

11218
9



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



I.S.S.T.E.
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

"FRECUENCIA DE TUBERCULOSIS, EN PACIENTES CON LEUCEMIA
AGUDA, ATENDIDOS EN EL C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE",
COMPARADA CON LA DE ENFERMOS TUBERCULOSOS
SIN NEOPLASIAS Y SIN INMUNODEFICIENCIAS"

Para obtener el diploma de especialidad en
Hematología

Asesor
Dr. Manuel A. López Hernández

Presenta
Dr. Rodrigo Reséndiz Olea

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN





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.




DR. MAURICIO DISILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION


DR. MANUEL A. LOPEZ HERNANDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE HEMATOLOGIA Y ASESOR

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**A mi familia:
Por su apoyo y comprensión.
A mis maestros:
Por su esfuerzo y dedicación.
A mis pacientes:
Por su cooperación e invaluable aporte.
A ti Laura.**

Gracias.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

C

CENTRO MEDICO NACIONAL

" 20 NOVIEMBRE"

SERVICIO DE HEMATOLOGIA.

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN HEMATOLOGIA.

"Frecuencia de tuberculosis, en pacientes con leucemia aguda, atendidos en el CMN " 20 de noviembre", comparada con la de enfermos tuberculosos sin neoplasias y sin inmunodeficiencias"

ASESOR : DR. MANUEL LOPEZ HERNÁNDEZ.

REALIZO.- DR. RODRIGO RESENDIZ OLEA.

" Hay una enfermedad espantosa que prepara a su víctima como si fuera para morir... "

Nicholas Nickleby.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE:

1. - ANTECEDENTES.

2. - MATERIAL Y METODOS.

3. - RESULTADOS.

4. - DISCUSIÓN.

5. - CUADROS.

6. - BIBLIOGRAFÍA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN.

Objetivo. Conocer la frecuencia de tuberculosis; durante los últimos años, en pacientes con leucemia aguda, y compararla con la observada en enfermos sin neoplasias o inmunodeficiencias.

Pacientes y métodos. De Enero de 1996 a Julio del 2002 se estudiaron, en forma retrospectiva, 24 pacientes con tuberculosis. Se buscaron los siguientes datos: nivel económico, región de origen, patología asociada, asociación con leucemia aguda, época de presentación en el caso de leucemia aguda, tratamientos empleados, modificaciones en el tratamiento antileucémico y destino final.

Resultados. La edad promedio fue 27 años, nivel económico medio, predominio en provenientes de la región sur del país (62.5 %, con $p = 0.03$). La asociación tuberculosis-leucemia aguda, sucedió en 12 casos,; la leucemia fue la mas frecuente de todas las patologías asociadas a tuberculosis (50%, con $p = 0.001$). El sitio de localización más común, en éstos enfermos, fue el pulmonar. En 58% de los casos leucemia-tuberculosis, la leucemia precedió a la tuberculosis. La frecuencia de tuberculosis en pacientes con leucemia aguda fue de 4.9 %. Todos los enfermos recibieron tratamiento antifímico. No se modificó el esquema de quimioterapia y no se encontró incremento en la mortalidad.

Conclusiones. La frecuencia de tuberculosis asociada a leucemia es mayor que en la población general. Su localización mas frecuente es en el pulmón. Es curable y no modifica el pronóstico de la leucemia.

Palabras claves: Tuberculosis, Leucemia, Factores de riesgo.

ABSTRACT.

Objective. To know the frequency of tuberculosis, during the last five years, in patients with acute leukemia, and compare them with observed in patients without cancer or immunodeficiency.

Patients and methods. Of January 1996 to July 2002, 24 patients were studied. The following data were looked for economic level, origin region, associate pathology, association with acute leukemia, presentation time; in the case of acute leukemia used treatments, modifications in the treatment and leukemia-drug and final destination.

Results. The age average was 27 years, medium economic levels, with high prevalence in natives of the south regions (62.5 % with $P = 0.03$). The association tuberculosis-acute leukemia, in 12 cases and was the more frequent of all pathologies associated to tuberculosis (50 %, with $P = 0.001$). The commonest localization, in these patients was the lung. In 58 % of the cases the leukemia preceded to tuberculosis. The tuberculosis frequency in-patient with acute leukemia was of 4.9 %. All patients received antituberculous treatment. The antileukemic chemotherapy was not changed.

Conclusions. The frequency of tuberculosis in leukemic patients is more common than in general population. The commonest localization is in lung. The antituberculous treatment is curative and do not affect the prognosis of acute leukemia.

Key words: Tuberculosis, Leukemia, and risk factors.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1. -INTRODUCCIÓN.

La tuberculosis es una infección causada por micobacterias conocidas desde 1882. A partir de 1985 y en relación con la aparición de la epidemia del SIDA se noto incremento importante en la incidencia de tuberculosis a tal grado que en 1993 la organización mundial de la salud (OMS) la declaró en el ámbito mundial como emergencia en salud (1)

La OMS informó, entre 1990 y 1999, un total de 90 millones de casos nuevos y 30 millones de muertes por tuberculosis. Los indicadores predicen un incremento de los 8.8 millones de casos en 1999 y 10.2 millones de casos nuevos para 2005. (1,2)

La infección puede ser provocada por alguno de dos tipos de bacterias:

Mycobacterium tuberculosis o *Mycobacterium bovis* que tienen capacidad para infectar cualquier órgano de la economía, aunque con mayor frecuencia los pulmones (1,3) Se describen tres tipos de infección (3):

- Infección primaria: sin contacto previo con la micobacteria.
- Tuberculosis primaria progresiva: en casos con incapacidad para desarrollar respuesta inmunitaria celular suficiente para controlar la infección, es mas frecuente en niños y en paciente con inmunocompromiso.
- Tuberculosis por reinfección: en pacientes con contacto previo con la micobacteria en los cuales, por diferentes factores, se presenta la reactivación de focos latentes de infección

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La tuberculosis es una inflamación bacteriana necrotizante; los órganos mas afectados, en orden de frecuencia (2,3,4,5): Pulmones, riñones, huesos, ganglios linfáticos, meninges, tubo digestivo, pericardio, peritoneo, piel, aparato genitourinario, médula ósea, glándulas suprenales, pleura, laringe, mediastino, oído medio y articulaciones. La lesión básica es un granuloma de células epiteloideas con necrosis y caseificación. Las vías de diseminación, en orden de importancia, son (5): aérea, linfática, hematogena y por inoculación cutánea.

De acuerdo con el Center for Disease Control and Prevention (CDC) Atlanta los factores de riesgo mundialmente aceptados son (6)

- infección por VIH
 - Contacto con pacientes infectados.
 - Originarios de regiones de alta prevalencia.
 - alcoholismo
 - baja masa corporal
 - nivel económico bajo
 - Uso de corticoides.
 - Abuso de drogas endovenosas.
 - Trabajadores de salud.
- En pacientes con leucemia aguda se han descrito, además de estos factores, el uso de quimioterapia, con el inevitable efecto inmunosupresor, y la estancia prolongada en hospitales (6)

TESIS CON
FALLA DE CUBRILLEN

Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis dependen de la localización del foco de infección algunas veces acompañadas de síntomas generales susceptibles de presentarse en otras enfermedades, incluyendo neoplasias hematológicas o no. En caso de sospecha de tuberculosis el CDC ha emitido los siguientes lineamientos (6): Aislamiento, identificación y tratamiento temprano de individuos con sospecha de tuberculosis; aplicación de métodos diagnósticos de imagen que ayuden a localizar la enfermedad; disponer de personal de salud capacitado para el control, manejo y lectura de la prueba de la tuberculina

Para el aislamiento e identificación del germen existen numerosas pruebas útiles (2,7,10):

- Baciloscopia: Identifica directamente al bacilo. Sólo es positivo en 42% de los casos.
- Cultivo: los resultados se obtienen en 4 a 6 semanas. Es altamente específico y sensible.
- Reacción en cadena de la polimerasa: Con alta sensibilidad pero baja especificidad.
- Amplificación del ácido nucleico: se requieren de 2 a 4 semanas para procesarla y tiene sensibilidad de 83 % con especificidad de 97%.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El estándar de oro para el diagnóstico de tuberculosis continúa siendo los métodos tradicionales: (3)

- Cultivo en medio Lowenstein - Jenson.
- Estudio histopatológico.
- Estudios radiológicos.

En la búsqueda del bacilo si no es posible la identificación en esputo se procede a realizar lavado bronquial, biopsia transbronquial y de cualquier otro tejido en el cual se sospeche afección por el bacilo.

El estudio radiológico puede ser negativo en tórax puede haber condensación no homogénea, con distribución segmentaria o no, con compromiso más frecuente del segmento apical o posterior del lóbulo superior o apical del inferior, puede haber cavidades y en caso de TB miliar hay nódulos pequeños bien delimitados.

La prueba de intradermoreacción solo es útil en lugares no endémicos y en menores de 4 años de edad, el 90 % de la población tiene induración de 10 mm y en más de 20 mm traduce infección o falso positivo.

En la literatura publicada la frecuencia de tuberculosis es poco frecuente pero reconocen a las enfermedades hematológicas como factor de riesgo para tuberculosis mencionando que durante la quimioterapia en sus periodos de neutropenia hay riesgo de reactivación de focos primarios de TB por la disfunción inmune prolongada, uso de corticoides e incremento de la susceptibilidad para micobacterias (11)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La persistencia de la fiebre posterior a un período de neutropenia se relaciona en los pacientes con leucemia en forma más frecuente a infección por gérmenes oportunistas entre ellos Micobacterias, Hongos y citomegalovirus. La fiebre suele ser prolongada y se relaciona a infiltrados pulmonares, efusión pleural y linfadenopatías, con radiografía de tórax normal. (12)

Se han relacionado cuadros de tuberculosis posterior a transplante de médula ósea en pacientes con leucemia aguda con único antecedente de haber visitado zonas endémicas Y con una frecuencia de 0.6 % y la relación encontrada es el estado de inmunosupresion secundaria. (13)

Casos de reporte en la literatura la constituyen la meningitis tuberculosa relacionada a la aplicación de la vacuna BCG 5- 6 meses previos al cuadro neurológico y en tratamiento bajo QT por leucemia aguda, en todos los casos el estado de inmunocompromiso jugo un papel importante pero en todos ellos el DX fue realizado por pleocitosis de LCR con predominio de mononucleares y crecimiento en cultivo de BAAR en todos ellos, el tratamiento quimioterapéutico no fue interrumpido y lograron curación de la TB. (14)

El propósito de este estudio es conocer la frecuencia de tuberculosis, durante los últimos años, en pacientes con leucemia aguda, y compararla con la observada en enfermos sin neoplasias o inmunodeficiencias.

Paralelamente se investigo la coexistencia de factores de riesgo señalados por la CDC y el destino de los pacientes con la asociación leucemia y tuberculosis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2. -MATERIAL Y METODOS.-

Fueron estudiados todos los pacientes, de cualquier edad y sexo, con diagnóstico de tuberculosis con ó sin leucemia atendidos en el CMN "20 de Noviembre", del 1° de enero de 1996 al 31 de Julio del 2002.

El diagnóstico de tuberculosis se fundó en:

- a) Alteraciones radiológicas, en el caso de localización pulmonar.
- b) Baciloscopia positiva.
- c) Histopatológico positivo, en el caso de localizaciones extrapulmonares.
- d) Cultivo positivo para BAAR.
- e) PCR o ELISA para BAAR positivo.

El diagnóstico de leucemia aguda, se fundó en alteraciones clínicas y hematológicas indicativas de la enfermedad y más de 30% de blastos en la médula ósea. La clasificación citomorfológica se realizó de acuerdo a los criterios del grupo Franco-Americano-Británico (FAB).

Fueron excluidos los enfermos con algún otro tipo de neoplasia o con inmunodeficiencias primarias.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los datos fueron tomados de expedientes proporcionados por el Servicio de Bioestadística y Archivo Clínico. Se capturaron las siguientes variables: sexo, edad, lugar de origen, lugar de residencia, fecha de ingreso al hospital, ocupación, alcoholismo, tabaquismo, uso de corticoides, uso de medicamentos endovenosos, nivel económico, masa corporal, tuberculosis previa, patología de base, fecha de diagnóstico de leucemia, fecha de diagnóstico de tuberculosis, otra patología, localización de la tuberculosis, tratamiento antifímico, tratamiento inmunosupresor, tratamiento antileucémico, tipo de leucemia (FAB) y destino: Remisión continua ó Recaída.

Definición de términos:

- Remisión de leucemia aguda: desaparición de todas las manifestaciones atribuidas a la enfermedad, normalización de la biometría hemática y médula ósea con menos de 5 % de blastos.
- Recaída de leucemia aguda: aparición en médula ósea de mas de 5 % de blastos después de haber obtenido la remisión.
- Tratamiento inmunosupresor: uso cíclico de alguno(s) de los siguientes antineoplásicos: daunorubicina, idarubicina, mitoxantrona ó epirubicina; vincristina, ciclofosfamida, mercaptopurina, metrotexate, citarabina, etopósido y corticoides (hidrocortisona, prednisona ó dexametasona).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Para el análisis estadístico se utilizó el programa EPI6.04.d. La descripción de variables no numéricas fue por proporciones y para su comparación se utilizó la χ^2 . Las variables numéricas se describieron en promedios y límites reales. Las comparaciones entre variables numéricas se efectuaron con la prueba de la t o Kuskall Wallis. Se tomó como significancia una $p < 0.06$.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.- RESULTADOS.-

Se incluyeron 24 pacientes con diagnóstico de tuberculosis. La distribución por sexo incluyó once mujeres y trece hombres. La edad promedio fue de 27 años (límites de 6 y 59 años).

La región de procedencia; tres provinieron de la región norte (Baja California, Chihuahua, Zacatecas), quince de la región sur (Veracruz, Tabasco, Guerrero, Oaxaca, Chiapas) y seis de la región centro (Querétaro, Estado de México y Distrito federal). La procedencia, a favor de la región sur, fue estadísticamente significativa ($p = 0.03$).

En cuanto a la ocupación se distribuyeron de la siguiente manera: Escolares (12), profesores (6) empleadas (2), bomberos (1), contadores (1), médicos (1), ama de casa (1) Solo dos eran trabajadores de la salud, siete tenían COMBE positivo. Predominó el nivel económico medio con 21 pacientes (87.5 %) y 3 de nivel bajo (12.5 %).

La media de percepción mensual se encontró en \$4'780 pesos con un rango \$2'600 a \$6'960. El número de dependientes varío entre 1 y 5.

La masa corporal fue normal en 13 pacientes (54.2%) y baja en 11 (45.8 %), y solo un caso tenía antecedente previo de tuberculosis.

En cuanto a los factores de riesgo para TB se encontró etilismo (11), tabaquismo (11), empleo de medicamentos endovenosos (9), y uso de corticoides en forma crónica (5).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las principales patologías asociadas a tuberculosis se encuentran en el Cuadro 1. En 7 pacientes (29%), la tuberculosis fue la única enfermedad encontrada.

El sitio de localización de la tuberculosis en forma descendente fue pulmonar (9), sistémica (6), sistema nervioso central (3), Renal (2), ganglionar (2), pericardio (1). Visceral (1).

La patología que más se asoció a tuberculosis fue la leucemia aguda ($p = 0.001$). El diagnóstico de tuberculosis precedió al de la leucemia aguda en tres pacientes. Tuvieron localización visceral (1), pulmonar (1) y ganglionar (1). El diagnóstico de leucemia aguda precedió al de tuberculosis en 7 pacientes; tuvieron tuberculosis sistémica (3) y localización pulmonar (4). Sólo en dos pacientes el diagnóstico de ambas patologías se hizo en forma simultánea y en ambos casos la localización fue pulmonar. Todos recibieron tratamiento antifímico (Rifampicina / Isoniacida / Pirazinamida / Etambutol 72 dosis seguidas de Rifampicina / Isoniacida 56 dosis.)

El tratamiento inmunosupresor confirió un riesgo mayor de asociación Tuberculosis leucemia con una $P = 0.00001$.

Los pacientes con leucemia aguda tuvieron significativamente mayor frecuencia de tuberculosis pulmonar, comparados con los no leucémicos (Cuadro 2). La masa corporal y nivel socioeconómico no tuvieron diferencia estadísticamente significativa, al comparar el grupo de los pacientes con leucemia aguda y el resto.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La mortalidad, en pacientes con leucemia aguda (6), no se relacionó con la tuberculosis: cuatro fallecieron por alteraciones vasculares cerebrales (hemorragia cerebral con trombocitopenia (2), infarto cerebral (1), hidrocefalia secundaria a neurocisticercosis (1), el resto por actividad leucémica (1) y otro por sepsis bacteriana.

En ningún paciente se modificó el plan quimioterapéutico a causa de la tuberculosis y el tiempo de quimioterapia programada tampoco fue alterado.

Durante el período del estudio ingresaron 244 pacientes con leucemia aguda *de novo*. La asociación leucemia-tuberculosis representa el 4.9% de todos los casos de leucemia aguda.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4. -DISCUSIÓN.-

Los pacientes con diagnóstico de tuberculosis tienen factores de riesgo ya conocidos con diferente aplicabilidad de acuerdo al medio y nivel de atención a la salud recibida, reduciéndose con ello la cantidad de pacientes manejados en un tercer nivel de atención, solo 69 ingresos en el período de estudio comparado con 244 pacientes leucémicos de novo, no reflejando el ámbito real de la tuberculosis a nivel nacional.

En nuestro centro el 4.9 % de los pacientes con leucemia aguda, tienen además tuberculosis, porcentaje que esta por arriba de la población normal, ya que la OMSS reporta 45 casos por 10 000 habitantes en países del tercer mundo constituyendo un 0.45 %, reflejo del compromiso inmunológico importante al que se hayan sometido los pacientes con Leucemia. (15)

Los factores de riesgo establecidos por la CDC que en nuestros pacientes mostraron significancia estadística fueron la región geográfica de procedencia siendo la región sur la de mayor posibilidad de tener tuberculosis sin elevar con ello el riesgo de presentar leucemia, (6). No es posible aclarar en el presente estudio si solo son los factores de riesgo incluido nivel socioeconómico los que favorecen este hecho o bien la mayor afluencia a nuestro hospital de pacientes de esa región, (62.5 % de los pacientes ingresados).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EL segundo factor identificado es la quimioterapia inmunosupresora con la cual se incrementa en forma significativa el riesgo, adicional a la neoplasia hematológica, acorde a lo reportado por la literatura. (3, 6, 15).

La asociación de tuberculosis con otra patología, en nuestro universo de estudio fue significativamente mayor cuando se asocia a leucemia, condición que por sí sola constituye riesgo para la primera. (3), aunque, de acuerdo a los resultados obtenidos, no empeora el pronóstico de la leucemia, ya que bajo tratamiento antifímico se consigue curación y continuidad en el programa de quimioterapia antineoplásica establecida.

En cuanto al sitio de localización de la tuberculosis: el pulmonar tiene mayor porcentaje 54.5 % en los pacientes con leucemia y un 23 % en los pacientes sin leucemia en los cuales la localización más frecuente fue la localización no pulmonar. El hallazgo para los pacientes con TB y leucemia está acorde con lo reportado en la literatura, pulmón, riñón y huesos. (2, 3, 4, 5). (Ver tabla 4) y la explicación sobre la base teórica obtenida es una tuberculosis por reinfección, condicionada por reactivación de focos inactivos en el período de inmunosupresión siendo la vía respiratorio baja el sitio primario de infección (complejo de Ghon) (3).

Concluimos que el paciente con leucemia aguda tiene un riesgo mayor de contraer tuberculosis, principalmente de localización pulmonar, y los factores de riesgo de peso son la inmunosupresión producida por quimioterapia antileucémica; posiblemente la leucemia, por sí misma, favorezca la adquisición de tuberculosis. No es necesario atenuar la intensidad del tratamiento antineoplásico si el manejo antifímico es efectivo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Son tributarios de investigación dirigida al diagnóstico de tuberculosis aquellos pacientes con estados de inmunocompromiso crónico y con los factores de riesgo establecidos por la CDC. Obviamente la investigación diagnóstica es urgente si se encuentran tos y expectoración crónicas, con o sin hemoptisis, fiebre de origen indeterminado, infiltrados pulmonares no explicados por infección bacteriana o micótica o linfadenopatías no relacionadas con actividad leucémica (3, 5, 15, 16).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.-

Cuadro 1.-Patologías asociadas a tuberculosis en pacientes estudiados en el período de Enero de 1996 a Julio del 2002.

PATOLOGÍA.	N=	%
CARDIOPATIA CONGENITA.	2	8.3
EPILEPSIA.	2	8.3
FIEBRE REUMÁTICA.	1	4.2
LEUCEMIA AGUDA	12	50.0
TOTAL.	17	70.8

Neoplasia hematológica: Leucemia aguda linfoblástica, leucemia aguda mielóide, anemia refractaria con exceso de blastos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 2.-Frecuencia de tuberculosis con localización pulmonar en pacientes con y sin leucemia aguda. ($P > 0.03$).

PATOLOGIA	PULMONAR	OTROS SITIOS	TOTAL
CON LEUCEMIA.	6	5	11
SIN LEUCEMIA.	3	10	13
TOTAL.	9	15	24

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

6.-

BIBLIOGRAFÍA.

1. —Ravigliones MC, Zinder PE, Kochi A, Global epidemiology of tuberculosis. *Jama*. 1995; 273:220-26. Atlanta.
2. -Catarizo A, Peri S, Crarridge J, Dunbar S, et al. The role of clinical suspicion in evaluation a new diagnostic test for active tuberculosis. *Jama* 2000; 283:639-45.
3. -Rivera-Benitez C, Espinosa-Rey J, Tuberculosis pulmonar en: Halabe-Cherem J, Lifshits A, Lopez Barcenas J, Ramiro HM. (eds) "El internista". 1ª edición. 619-30,956-68. Interamericana Mc Grow-Hill 1997.
4. -Levitt MD, Tuberculosis pulmonar en: Wyngaarden JB, Smith LH, (eds) "Tratado de medicina interna Cecil". México 1991.
5. -Issebaacher KJ, Braun E, Wilson JD, Martin JB, Faber AS, Kasper DL. "tuberculosis pulmonar en: Principios de medicina Interna . 13 edicion, Vol 2; Interamericana Mc Graw-Hill. 1994.
6. -Manangan LP, Simmonds DN, Plugliese G. et al. Are us hospital making progress in implementing guidelines for prevention of Mycobacterium tuberculosis transmission? *Arch Intern Med* 1998; 158:1440-44. Multicentrico EE.UU.
7. - Laura -Gennarom. Immunologist diagnosis of tuberculosis clinical infectious diseases 2000:30 (supply 3): S243-6. New York.
8. - Scott B, Schmid M, Nettleman MD. Early identification and isolation of inpatients at high risk for tuberculosis. *Arch Intern Med*. 1994; 154:326-30. Iowa.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9. -Blumbarg H, Watkins OL, Berschling JD, Preventing the nosocomial transmission of tuberculosis. *Ann Intern Med* 1995; 122:658-63. Atlanta.
- 10.- David Schlossberg, Diagnóstico inmunológico de tuberculosis en "tuberculosis " 3ª edición. 33-53. Mc Grow-Hill Interamericana 1999.
- 11.- Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P, Tuberculosis complicating neoplastic disease. A review of 201 cases. *Cancer* 1973; 33: 850-8.
- 12.- Engervall P, Kalin M, Bjorkholm M, Disseminated tuberculosis treated with amikacin in a patient with acute myelocytic leukemia. *Acta oncologica* 1997; 36 (4): 444-6.
- 13.- Aljurf M, Gyger M, Alrojhi A. et al. Mycobacterium tuberculosis infection in allogeneic bone marrow transplantation patients. *Bone Marrow Transplantation* 1999;24:551-54.
- 14.- Stone M, Vannier A, Storch S, Peterson C, Nitta A, Zhang Y. Brief Report: Meningitis due to iatrogenic BCG infection in two immunocompromised children. *N Engl J Med* 1995; 333 (9): 561- 3.
- 15.- Yuen KY, Woo CY. Tuberculosis in blood and marrow transplant recipients. *Hematol Oncol* 2002; 20:51-62.
- 16.- Chan L, loeffler A. Fever, cough and pneumonia in a patient with acute lymphocytic leukemia. *Pediatr Infect Dis J.* 1997; 16 (10): 1009 – 1014.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN