tuberculosis. En 1940, la tuberculosis era la causa de 80% de las uveítis; en décadas posteriores, su prevalencia había disminuido de manera importante a 4%.³⁻⁵

La tuberculosis intraocular y orbitaria se han considerado secundarias a diseminación de un foco extraocular, a diferencia de la tuberculosis ocular de córnea y conjuntiva en las cuales el mecanismo de contagio es directo.³⁻⁵ Desde 1900 a la fecha, se han hecho 49 reportes de tuberculosis ocular confirmadas con histopatología ocular y/o extraocular. El diagnóstico se hizo en 27 ojos por histopatología del tejido de evisceración o enucleación del globo ocular.³⁻⁵ De 1980 a 1999, se han reportado 9 casos de tuberculosis ocular diagnosticados por biopsia ocular (esclera, retina, órbita, acuoso y vítreo), es decir en ojos con posibilidad de ser preservados.^{7,14-20} Ocho casos más con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, hepática, ganglionar y miliar, los cuales presentaban uveítis simultáneamente y mejoraron con tratamiento antituberculoso.^{5,21,22} En la población infectada por VIH, de 1986 a la fecha, se han reportado algunos casos de tuberculosis ocular; en ojos eviscerados o de autopsia en pacientes con tuberculosis pulmonar, miliar y cerebral.²³⁻²⁷ En 1994, Kotake⁷

describió un paciente con diagnóstico de tuberculosis ganglionar confirmada por histopatología y Ziehl Nelsen (ZN+), y en el ojo que presentaba uveítis encontró ADN de *M.tuberculosis* por la técnica de RPC. En 1997, reportamos una paciente VIH + con tuberculosis pulmonar activa y corioretinitis, en quien la RPC fue positiva en acuoso y curó de las lesiones con tratamiento antituberculoso supervisado.²⁸ En 1998 Gupta et al, en la India, realizaron un estudio de casos (pacientes con uveítis con y sin sospecha de tuberculosis) y controles (pacientes sanos sometidos a cirugía de catarata). De un total de 30 muestras de los casos, 10 tuvieron RPC positivas para *M.tuberculosis* por RPC. A estos pacientes se les administró tratamiento antituberculoso, con resolución de la inflamación intraocular durante 18 meses de seguimiento, los otros pacientes no aceptaron el tratamiento antifímico y solo se les administró tratamiento con esteroides. Estos pacientes presentaron recurrencias por lo que los autores sugieren que en los casos con RPC positiva para tuberculosis la administración de tratamiento antituberculoso lleva a los pacientes a una resolución de la inflamación y eliminación de las recurrencias debido a la eliminación de *M.tuberculosis* de los tejidos intraoculares. Todas las muestras de acuoso de los controles tuvieron RPC negativas.¹² En 1999, Bowyer reportó el estudio histopatológico de un granuloma con necrosis central, negativa para tinciones de ZN y RPC positiva para ADN de *M.tuberculosis*.²⁹

La técnica de RPC requiere la desnaturalización del ADN problema en el tejido biopsiado, lo cual permite su división en dos cadenas que se ponen en contacto con una secuencia conocida de nucleótidos (en este caso de *M. tuberculosis*) para que se unan al ADN problema. La enzima taq-polimerasa cataliza la amplificación de los fragmentos de ADN y genera una cantidad suficiente para que pueda ser detectada en un gel de electroforesis teñido con bromuro de etidio. Se han probado diferentes secuencias para la búsqueda de *M tuberculosis* en diferentes muestras, la secuencia de inserción IS6110 de *M.tuberculosis* es la mas utilizada a nivel mundial.³⁰⁻³² La técnica anidada (RPCA) ha demostrado ser mas sensible y específica porque consiste

en dos reacciones que amplifican primero una región con dos oligos y luego esta región amplificada se utiliza como blanco para una nueva amplificación con 2 oligos que se encuentran dentro de la región amplificada en la primera reacción.³³ La región IS6110 ha sido universalmente aceptada debido a que identifica a *M.tuberculosis*. Sin embargo, algunos autores señalan la necesidad de cuando menos 300 bacilos en la muestra para amplificar ADN, a diferencia de la técnica anidada en donde se puede detectar desde un solo bacilo.¹¹ Estudios en expectoración reportan una sensibilidad de la RPC del 92.8% y especificidad del 99%.³⁴ Otro estudio en donde se aplica esta técnica para esputo, líquido broncoalveolar, líquido cerebroespinal, líquido pleural, aspirado gástrico y pus reporta una sensibilidad del 100% con especificidad del 95% para esputo, 88% para lavado broncoalveolar y líquido pleural y de 85% para el resto de las muestras.³⁵ Therese reporta una sensibilidad y especificidad de 100% para muestras como esputo, lavado bronquial, pus, orina, muestras oculares, jugo gástrico y aspirados.¹¹

JUSTIFICACION

Aún cuando la frecuencia de tuberculosis como causa de uveítis aparentemente no es mayor del 10%, sus efectos son devastadores para el globo ocular, y a diferencia de otras uveítis que responden favorablemente a la terapia con esteroides, la uveítis tuberculosa requiere tratamiento específico. En la actualidad, el diagnóstico de uveítis tuberculosa, en etapas tempranas, es presuntivo debido a que el cultivo convencional de biopsias por aspiración intraocular pocas veces da resultados positivos. Por otra parte, la biopsia de tejido intraocular para estudio histopatológico, es técnicamente difícil y potencialmente peligrosa para la integridad del globo ocular. Por ello, los métodos alternativos de diagnóstico como la RPCA han permitido en forma rápida y temprana detectar el ADN de *M.tuberculosis* en líquidos intraoculares biopsiados. Con el diagnóstico adecuado, el médico podrá dar tratamiento específico y, como

consecuencia, disminuir las secuelas producidas por la infección ocular por *M.tuberculosis*.

HIPOTESIS

Con la técnica de RPCA es posible detectar el ADN de *M.tuberculosis* en biopsias de líquidos intraoculares de pacientes con diagnóstico presuntivo de tuberculosis ocular en por lo menos 40% de los casos.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si la RPCA es un método útil para la detección de ADN de *M.tuberculosis* en biopsias de líquidos intraoculares de pacientes con uveítis con sospecha de ser de origen tuberculoso.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar si es posible aislar *M. tuberculosis* en muestras de acuoso-vítreo en pacientes con diagnóstico presuntivo de tuberculosis ocular
2. Asociar los resultados de la RPCA con los resultados del cultivo
3. Asociar los resultados de la RPCA con el cuadro clínico y la respuesta a tratamiento

MATERIAL Y METODOS

Diseño: estudio de casos y controles; descriptivo, transversal, prolectivo y comparativo

Período del estudio. 1 de marzo de 1997 al 31 de julio de 1999.

Población o Universo: pacientes de la Clínica de Enfermedades Inflammatorias Oculares del Hospital de la Asociación para evitar la Ceguera en México (APEC) y del Instituto Nacional de la Nutrición, Salvador Zubirán (INNSZ).

Criterios de inclusión: Pacientes de ambos sexos, de cualquier edad, con uveítis posterior o panuveítis, uni o bilateral, activa, que hayan aceptado y firmado la carta de consentimiento. Los pacientes que habían recibido tratamiento antituberculoso por la

consecuencia, disminuir las secuelas producidas por la infección ocular por *M.tuberculosis*.

HIPOTESIS

Con la técnica de RPCA es posible detectar el ADN de *M.tuberculosis* en biopsias de líquidos intraoculares de pacientes con diagnóstico presuntivo de tuberculosis ocular en por lo menos 40% de los casos.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si la RPCA es un método útil para la detección de ADN de *M.tuberculosis* en biopsias de líquidos intraoculares de pacientes con uveítis con sospecha de ser de origen tuberculoso.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1 Determinar si es posible aislar *M. tuberculosis* en muestras de acuoso-vitreo en pacientes con diagnóstico presuntivo de tuberculosis ocular
- 2 Asociar los resultados de la RPCA con los resultados del cultivo
- 3 Asociar los resultados de la RPCA con el cuadro clínico y la respuesta a tratamiento

MATERIAL Y METODOS

Diseño: estudio de casos y controles; descriptivo, transversal, prolectivo y comparativo

Periodo del estudio: 1 de marzo de 1997 al 31 de julio de 1999.

Población o Universo: pacientes de la Clínica de Enfermedades Inflammatorias Oculares del Hospital de la Asociación para evitar la Ceguera en México (APEC) y del Instituto Nacional de la Nutrición, Salvador Zubirán (INNSZ).

Criterios de inclusión: Pacientes de ambos sexos, de cualquier edad, con uveítis posterior o panuveítis, uni o bilateral, activa, que hayan aceptado y firmado la carta de consentimiento. Los pacientes que habían recibido tratamiento antituberculoso por la

consecuencia, disminuir las secuelas producidas por la infección ocular por *M.tuberculosis*.

HIPOTESIS

Con la técnica de RPCA es posible detectar el ADN de *M.tuberculosis* en biopsias de líquidos intraoculares de pacientes con diagnóstico presuntivo de tuberculosis ocular en por lo menos 40% de los casos.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si la RPCA es un método útil para la detección de ADN de *M.tuberculosis* en biopsias de líquidos intraoculares de pacientes con uveítis con sospecha de ser de origen tuberculoso.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1 Determinar si es posible aislar *M. tuberculosis* en muestras de acuoso-vitreo en pacientes con diagnóstico presuntivo de tuberculosis ocular
- 2 Asociar los resultados de la RPCA con los resultados del cultivo
- 3 Asociar los resultados de la RPCA con el cuadro clínico y la respuesta a tratamiento

MATERIAL Y METODOS

Diseño: estudio de casos y controles; descriptivo, transversal, prolectivo y comparativo

Periodo del estudio: 1 de marzo de 1997 al 31 de julio de 1999

Población o Universo: pacientes de la Clínica de Enfermedades Inflammatorias Oculares del Hospital de la Asociación para evitar la Ceguera en México (APEC) y del Instituto Nacional de la Nutrición, Salvador Zubirán (INNSZ).

Criterios de inclusión: Pacientes de ambos sexos, de cualquier edad, con uveítis posterior o panuveítis, uni o bilateral, activa, que hayan aceptado y firmado la carta de consentimiento. Los pacientes que habían recibido tratamiento antituberculoso por la

uveítis, se incluyeron si este había sido menor de 30 días antes de la toma de la biopsia ocular.

Criterios de exclusión: Los pacientes que no aceptaron el procedimiento quirúrgico o que no completaron los estudios solicitados.

Criterios de eliminación: Los pacientes cuyas muestras fueron insuficientes para ser analizadas y que no pudieron tomarse nuevamente, o bien que se contaminaron durante los procedimientos

Los pacientes incluidos se integraron en dos grupos:

Casos

Pacientes con uveítis y:

A. Tuberculosis comprobada por una de las siguientes tres condiciones:

1. Biopsia de coroides y/o retina con cultivo positivo
2. Tuberculosis extraocular con cultivo positivo
3. Tuberculosis extraocular con biopsia positiva y Ziehl-Neelsen (ZN) positivo

B. Tuberculosis probable por alguna de las dos condiciones:

1. Tuberculosis extraocular con biopsia positiva ZN negativo y sin cultivo
2. Granuloma único o múltiples en coroides y cuerpo ciliar observados clínicamente y/o con ultrasonido
3. Pacientes que hubieran sido diagnosticados (>18 meses) con tuberculosis extraocular con un cultivo positivo que hubieran o no recibido tratamiento.

C. Tuberculosis posible con por lo menos una de las siguientes condiciones:

1. Radiografía de tórax activa o con lesiones sugerentes de tuberculosis inactiva con ZN y cultivos negativos en esputo
2. PPD +
3. Alteraciones en el sedimento urinario como leucocituria y eritrocituria con cultivo negativo
4. Antecedente de respuesta a tratamiento antifímico con esquema doble por lo menos durante 6 meses

Controles

Pacientes con diagnóstico de uveítis que requirieran procedimientos quirúrgicos como parte de su tratamiento, sin evidencia clínica de tuberculosis.

Definiciones operacionales:

Uveítis posteriores: inflamación intraocular del segmento posterior del globo ocular

Panuveítis: inflamación intraocular de segmento anterior y posterior simultáneamente

PPD +: >10mm de induración en pacientes inmunocompetentes con SUI leído a las 48 horas, y > 5mm de induración en pacientes VIH+.

Rx tórax +: cambios sugerentes de tuberculosis activa, como infiltrados alveolares con tendencia a consolidar, áreas con infiltrados fibronodulares, y/o cavernas en los segmentos apicales y posteriores del lóbulo superior, o en los segmentos superiores del lóbulo inferior

Exámen General de Orina (EGO)+: sedimento anormal por piuria: > 10 leucocitos por campo o hematuria:>10 eritrocitos por campo, sin otro factor predisponente y con cultivo bacteriano negativo.

Definición de Variables:

Dependientes: uveítis posteriores y panuveítis presuntivas de ser de origen tuberculoso

Independientes: resultado de la RPCA y del cultivo

Medición Cualitativa: pruebas negativas o positivas

Metodología

* Análisis Clínico:

Se realizó una historia clínica completa con los datos generales del paciente (nombre, edad, sexo, dirección), antecedentes personales no patológicos y patológicos. Anexo 1.

Exámen oftalmológico: exámen oftalmológico completo, inicio, evolución y tratamiento de la uveítis, en caso necesario se tomaron fotografías del segmento anterior y posterior, estudio ecográfico o fluorangiográfico. Exámenes de diagnóstico: Se

estableció el diagnóstico etiológico de uveítis con apoyo de exámenes de laboratorio como VDRL y anticuerpos específicos contra treponema (Fta-Abs) en caso de sífilis;

ELISA para toxocariasis, toxoplasmosis; factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y

anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Estos exámenes se realizaron de acuerdo a la valoración integral del paciente y no en todos los pacientes.

A todos los pacientes incluidos se les realizó ELISA para VIH, intradermoreacción con PPD de 5 UI, Rx tórax y EGO. En los casos con datos positivos se realizó cultivo en muestras de expectoración u orina para *M. tuberculosis* en el sistema radiométrico. (BACTEC 460, Becton Dickinson, Cockesville, Mary, EEUU)

* Procedimiento quirúrgico:

En quirófano con técnica estéril y bajo anestesia local se realizó paracentesis de cámara anterior tomándose 0.2 ml de acuoso y esclerotomía y biopsia de vitreo con vitrectomo para obtener de 0.5 ml de vitreo. El procedimiento quirúrgico se realizó en todos los pacientes por el mismo cirujano.

* Cultivo:

Se inoculó de 50 a 100 μ l de acuoso y vitreo en medio BACTEC 12B previamente estabilizado con CO₂ y se incubó a 37 °C durante 12 semanas. El resto de la biopsia se mantuvo en congelación a -20°C hasta su procesamiento para

* Reacción anidada de la polimerasa en cadena (RPCA):

1. Obtención del ADN: las muestras se pusieron en un baño seco a 90°C durante 10 min y se utilizaron directamente para la RPCA ^{36,37}
2. Amplificación con RPCA: Se utilizaron 2 pares de oligonucleótidos (2 externos y 2 internos) que flanquean una región de la secuencia de inserción IS6110. El oligo externo denominado GO1 (5'-CGGGACCACCCGCGCAAAGCCCGCAGGAC-3') y el GO2 (5'-CATCGTGGAAGCGACCCGCCAGCCAGGAT-3') amplifican un fragmento de 219 pares de bases (pb).
El oligo interno denominado Tb4 (5'-CTGCGAGCGTAGGCGTCGG-3') y el Tb5 (5'-CTCGTCCAGCGCCGCTTCGG-3') amplifican un fragmento de 123 pb.
3. Condiciones para la RPC externa: volumen total 50 μ l, nucleótidos (dNTP's) 50 μ M, MgCl₂ 0.7 mM, GO1 y GO2 10 pmol, *Taq* polimerasa 1U, ADN nativo 5 μ l. La

amplificación se realizó en un termociclador PTC 100 MJ Research (Watertown, Ma, EEUU) de la siguiente manera: 1 ciclo, 94°C, 5 min; 25 ciclos, 94°C, 1 min; 1 ciclo, 63°C, 1 min; 1 ciclo, 72°C, 1 min; y 1 ciclo, 72°C, 5 min.

4. Condiciones para la RPC interna: volumen 25 μ l, dNTP's 100 μ Ml, MgCl₂ 0.2 mM, Tb4 y Tb5 10 pmol, Taq polimerasa 1 U y 2 μ l del amplicon de 219 pb obtenido en la reacción anterior. El programa de amplificación fue: 1 ciclo, 94°C, 5 min; 33 ciclos, 94°C, 1.5 min; 1 ciclo, 63°C, 1.5 min; 1 ciclo, 72°C, 1.5 min, y 1 ciclo, 72°C, 8 min.
- 5 En cada lote de muestras procesadas se incluyó un control positivo con ADN de *M.tuberculosis* H37 Rv y un control negativo con los reactivos sin ADN.
6. Detección del producto amplificado. se colocó 8 μ l del amplicon obtenido de la reacción anterior en un gel de agarosa de bajo punto de fusión al 2% (Gibco BRL, Grand Island, NY, EEUU), se realizó electroforesis en amortiguador TBE 1X (trizma base 0.089 M, ácido bórico 0.089 M y EDTA 0.002 M), a 60 V durante 60 min. Se utilizó PhiX174-HaeIII (Boehring, Mannheim Corp. Indianapolis, IN, EEUU) como marcador de peso molecular El gel fue teñido con bromuro de etidio (Sigma Chemical CO St. Louis MO, EEUU) 10mg/ml durante un minuto y observado en un transiluminador con luz ultravioleta. El gel se fotografió en el gel Doc 2000 (BioRad, Hércules, Ca, EEUU).
- 7 Transferencia tipo "southern blot". el gel se expuso a luz ultravioleta por 5 min, y se trató con HCl 0.25 N en agitación durante 15 min y posteriormente con NaOH 0.4 M durante 20 min, 2 veces. Después se transfirió a una membrana de nylon (Amersham Life Science, Oh, EEUU) con el equipo vaccum blotter (Bio-Rad) durante 45 min. Después de la transferencia, la membrana se lavó con SSC 5x (NaCl 3M, citrato de sodio 0.3M) durante 5 min.
- 8 Hibridación tipo "southern-blot". La membrana de nylon se prehibridó en la siguiente solución. formamida al 50%, SSC 5x (NaCl 3M, citrato de sodio 0.3M), N-lauril sarcosil 0.1%, SDS 0.02%, reactivo bloqueador al 2% a 42°C por una hora.

Luego se agregó la sonda para corroborar el amplicón (oligo GO3: 5'-CACCTATGTGTCGACCTGGGCAGGGTTCGCC-3') marcada con digoxigenina (Boehringer Mannheim Corp.) y se incubó a 42°C toda la noche. La membrana de nylon fue lavada según especificaciones del fabricante y luego fue expuesta en una película de rayos X (KODAK, Guadalajara, Jal, México) durante 1 y 30 min. La película fue revelada y la observación de la señal de hibridación fue visual.

Tamaño de Muestra

Para determinar la asociación de la positividad de la RPCA entre los pacientes con diagnóstico presuntivo de tuberculosis y los controles se requirieron de por lo menos 22 muestras de pacientes con diagnóstico presuntivo de tuberculosis y 34 muestras como controles. Este cálculo se hizo con una frecuencia esperada del 40% en los casos y 5% en los controles con un valor α 0.05 y un poder de 80%. $n = (1.98)(1.90)/.17 = 22.12$ ³⁸

Análisis Estadístico

Se realizó estadística descriptiva y no paramétrica para un estudio de casos y controles. Para las variables nominales se utilizaron las pruebas de *chi* cuadrada y exacta de Fisher.

Análisis de Riesgos

La toma de biopsia de acuoso y vítreo es un procedimiento de rutina en la Clínica de Enfermedades Inflamatorias Oculares, las complicaciones reportadas en la literatura son hemorragia vítrea, desprendimiento de retina, catarata y endoftalmitis.³⁹ Los pacientes fueron supervisados los siguientes 3 meses al procedimiento para detectar cualquier complicación secundaria al procedimiento, sin observarse ninguna. Si el paciente rechazaba el procedimiento diagnóstico se le ofreció tratamiento antituberculoso además de esteroides.

Aspectos Éticos

Este proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité de ética de la APEC y del INNSZ quienes solicitaron una carta de consentimiento para la realización del protocolo. Todos los pacientes firmaron las cartas de consentimiento. (Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos del IAP y del INNSZ. Ref-695. Anexo 2)

Recursos, Infraestructura y Financiamiento

Clínica de Enfermedades Inflammatorias Oculares y quirófano de la APEC. Laboratorio de Microbiología del INNSZ El estudio fue financiado parcialmente por los proyectos de CONACYT 626264M y 64987M.

RESULTADOS

Datos generales

Se incluyeron 60 pacientes en este estudio, 22 casos y 38 controles. Tabla I y II Entre los casos, 15 (68%) fueron mujeres y 7 (32%) hombres, la edad promedio fue de 41.3 años (8-76 años), 3 hombres (13.6%) eran VIH+. Entre los controles, hubo 26 (68%) hombres y 22 (32%) mujeres, la edad promedio fue de 38.2 años (5-80 años), 17 hombres y una (47%) mujer eran VIH+ Tabla I-III.

Diagnóstico de Uveítis

Entre los casos, 4 (18.1%) pacientes fueron clasificados como comprobados; tres de ellos con cultivo positivo en expectoración (2 de ellos VIH+), [fig. 1] y uno con cultivo positivo en ganglio cervical (VIH+). Nueve (40.9%) pacientes se clasificaron como probables, 5 de ellos por tener un granuloma en coroides (2) [fig. 2] o cuerpo ciliar (1) y coroiditis (2), otros tres pacientes tenían el antecedente de tuberculosis ganglionar con cultivo positivo (2, 4 y 5 años antes de la uveítis), y habían recibido tratamiento antituberculoso completo, y un paciente tenía ZN+ en expectoración con cultivo negativo. Nueve (40.9%) pacientes fueron clasificados como casos posibles, cuatro

por tener una prueba de PPD+; uno tuvo PPD+ y Rx tórax anormal; tres pacientes tuvieron PPD + y alteraciones en el sedimento urinario. Una paciente tenía rx de tórax anormal y alteraciones en el sedimento urinario con PPD negativo. Tabla I.

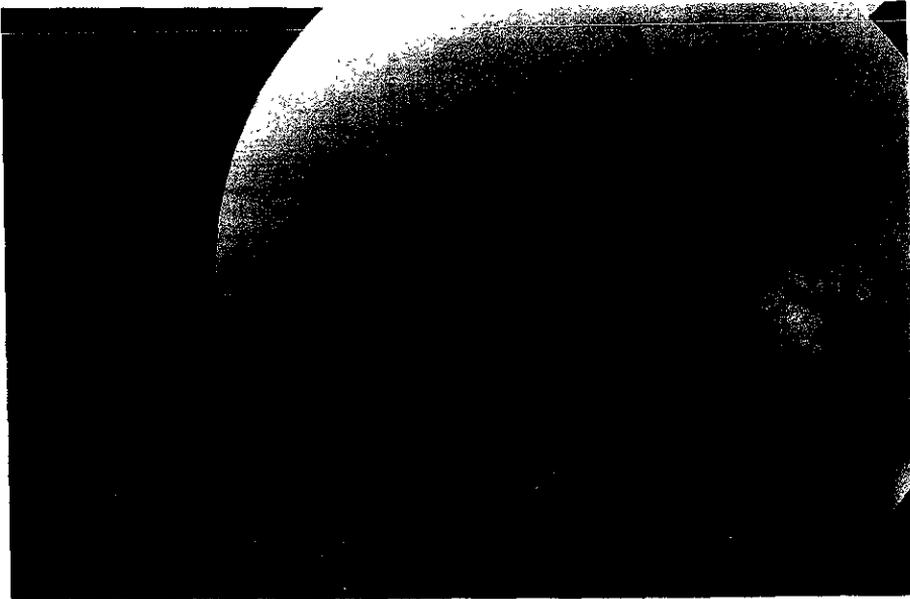


Figura 1.

Fotografía clínica de fondo de ojo (caso 3) en donde se observa una cicatriz coriorretiniana con oclusión venosa y hemorragias retinianas.

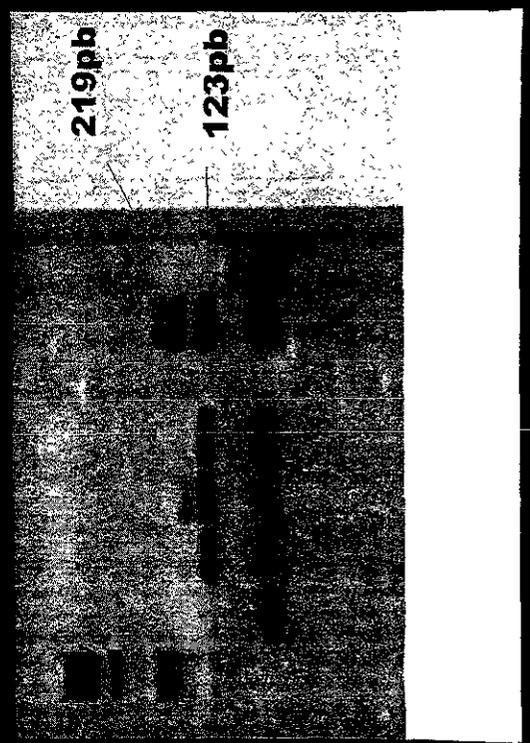


Figura 2. Caso 12: a) Fondo de ojo en donde se muestra edema de retina subyacente a un granuloma de coroides. b) Fotomicrofotografía que muestra formación de un granuloma constituido por linfocitos, células epiteloides y gigantes multinucleada en la biopsia de coroides. (H-E, X400) c) Fondo de ojo en donde se muestra la cicatrización del granuloma posttratamiento antituberculoso. d) Impresión de un gel de agarosa con el control 31 y los casos 12, 14, 15, control positivo y negativo.

En los controles, 21 pacientes fueron secundarios a uveitis infecciosas y 17 como uveitis autoinmunes o tóxicas: Nueve (23.6%) se diagnosticaron como uveitis sifilítica, siete (18.4%) retinitis por citomegalovirus, cuatro (10.5%) retinocoroiditis por toxoplasmosis y un paciente (2.6 %) con PORN (retinitis herpética); Ocho (21%) con vasculitis de retina autoinmune, cuatro (10.5%) con síndrome de Vogt Koyanagi Harada, uno (2.6%) con pars planitis, uno (2.6%) con coroiditis serpigínea, uno (2.6%) con granulomatosis de Wegener, uno (2.6%) con iridociclitis heterocrómica de Fuch's y una (2.6%) más con uveitis por inyección intravítrea de esteroides. Tabla II. El número de biopsias esperadas en el grupo de los casos era de 44 y en los controles 76. En los casos obtuvimos 34 muestras, en 7 pacientes solo biopsia de acuoso y en 3 solo de vítreo. En estos 10 pacientes se realizó una sola punción debido a que 6 de ellos tenían comunicación acuoso-vítrea y en 4 fue técnicamente imposible realizar el procedimiento en ambas cavidades. En los controles se obtuvimos 66 muestras, en 5 pacientes solo de acuoso y en 5 solo de vítreo, de estas 7 tenían comunicación acuoso vítreo, 2 biopsias de vítreo fueron hemorrágicas y una era inaccesible para ambas punciones.

Estudios Microbiológicos

Todos los cultivos de las 34 muestras de acuoso y vítreo de los 22 casos y las 66 muestras de los 38 controles fueron negativos.

Detección de ADN de *Mycobacterium tuberculosis*.

En el grupo de los casos, 16 (72.7%) pacientes tuvieron un resultado positivo de RPCA solo en acuoso (7), solo en vítreo (8) o ambos (1). Tabla III. En los 4 pacientes con diagnóstico definitivo de tuberculosis extraocular, el resultado de RPCA fue positivo en tres pacientes, todos eran VIH+. [fig.2] El paciente con resultado negativo era inmunocompetente con tuberculosis pulmonar. De los 9 casos con tuberculosis probable, 6 tuvieron resultado positivo de RPCA en acuoso, vítreo o ambos, los 3 casos negativos correspondieron a un paciente PPD-, Rx de tórax y EGO anormales, con baciloscopias y cultivo negativos en expectoración; y dos pacientes con antecedente de tuberculosis ganglionar que habían recibido tratamiento completo varios años antes

Tabla 1. Características de los casos

#edad/sexo/HIV	PPD	Rx	EGO	Cultivo no ocular	Biopsia no ocular	Unilateral	Uveítis	Cultivo	PCR Tb	Southern blot a/v	Tx. Esteroides	Evolución	Seguimiento
1/32M/+	25	ni	ni	ganglio +	hp ganglio +	U	ic	neg/sm	pos/sm	pos	si	s/i	9 meses
2/15M/-	13	ni	ni	exp +		U	rc,v	neg/neg	neg/neg		si	s/i	28
3/35M/+	5	ani	ni	exp +		B	cor	neg/neg	neg/pos	pos	no	s/i	9
4M/50/+	0	ani	ni	exp +		U	pan	neg/sm	pos/sm	pos	no	s/i	8
5/13M/-	7	ani	ani	exp	lavado bronquial -	B	pan	neg/neg	neg/neg		si	s/i	28
6/41F/-	16	ni	ani	BAAR+		B	cor	neg/sm	pos/sm	pos	si	s/i	41
7/44M/-	30	ani	ni	exp - BAAR +		U	cor	neg/neg	pos/neg	pos	si	s/i	9
8/40F/-	25	ni	ni	ganglio +	hp ganglio +	U	ic	neg/neg	neg/neg		no	s/i	22
9F/66-	30	ni	ni	ganglio +	hp ganglio +	U	pan	neg/neg	neg/neg		si	s/i	6
10/28F/-	0	ni	ni	negativos		U	gc	neg/sm	pos/sm	pos	si	s/i	8
11/52F/-	15	ani	ni	negativos		U	pan	neg/neg	neg/pos	pos	si	s/i	18
12/20F/-	0	ni	ni	exp- orina	granuloma coroides	U	gc	neg/neg	pos/pos	pos/pos	si	s/i	22
13/31F/-	0	ni	ni	coroides-		U	g. cor. c.	neg/neg	neg/pos	pos	si	c/i	abandono tx
14/50F/-	15	ani	ni	exp -		B	pan	neg/neg	neg/pos	pos	si	s/i	22
15/54F/-	10	ni	ani	orina BAAR+		B	v	neg/neg	neg/pos	pos	si	s/i	22
16/64F/-	15	ni	ni	exp. BAAR+		B	pan	neg/sm	pos/sm	pos	si	s/i	17
17/76F/-	10	ni	ani	cultivo exp- orina		B	v	neg/neg	neg/neg		si	c/i	15
18/42F/-	16	ni	ni	exp - orina -		B	v	sm/neg	sm/pos	pos	si	s/i	11
19/72F/-	13	ni	ani	orina		U	pan	sm/neg	sm/pos	pos	si	s/i	11
20/42F/-	40	ni	ni	negativos		U	v	sm/neg	sm/pos	pos	si	s/i	10
21/F/8-	0	ani	ani	negativos	lavado bronquial -	B	pan	neg/sm	pos/sm	pos	si	c/i	3
22/M/46-	11	ni	ni	negativos		U	cor	neg/sm	pos/sm	pos	si	c/i	2

ni=normal; ani=anormal; exp=expectoración; hp=histopatología; rc=retinocoroiditis; pan=panuveítis; gc=granuloma de cuerpo ciliar; v=vitritis; ic=iridociclitis; vas=vasculitis; s/i=sin inflamación; c/i=con inflamación; sm=sin muestra (t)

#edad/sexo/HIV	PPD	Rx	EGO	Unilateral	Uveitis	Cultivo a/v	PCR Tb	Southern blot tb a/v	Esteroides	Tx específico	Tiempo meses	Evolucion 12va sem
1/70/M/-	0	ni	ni	al	vas aut	neg/neg	neg/neg		si	ciclofosfamida	24	s/i
2/59/F/-	4	ni	ni	B	vas aut	neg/neg	neg/neg		si	no	4	s/i
3/80/M/-	4	ni	ni	B	vas aut	sm/neg	sm/pos	sm/pos	si	no	12	s/i
4/62/F/-	3	ni	ni	U	vas aut	neg/sm	neg/sm		si	azatioprina	6	s/i
5/45/F/-	0	ni	ni	U	vas aut	neg/sm	neg/sm		si	no	3	s/i
6/40/M/-	0	ni	ni	B	vas aut	sm/neg	sm/neg		si	no	6	s/i
7/47/M/-	5	ni	ni	U	vas aut	sm/neg	sm/neg		si	no	5	s/i
8/67/F/-	0	ni	ni	U	vas aut	neg/neg	neg/neg		si	no	5	s/i
9/45/F/-	3	ni	ni	B	VKH	neg/neg	neg/neg		si	ciclofosfamida	30	s/i
10/30/F/-	0	ni	ni	B	VKH	neg/neg	neg/neg		si	ciclofosfamida	26	s/i
11/33/F/-	3	ni	ani	U	VKH	neg/neg	neg/neg		si	ciclofosfamida	23	s/i
12/43/F/-	6	ni	ni	B	VKH	neg/neg	neg/neg		si	ciclofosfamida	5	s/i
13/38/M/-	2	ni	ni	B	Cor Ser	neg/neg	neg/neg		si	no	26	s/i
14/5/F/-	0	ni	ni	B	Pars planitis	neg/neg	neg/neg		si	ciclosporina	26	s/i
15/30/M/-	0	ni	ni	U	Fuch's	neg/sm	neg/sm		si	no	6	s/i
16/46/M/-	8	ani	ani	B	Wegener	neg/neg	neg/neg		si	ciclofosfamida	24	s/i
17/23/F/-	0	ni	ni	U	pan toxica	neg/neg	pos/pos	pos	si	no	6	s/i
18/49/M/-	4	ni	ni	U	rc toxo	neg/neg	neg/neg		si	pirimetamina	13	s/i
19/33/F/-	8	ni	ni	U	rc toxo	sm/neg	sm/neg		si	clindamicina	3	s/i
20/37/M/-	3	ni	ni	B	pan sifilis	neg/neg	neg/neg		si	penicilina	9	s/i
21/39/M/+	2	ni	ni	B	vas sifilis	neg/neg	neg/neg		si	penicilina	9	s/i
22/31/M/+	0	ni	ni	B	vas sifilis	neg/neg	neg/neg		si	penicilina	8	s/i
23/34/M/+	0	ni	ni	U	vas sifilis	neg/neg	neg/neg		si	penicilina	9	s/i
24/33/M/+	0	ni	ni	B	vas sifilis	neg/neg	neg/neg		si	penicilina	6	s/i
25/38/M/+	3	ni	ni	B	pan sifilis	neg/neg	neg/neg		si	penicilina	4	s/i
26/35/M/+	6	ni	ni	B	pan sifilis	neg/neg	neg/neg		si	penicilina	4	s/i
27/30/M/+	0	ni	ni	B	ic sifilis	sm/neg	sm/neg		si	penicilina	5	s/i
28/25/M/+	2	ni	ni	U	ic sifilis	neg/neg	neg/neg		si	penicilina	5	s/i
29/34/M/+	0	ni	ni	U	ret CMV	neg/neg	neg/neg		no	ganciclovir	28	inactiva
30/38/M/+	0	ni	ni	B	ret CMV	neg/neg	neg/neg		no	ganciclovir	20	inactiva
31/22/M/+	0	ni	ni	B	ret CMV	neg/neg	neg/neg		no	ganciclovir	3	inactiva
32/33/M/+	2	ni	ni	B	ret CMV	neg/neg	neg/neg		no	ganciclovir	4	inactiva
33/25/F/+	2	ni	ni	B	ret CMV	neg/neg	neg/neg		no	ganciclovir	3	inactiva
34/30/M/+	0	ni	ni	B	ret CMV	neg/neg	neg/neg		no	ganciclovir	13	inactiva
35/34/M/+	2	ni	ni	B	ret CMV	neg/neg	neg/neg		no	ganciclovir	6	inactiva
36/29/M/+	0	ni	ni	B	rc toxo	neg/neg	pos/pos	neg/pos	si	pirimetamina	13	inactiva
37/30/M/+	4	ni	ni	U	rc toxo	neg/sm	neg/sm		si	pirimetamina	12	inactiva
38/33/M/+	2	ni	ni	U	PORN	neg/sm	neg/sm		no	acidovir	3	inactiva

Cor ser=coroditis Serpiginosa; VKH=vegl Koyanagi Hamada; CMV=citomegalovirus; toxo=toxoplasmosis; vas=vasculitis; rc=retinocoroditis; pan=panuveitis; ic=iridociclitis; ret=retinitis.

Tabla 3. Características demográficas, oftalmológicas y tratamiento de ambos grupos

Variable	Casos (22)	Controles (38)	Estadístico
Edad	41.36 (8-76) ±17.98	38.28 (5-80) ±14.31	p=0.2592
Sexo	15F / 7M	12F / 26M	p=0.008
VIH	17(-) / 3(+)	20(-) / 18(+)	p=0.01
PPD	13.45(0-40) ±11.1	2.05 (0-8) ±2.33	p=0.000
Rx tórax	5 anl / 15 nl	1anl / 33 nl	p=0.029
EGO	5 anl / 15 nl	2 anl / 32 nl	p=0.023
RPCA acuoso	5(+) / 11(-) [31.2%]	1(+) / 18(-) [5.2%]	p=0.003
RPCA vitreo	9(+) / 6(-) [60%]	2(+) / 18(-) [10%]	p=0.000
RPCA a/v	16 (75%)	3 (8.8%)	p=0.027
Hibridación a/v	15 / 15	3 / 3	
Esteroides	18(+)/ 2(-)	26(+)/ 8(-)	p=0.731
Resolución (12sem)	16(+) / 4(-) [80%]	32(+) / 6(-) [84%]	p=0.405
Seguimiento	14.63 (1-41) ±9.93	10.97 (3-30) ±8.65	p=0.124

F=femenino, M=masculino, anl=anormal, nl=normal, RPCA= reacción de la polimerasa en cadena anidada, a/v=acuoso/vitreo.

de la uveítis. En los 9 casos clasificados como posibles, 8 tuvieron un resultado positivo de RPCA en acuoso, vítreo o ambos, y un paciente PPD+ con anomalías en el EGO tuvo RPCA negativa. En el grupo de los controles, hubo 3 pacientes con resultados de RPCA positivos en vítreo (1) o en vítreo y acuoso (2): de las 21 uveítis infecciosas una fue positiva en un paciente con toxoplasmosis ocular, de las 17 uveítis de origen autoinmune 2 fueron positivas una en un anciano con vasculitis y otra en una paciente con inyección intravítrea de esteroides. Todos los resultados de RPCA positivos hibridaron con la sonda específica.

La tabla III muestra las diferencias entre los grupos.

DISCUSION

Nuestros resultados muestran la utilidad de la RPCA para demostrar ADN de *M. tuberculosis* en líquidos oculares de pacientes con uveítis con sospecha de ser tuberculosa en las siguientes circunstancias: 1) RPCA positiva en los pacientes con tuberculosis extraocular activa con infección por VIH Casos 1,3 y 4; 2) RPCA positiva en los pacientes con granuloma de coroides y de cuerpo ciliar. Casos 3,6,7,10,12,13 y 22; 3) RPCA positiva en 8 de 9 pacientes con diagnóstico de posible tuberculosis ocular Casos 14,15,16,18,19,20,21 y 22; 4) RPCA negativa en pacientes VIH – con tuberculosis extraocular Casos 2,8 y 9.

Aunque hay evidencia histopatológica de la infección intraocular por *M. tuberculosis*, su demostración es muy compleja y básicamente se logra en ojos enucleados. En el estudio que presenta Biswas ¹⁹ se establece la posibilidad de aislar *M. tuberculosis* en acuoso y vítreo, observarlo en el frotis y crecerlo en cultivo en medio de Lowenstein Jensen. En este estudio no pudimos aislar el *M. tuberculosis* en acuoso o vítreo en ninguna de las 100 muestras cultivadas. Las razones para explicar estos hallazgos son. en primer lugar, el tejido estudiado aún con uveítis activa, es decir con células inflamatorias, puede contener *M. tuberculosis* no viable en macrófagos coroides o bien estos macrófagos pueden no migrar hacia el acuoso y vítreo. En segundo término; la escasa cantidad de inóculo en medio de cultivo (50 microlitros de

acuoso o vítreo), podría no contener a la micobacteria. La biopsia por aspiración es habitualmente de 150 microlitros para evitar riesgos en los delicados componentes del globo ocular, solo en algunos casos cuando se realiza vitrectomía o el ojo es áfaco podemos tomar cantidades mayores de líquido intraocular. En estas condiciones, las posibilidades de tomar una muestra con el microorganismo viable son remotas, a diferencia de infecciones virales como herpes zoster o citomegalovirus en donde la cantidad de virus es enorme y pueden cultivarse en estas pequeñas muestras.³⁶ Con la finalidad de sustituir la escasez de muestra, dejamos los cultivos por 12 semanas ante la posibilidad de que existiera por lo menos un bacilo. Desafortunadamente, todos los cultivos fueron negativos.

En el grupo de los casos, 16 pacientes (72.7%) tuvieron un resultado positivo por RPCA solo en acuoso (7), solo en vítreo (8) o ambos (1). En estas circunstancias no se puede considerar que el acuoso o el vítreo sean mejores muestras para detectar el ADN, por lo que siempre que sea posible debemos tomar ambos líquidos. En aquellos pacientes con catarata en los que la toma de vítreo era peligrosa, o en pacientes con una sola cámara, o en pacientes con lentes intraoculares desplazados, o en cámaras anteriores estrechas, o situaciones particulares que no permitían la toma de ambos líquidos solo se realizó el estudio en una sola muestra. La razón por la que en los pacientes en los que el resultado fue positivo en uno y no en ambas muestras es difícil de explicar, ya que si en acuoso obtuvimos ADN (líquido en constante recambio como un ultrafiltrado renal) en vítreo deberíamos detectarlo también ya que su recambio es muy lento por el metabolismo de éstas células. Es entonces probable que la toma de vítreo no sea lo suficientemente representativa, lo cual se podría mejorar tomando una muestra mayor del mismo y en el vítreo central o donde se observe con mayor migración de células inflamatorias.

En los pacientes con diagnóstico definitivo de tuberculosis extraocular activa (4 pacientes) el resultado fue positivo en tres pacientes, todos VIH+. Esta información es sumamente valiosa ya que rutinariamente en los pacientes con uveítis granulomatosa buscamos tuberculosis activa extraocular para apoyar el diagnóstico de tuberculosis

ocular. Todos los pacientes con inmunodepresión por infección por el VIH con coroiditis o panuveítis y tuberculosis extraocular tuvieron resultados positivos de RPCA, situación que podría ser común ya que la tuberculosis diseminada es una presentación frecuente en los pacientes con SIDA especialmente en etapas avanzadas de la enfermedad cuando la inmunosupresión es mayor.² En estos pacientes la respuesta al tratamiento antituberculoso es dramática con cicatrización de los focos de inflamación intraocular, sin el uso de esteroides. A diferencia de lo anterior, el cuarto paciente (VIH-) con vasculitis de retina recibió esteroides sistémicos por 3 semanas, presentando enfermedad respiratoria por *M. tuberculosis* (caso 2). Originalmente, consideramos la vasculitis de etiología autoinmune dado que se descartó etiología infecciosa. El paciente desarrolló un foco de retinocoroiditis a pesar de tratamiento antituberculoso. La RPCA para *M. tuberculosis* fue negativa en acuoso y vítreo, además la RPC para toxoplasma fue positiva en vítreo con buena respuesta a tratamiento específico. Habitualmente un paciente con uveítis y tuberculosis extraocular nos obliga a pensar que la uveítis es por tuberculosis, en este caso se demuestra que esto no es una situación absoluta y siempre deben considerarse otras posibilidades diagnósticas.

De los 9 casos con tuberculosis probable, 6 tuvieron resultado positivo en acuoso, vítreo o ambos. Los pacientes con resultado positivo fueron: tres con un granuloma en la coroides y/o cuerpo ciliar, -cuadro clínico ocular que sugiere fuertemente la posibilidad de tuberculosis en ausencia de otros datos- dos pacientes con panuveítis-coroiditis y datos que sugerían una tuberculosis pulmonar antigua. Los 3 casos negativos correspondieron a un paciente de 7 años con PPD-, Rx tórax con fibrosis apical y EGO con hematuria y cilindruria, con BAAR+ y cultivo negativo en expectoración cuyo diagnóstico fue de tuberculosis diseminada que respondió bien a tratamiento antituberculoso (falso negativo); y dos pacientes con antecedente de tuberculosis ganglionar que recibieron tratamiento antituberculoso completo varios años antes de la inflamación ocular, una de ellas se diagnosticó como iridociclitis heterocrómica de Fuch's y la segunda paciente como vasculitis autoinmune. Estos

últimos dos casos nos alertan ante la posibilidad de que los pacientes con antecedente de tuberculosis y con uveítis, puedan tener otras causas de inflamación intraocular y por ello debemos considerar detenidamente la administración de terapia antituberculosa innecesaria.

En los 9 casos clasificados como posibles (todos VIH-), 8 tuvieron un resultado positivo en acuoso, vítreo o ambos. Este grupo es el más heterogéneo y sugiere que el paciente inmunocompetente puede presentar infección tuberculosa ocular sin datos de tuberculosis extraocular activa que pueda ser demostrada. Barondes, Mansour y Asensi, reportan 3 casos con comprobación histopatológica de tuberculosis ocular sin evidencia de tuberculosis extraocular activa, únicamente PPD +,⁴⁰ PPD+ y radiografía de tórax con lesiones cicatrizales⁴¹ o bien sin ninguna alteración sistémica.¹⁶

En el grupo de los controles, 3 pacientes tuvieron resultados positivos en vítreo (1) o en vítreo y acuoso (2). De los 21 controles con uveítis infecciosa, una fue positiva en un paciente con toxoplasmosis ocular y la consideramos como falsa positiva ya que el paciente presentó buena respuesta al tratamiento anti-toxoplasma. De las 17 uveítis de origen autoinmune, 2 fueron positivas una en un anciano con vasculitis y otra en una paciente con inyección intravítrea de esteroides. El primer paciente no presentaba datos clínicos de enfermedad tuberculosa sin embargo podría tratarse de un caso de tuberculosis ocular, dado que hubo mala respuesta al tratamiento con esteroides, desafortunadamente el paciente no aceptó tratamiento antituberculoso. El segundo paciente tenía uveítis sin diagnóstico específico y sin sospecha de tuberculosis ocular; desafortunadamente había recibido una inyección accidental de esteroides en el vítreo para el tratamiento de la uveítis (comprobado histopatológicamente). El resultado de la RPCA positivo podría explicar remotamente la etiología de la uveítis, (antes del accidente) sin embargo, dada la mala evolución, (ojo ciego); y ante la ausencia de tuberculosis extraocular se interpretó el resultado como falso positivo.

Con los resultados que obtuvimos y la dificultad de cultivar *M.tuberculosis* de los líquidos intraoculares, podemos afirmar preliminarmente que el microorganismo completo no es fácil de demostrar como causa del proceso inflamatorio, sino más bien

detectamos fragmentos de ADN residente en macrófagos estimulados o sensibilizado con *M. tuberculosis*. Sin embargo, otros estudios histopatológicos en la literatura han demostrado la presencia de *M. tuberculosis* en el tejido uveal lo que aunado a una respuesta favorable al tratamiento antituberculoso en las primeras semanas de su inicio apoyan que es la presencia del mismo lo que causa la reacción inflamatoria. La detección de ADN no necesariamente implica que el microorganismo esté reproduciéndose y sea la causa de inflamación, en estas condiciones la respuesta favorable a tratamiento antituberculoso nos podría dar la pauta para considerar una infección ocular activa en el paciente. En el paciente con infección por VIH podrían haber varios oportunistas causando inflamación intraocular como toxoplasmosis, CMV, sífilis o herpes por lo que la realización de RPC para varios organismos puede ser de gran ayuda y administrar en caso necesario tratamiento específico

CONCLUSIONES

La definición del diagnóstico de tuberculosis ocular implica por necesidad la administración de tratamiento antituberculoso triple o cuadruple por lo menos durante 6 meses. La repercusión económica, y social que esto implica es muy seria para el paciente y su familia. De igual forma, el riesgo de ceguera por no precisar el diagnóstico trae graves consecuencias en la calidad de vida de los pacientes. Por ello la utilidad de la técnica de RPCA para detectar ADN de *M.tuberculosis* radica en la toma de decisiones para decidir el inicio de tratamiento antituberculoso en las siguientes circunstancias: 1) RPCA positiva en los pacientes con tuberculosis extraocular activa con infección por VIH. 2) RPCA positiva en los pacientes con granuloma de coroides y de cuerpo ciliar. 3) RPCA positiva en pacientes con diagnóstico de posible tuberculosis ocular. Y para no iniciarlo cuando la: 4) RPCA negativa en pacientes VIH – con antecedente de tuberculosis extraocular. La toma de biopsia no implica riesgo para el paciente cuando se realiza en condiciones óptimas, por cirujanos expertos.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Sistema unico de información epidemiológica. DGE. 1999
- 2) Havlir DV, Barnes PF. Current Concepts: Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *NEJM* 1999;340:367-73.
- 3) Helm CJ, Holland GN. Ocular tuberculosis. *Surv Ophthalmol* 1993;38:229-256.
- 4) Rao NA, Forster DJ, Augsburger JJ. The Uvea, Uveitis and Intraocular Neoplasms. De Gower, New York 1992.
- 5) Rosen PH, Spalton DJ, Graham EM. Intraocular tuberculosis. *Eye* 1990;4:488-92.
- 6) Abrams JA, Schlaegel TF. The tuberculin skin test in the diagnosis of tuberculous uveitis. *Am J Ophthalmol* 1983;96:295-8.
- 7) Kotake S, Kimura K, Yoshikawa K. et al. Polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in Ocular tuberculosis. *Am J Ophthalmol* 1994;117:805-6.
- 8) Seth P, Ahuja GK, Bhanu NV, Behari M et al. Evaluation of polymerase chain reaction for rapid diagnosis of clinically suspected tuberculous meningitis. *Tuber Lung Dis.* 1996;77:353-7.
- 9) Nguyen LN, Kox LF, Pham LD, Kuijper S, Kolk AH. The potential contribution of the polymerase chain reaction to the diagnosis of tuberculous meningitis. *Arch Neurol* 1996;53:771-6
- 10) Querol JM, Minguez J, García-Sánchez E, Farga MA, Gimeno C, García-Lomas J. Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by polymerase chain reaction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1977-81.
- 11) Therese KL, Passricha G, Jayanthi A. et al. Comparison of polymerase chain reaction using IS6110 and a nested primer specific for MPB64 to detect *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples. *In sight* 1998;16(3):55-61.
- 12) Gupta V, Arora S, Gupta A, Ram J, et al. Management of presumed intraocular tuberculosis possible role of the polymerase chain reaction. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:679-682.
- 13) Biswas J, Therese L, Madhavan H. Use of polymerase chain reaction in detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex DNA from vitreous sample of Eales' disease. *Br J Ophthalmol* 1999;
- 14) Ni C, Papale JJ, Robinson NL, Wu BF. Uveal tuberculosis. *Int Ophthalmol Clin* 1982;22:103-124.

- 15) Nanda M, Pflugfelder SC, Holland S. Mycobacterium tuberculosis scleritis. Am J Ophthalmol 1989;108:736-7
- 16) Barondes MJ, Sponsel WE, Stevens TS, Plotnik RD. Tuberculous choroiditis diagnosed by chorioretinal endobiosy. Am J Ophthalmol 1991;112:460-1.
- 17) D'Souza P, Garg R, Dhaliwal RS. Orbital tuberculosis. Int Ophthalmol 1994;18:149-52.
- 18) Pillai S, Malone TJ, Abad JC. Orbital tuberculosis Ophthalmic Plast Reconstr Surg 1995;11:27-31
- 19) Biswas J, Madhavan N, Gopal L, Sengamedu S et al. Intraocular tuberculosis. Retina 1995;15:461-8
- 20) Cangemi FE, Friedman AH, Josephberg R. Tuberculoma of the choroid. Ophthalmology 1980;87 252-8
- 21) Yan K J, Carroll PC, Opremcak EM. Antibiotic-resistant tuberculous choroiditis. Am J Ophthalmol 1993;115 259-60
- 22) Al-Amro SA, Al-Tameem M. Mycobacterium tuberculosis presenting with sudden loss of vision. Ocular Immunology and Inflammation 1995;3 45-51.
- 23) Morbelli EN, Dugel PU, Riffenburg R, Rao NAS. Infectious multifocal choroiditis in patients with acquired immune deficiency syndrome. Ophthalmology 1993;100:1014-21.
- 24) Blodi BA, Johnson MW, McLeish WM, Gass DM Presumed chorioretinal tuberculosis in a human immunodeficiency virus infected Host Am J ophthalmol 1989;108:605-6.
- 25) Perez-Blazquez E, Montero RM, Mendez RJ. Tuberculous choroiditis and acquired immunodeficiency syndrome. Ann Ophthalmol 1994;26:50-4.
- 26) Croxatto OJ, Mestre C, Puente S, González G. Nonreactive tuberculosis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. Am J Ophthalmol 1986;102:659-70.
- 27) Muccioli C, Belfort R Jr. Presumed ocular and central nervous system tuberculosis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Ophthalmol 1996;121:217-9.
- 28) Recillas-Gispert C, Ortega-Larrocea G, Arellanes-García L et al. Chorioretinitis secondary to Mycobacterium tuberculosis in acquired immune deficiency syndrome. Retina 1997;17:437-9
- 29) Bowyer JD, Gormley PD, Seth R, et al. Choroidal tuberculosis diagnosed by polymerase chain reaction. Ophthalmology 1999;106:290-294.

- 30) Lin JJ, Harn HJ, Hsu YD, Tsao WL, Lee HS, Lee WH. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *J Neurol* 1995;242:147-52
- 31) Ross DW. *Introduction to molecular Medicine*. De. Springer New York 1996.
- 32) Choi YJ, Hu Y, Mahmood A. Clinical significance of a polymerase chain reaction assay for the detection of *M.tuberculosis*. *Am J Clin Pathol* 1996;105:200-4.
- 33) Scarpellini P, Racca S, Cinque P et al. Nested polymerase chain reaction for diagnosis and monitoring treatment response in AIDS patients with tuberculous meningitis. *AIDS* 1995;9:895-900
- 34) Smith MB, Bergman JS, Harris SL. Evaluation of the ROCHE AMPLICOR MTB assay for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum specimens from prison inmates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;27:113-6.
- 35) Tan MF, Ng WC, Chan SH, Tan WC. Comparative usefulness of PCR in the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in different clinical specimens. *J Med Microbiol* 1997;46:164-69.
- 36) Knox CM, Chandler D, Graham A, Short MS, Margolis TD. Polymerase chain reaction-based assays of vitreous samples for the diagnosis of viral retinitis. *Ophthalmology* 1998,105:37-45.
- 37) Afghani B, Stutman HR. Polymerase chain reaction for diagnosis of *M. tuberculosis*: comparison of simple boiling and a conventional method for DNA extraction. *Biochem Mol Med* 1996;57:14-8.
- 38) Siegel S, Castellan JN. *Estadística no paramétrica Aplicada a las ciencias de la conducta*. Trillas, 2ª. México, D.F. 1995.
- 39) Helbig H, Noske W, Kleneidain M et al. Bacterial endophthalmitis after anterior chamber paracentesis. *Br J Ophthalmol* 1995;79:866.
- 40) Mansour AM, Haymond R. Choroidal tuberculomas without evidence of extraocular tuberculosis. *Graefe's Arch Ckin Exp Ophthalmol* 1990;228:382-5.
- 41) Asensi F, Otero MC, Pérez-Tamant D. Tuberculous Iridocyclitis in a three year-old girl. *Clin Pediatrics* 1992;22:14-5

ANEXO 1.

Historia Clínica e Interrogatorio de la Clínica de Uveítis de la Asociación para Evitar la Ceguera en México, I.A.P

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



CLINICA DE UVEITIS

Este es un cuestionario confidencial, su propósito es obtener información de su historia médica. Por favor conteste todas las preguntas. Si tiene alguna duda marque la pregunta y pídale al personal médico que lo interroge, que se la aclare.

Fecha. Nombre.
Edad Estado Civil.
Lugar de nacimiento.
Fecha de nacimiento.
Ocupación.
Dirección Permanente.
Teléfono
Dirección en el Distrito Federal.
Teléfono.

Por favor escriba las molestias que ha tenido en los ojos desde que comenzó su padecimiento actual. Enliste los medicamentos que toma o se aplica actualmente.

Si la contestación a las siguientes preguntas es SI, coloque un círculo alrededor del de sí. Si la contestación es NO dibuje el círculo alrededor de no.

HISTORIA FAMILIAR. Incluye abuelos, tíos y primos por parte de padre y madre. Incluye también papá, mamá, hermanas y hermanos vivos o muertos. Estas preguntas se refieren a su familia NO a usted.

Alguien de su familia (sin incluirlo a usted) ha tenido:

Tuberculosis	SI	NO	Artritis	SI	NO
Anemia Severa	SI	NO	Diabetes	SI	NO
Asma	SI	NO	Alergias	SI	NO
Gota	SI	NO	Sifilis	SI	NO

Presión sanguínea alta SI NO

¿Alguien de su familia ha tenido problemas médicos con?...

Ojos	SI	NO	Piel	SI	NO
Riñones	SI	NO	Pulmones	SI	NO
Intestino	SI	NO	Cerebro	SI	NO
Cualquier Glándula.	SI	NO			

HISTORIA PERSONAL.- Las siguientes preguntas se refieren exclusivamente a usted.

¿En que estados de la republica ha vivido?		
¿Ha vivido alguna vez fuera de la República Mexicana?	SI	NO
¿Fuma usted?	SI	NO
¿Ha utilizado alguna droga regularmente?	SI	NO
¿Ha tomado o toma alguna píldora anticonceptiva?	SI	NO
¿Alguna vez ha comido carne cruda?	SI	NO
¿Ha tenido alguna vez un cachorro de menos de 3 años de edad?	SI	NO
¿Estaba desparasitado?	SI	NO
¿Ha tenido alguna vez un gato menor de 3 años?	SI	NO
¿Estaba desparasitado?	SI	NO
¿Anteriormente la salud de usted era buena?	SI	NO
¿Ha sufrido alguna enfermedad crónica?	SI	NO
¿HA TENIDO ALGUNO DE LOS SIGUIENTES PROBLEMAS?		
¿Fuegos? (úlceras en boca o labios)	SI	NO
¿Tuberculosis?	SI	NO
¿Neumonía?	SI	NO
¿Reumatismo?	SI	NO
¿Artritis?	SI	NO
¿Asma?	SI	NO
¿Alergias?	SI	NO
¿Anginas severas?	SI	NO
¿Diarrea severa y persistente?	SI	NO
¿Diabetes?	SI	NO
¿Fiebre escarlatina?	SI	NO
¿Pteuresia?	SI	NO
¿Manchas en la piel?	SI	NO
¿Infección por parásitos?	SI	NO
¿Otra enfermedad severa?	SI	NO
¿Ha tenido alguna vez fiebre reumática?	SI	NO
Si así fue, tuvo alguna complicación en riñones o corazón?	SI	NO
¿Ha tenido alguna vez fiebre constante, sin causa aparente?	SI	NO
¿Ha sido tratado de anemia?	SI	NO
¿Ha tenido o ha sido tratado de sífilis?	SI	NO
¿Ha sido tratado de gonorrea?	SI	NO
¿Algun doctor la ha tratado de algún tumor o cáncer?	SI	NO
¿Ha sangrado de la boca?	SI	NO
¿Ha sangrado de la nariz?	SI	NO
¿Ha sangrado de los pulmones?	SI	NO
¿Ha sangrado alguna vez del estomago?	SI	NO
¿Ha sangrado alguna vez del intestino o del recto?	SI	NO

¿Lo han tratado alguna vez con radiaciones? SI NO
¿Lo han operado alguna vez? SI NO

Por favor enliste las operaciones que le han realizado anotando las fechas en que fueron realizadas.

CABEZA.

¿Ha sufrido de fuertes y frecuentes dolores de cabeza? SI NO
¿Se marea frecuentemente? SI NO
¿Siente frecuentemente que se va a desmayar? SI NO
¿Se le adormece o siente cosquilleo en alguna parte del cuerpo? SI NO
¿Alguna parte del cuerpo se le ha paralizado? SI NO
¿Alguna vez ha tenido alguna convulsión? SI NO
¿Ha tenido alguna vez algún golpe en la cabeza? SI NO

OÍDOS.

¿Escucha ruidos constantes en algún oído? SI NO
¿Ha tenido alguna infección en algún oído? SI NO

NARIZ Y GARGANTA.

¿Le han quitado las anginas? SI NO
¿Está ronco frecuentemente? SI NO
¿Se le tapa la nariz frecuentemente? SI NO
¿Tiene escurrimiento nasal constantemente? SI NO
¿Ha tenido alguna vez problemas con los senos nasales? SI NO

DENTAL.

¿Le fueron revisados los dientes el año pasado? SI NO
¿Ha tenido algún absceso dental últimamente? SI NO

PIEL.

¿Tiene comezón constante? SI NO
¿Le salen erupciones frecuentes en la piel? SI NO

RESPIRATORIO.

¿Tose usted constantemente? SI NO
¿Tose con sangre? SI NO
¿Al toser arroja algún material? SI NO
¿Ha tenido alguna enfermedad seria de pulmón? SI NO
¿Ha vivido alguna vez con alguien enfermo de tuberculosis? SI NO
¿Tiene sudores por la noche? SI NO
¿Tiene escalofríos o fiebre en la noche? SI NO

GASTROINTESTINAL.

¿Ha tenido diarrea con sangre? SI NO
¿Ha tenido o tiene problemas intestinales? SI NO

SISTEMA BILIAR.

¿Se le han puesto amarillos la piel y los ojos? SI NO
¿Ha tenido problemas serios con el hígado o la vesícula? SI NO

HUESOS Y ARTICULACIONES.

Sus articulaciones (cogonaduras), ¿Se le hinchan y duelen?	SI	NO
¿Se le han puesto rojas?	SI	NO
¿Ha sentido que se le ponen duras (rígidas)?	SI	NO
¿Tiene dolores fuertes en piernas o brazos?	SI	NO
¿Tiene dolores en la espalda que le impidan trabajar?	SI	NO
¿Se le pone dura (rígida) la espalda?	SI	NO
¿Se le ponen rígidas las articulaciones o los músculos después de dormir?	SI	NO

GENITOURINARIO.

¿Algún doctor de ha dicho que tiene alguna enfermedad en los riñones o vejiga?	SI	NO
¿Ha sangrado por la orina?	SI	NO
¿Ha tenido ardor o dolor al orinar?	SI	NO
¿Ha tenido alguna secreción de sus genitales?	SI	NO

NEUROMUSCULAR.

¿Ha estado usted demasiado cansado, incluso para comer?	SI	NO
¿Está frecuentemente enfermo?	SI	NO
¿Está usted frecuentemente en cama?	SI	NO

GENERALES.

¿Cuál es su altura?	Mts.	Cms.		
¿Cuál es su peso usual?	Kgs.			
¿Cuál es su peso actual?	Kgs.			
¿Ha perdido más de 5 Kgs. en el último año?	SI	NO		
¿Es esta la primera vez que tiene esta enfermedad en los ojos?	SI	NO		
¿Alguien de su familia ha tenido alguna enfermedad similar?	SI	NO		

COMENTARIOS.



ASOCIACION PARA EVITAR LA CEGUERA EN MEXICO, I. A. P.

HOSPITAL DR. LUIS SANCHEZ BULNES

HISTORIA CLINICA

UVEITIS

NOMBRE _____

EXPEDIENTE _____

Padecimiento actual _____

Datos positivos del cuestionario de Uveitis: _____

OD

OI

AV _____ CV _____ CC _____ AV _____ CV _____ CC _____

TO _____

TO _____

HIPEREMIA _____

Conjuntival _____

Ciliar _____

EPISCLERA _____

Dolor _____

CORNEA _____

Edema _____

Opacidades _____

Vascularización _____

Depósitos retroqueráticos: _____

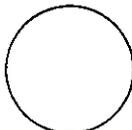
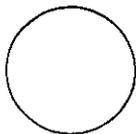
Finos _____

Medianos _____

"Mashed potato" _____

Grasa de Carnero _____

Otros _____



CAMARA ANTERIOR

Amplitud _____

Flare _____

Células _____

Pigmento _____

Diagnóstico anatómico:

Etiología probable (a descartar).

Estudios.

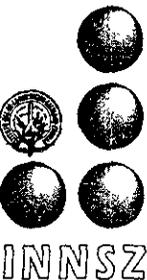
Tratamiento:

Dr (a) _____

ANEXO 2.

Hoja de autorización de procedimientos quirúrgicos del Hospital de la Asociación para evitar la Ceguera en México.

Carta de consentimiento del protocolo



INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION • SALVADOR ZUBIRAN

México, D.F., a 30 de julio de 1997.

DR. JOSE SIFUENTES OSORNIO
Departamento de Microbiología
Instituto.

Estimado Dr. Sifuentes:

Por medio de la presente le comunico que en relación al proyecto "Detección de ADN de *mycobacterium tuberculosis* por técnica de reacción en cadena de polimerasa en acuoso y vítreo en pacientes con uveítis posteriores y panuveítis". REF-695. El CIBH decidió aprobarlo. Le recuerdo que dicha carta debe además contar con un teléfono para localizar a los investigadores y la firma de 2 testigos.

Le deseo éxito en el proyecto y espero que al final del proyecto nos envíe un resumen.

Le ruego de la manera más atenta que cualquier correspondencia debe contar con el número de referencia.

Sin más por el momento quedo, de usted.

Atentamente.

Mario Humberto Cardiel Ríos

Dr. Mario Humberto Cardiel Ríos
Coordinador del

Comité Institucional de Investigación Biomédica en ~~Humanos~~ HUMANOS



c.c.p. Dr. Rubén Lisaker - Subdirector General de Investigación
c.c.p. C.P. Martha Arredondo Urzua - Jefe del dept. de Control de Cuentas Espec. para la Investigación

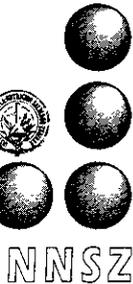
Investigación

Traducción Servicio

Asistencia Docencia

062060

• Vasco de Quiroga 75,
• Delegación Iztapalapa
• C.P. 14000 México D.F.
• Tels. 573-12-00
• 573-06-11



INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION ■ SALVADOR ZUBIRAN

**CARTA DE CONSENTIMIENTO
PARTICIPACION EN EL PROYECTO DE INVESTIGACION TITULADO :
DETECCION DE ADN DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN
HUMOR ACUOSO Y VITREO POR TECNICA DE PCR PARA
DIAGNOSTICO DE UVEITIS TUBERCULOSA.**

México, D.F. a de de 1997.

A quien corresponda.

Presente

Yo _____ he sido informada (o) sobre el estudio arriba mencionado, el cual se realiza en pacientes con uveítis probablemente tuberculosa.

Estoy enterada (o) de que se me tomará una biopsia de los líquidos intraoculares en mi ojo _____ para establecer el diagnóstico de la uveítis que padezco; entiendo que éste es un procedimiento de gran ayuda para el diagnóstico de mi enfermedad. Una vez que mis Médicos tengan el diagnóstico podré recibir el tratamiento específico.

Me han explicado que los riesgos del procedimiento son poco frecuentes e incluyen: hemorragia intraocular transitoria, catarata, infección y desprendimiento de retina. Además, me han informado que estas complicaciones también ocurren cuando los pacientes no reciben el tratamiento adecuado y oportuno.

En caso de presentarse alguna de las complicaciones, los investigadores me han informado que recibiré el tratamiento pertinente sin ningún costo para mí

Se me informó que en caso de no participar en este estudio, no habrá modificación en la calidad de la atención médica que recibo en el Hospital de la Asociación para evitar la Ceguera en México o en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

Investigadores. Dr. José Sifuentes Osorio _____

Dra. Gabriela Ortega Larrocea _____

Participante: _____

Testigo : Nombre . _____

Firma : _____

Investigación

Tradicón Servicio

Asistencia Docencia

062060

•Vasco de Quiroga 15,
•Delegación Tlalpan
•C.P.14000 México D.F.
• Tels. 573-12-00
• 573-06-11



ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MEXICO, I. A. P.

HOSPITAL DR. LUIS SANCHEZ BULNES

FUNDADA EN AGOSTO DE 1918

VICENTE GARCIA TORRES No. 48 COL. SAN LUCAS COYOACAN 04030 MEXICO, D.F.

TEL.: 5659-3597 FAX: 5659-3308

A QUIEN CORRESPONDA:

Hago constar que he sido advertido de la necesidad de ser sometido a una intervención quirúrgica con anestesia y de los peligros que la anestesia y la intervención implican, manifestando que acepto voluntariamente estos riesgos por lo que relevo a la Asociación para Evitar la Ceguera en México, al Médico operador y al Anestésista de cualquier responsabilidad que pudiera sufrir en mi vista y en mi vida, por la intervención sugerida.

México, D. F., a _____ de _____ de _____

Firma del Enfermo
o de la persona responsable

Testigo

Testigo