



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
“SALVADOR ZUBIRÁN”**

**“TUBERCULOSIS ABDOMINAL: ANÁLISIS  
RETROSPECTIVO DE LA SITUACIÓN EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN DURANTE 2000- 2007”**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:  
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**PRESENTA:  
DR. DANIEL GONZÁLEZ BLAS**

**TUTOR:  
DR. ARMANDO GAMBOA DOMÍNGUEZ**



**MÉXICO, D.F.**

**2008**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AUTORIZACIONES**

---

Dr. Arturo Ángeles Ángeles  
Jefe del Departamento de Anatomía Patológica

---

Dr. Armando Gamboa Domínguez  
Asesor de tesis

---

Subdirección de Enseñanza

## ÍNDICE

Resumen.....	4
Introducción.....	5
Justificación.....	9
Hipótesis.....	9
Objetivos.....	9
Marco teórico	
Agente causal.....	10
Aspectos clínico- epidemiológicos.....	14
Patogenia.....	17
Métodos histopatológicos de diagnóstico.....	24
Material y métodos.....	27
Resultados.....	29
Discusión.....	43
Conclusiones.....	46
Bibliografía.....	48

## Resumen

La tuberculosis, en todas sus formas, es un problema de salud pública mundial de acuerdo a la OMS. En México, se encuentra entre las primeras 20 causas de muerte con una mortalidad de 2.8 / 100 mil habitantes. Las formas extrapulmonares corresponden al 20 % de los casos, de éstas, la forma abdominal alcanza el 11 %. La tuberculosis abdominal constituye un reto diagnóstico, epidemiológico y terapéutico en nuestro país, principalmente por la falta de recursos para la realización de pruebas diagnósticas con elevada sensibilidad y especificidad. Este trabajo muestra el análisis retrospectivo de 23 casos diagnosticados, en el departamento de Patología del INCMNSZ en el periodo enero del año 2000 a junio del 2007, como “inflamación crónica granulomatosa compatible con tuberculosis”. La correlación morfológica con los hallazgos clínico-radiológicos permiten lograr un elevado índice de certeza diagnóstica, aún en ausencia de pruebas positivas consideradas “estándar de oro”.

## **Tuberculosis Abdominal:**

### **Análisis Retrospectivo de la situación en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán durante 2000 – 2007**

#### **Introducción**

La tuberculosis (tb) es una patología de especial interés en el campo de la Salud Pública. En 1993, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la tuberculosis en situación de emergencia global <sup>(1)</sup>. Para remediar el problema, y con el objetivo de lograr en el año 2000 la curación del 85 % de los enfermos bacilíferos y la detección del 70 % de éstos, se impulsaron diversas estrategias cuyos elementos constitutivos son los siguientes: 1. Diagnóstico de calidad, 2. Accesibilidad a los fármacos antituberculosos, 3. Abordaje clínico correcto, 4. Implantación adecuada de sistemas de notificación de casos, y 5. Apoyo político a los programas. No obstante, en el año 2000 se produjeron casi 2 millones de muertes y más de 8 millones de casos nuevos (casi el 10 % atribuible al VIH), por lo que las metas se pospusieron al 2005 <sup>(2)</sup>. Aún así, el programa desarrollado por la OMS es específico y ambicioso ya que pretende erradicar esta enfermedad para el año 2050 <sup>(3)</sup>. Según datos de la OMS, un tercio de la población mundial presenta actualmente infección tuberculosa latente. En 2005 hubo casi nueve millones de casos nuevos de Tb con una prevalencia de más de 14 millones de personas y casi 1.6 millones de muertes, lo que supone un letalidad del 18 %. Las mayores tasas de incidencia y mortalidad se produjeron en África con 343/ 100 mil y 74/ 100 mil habitantes respectivamente. Los datos referidos por la OMS en 2005, para todas las formas de tuberculosis, en las Américas muestran una incidencia de 39/ 100 mil habitantes (con un porcentaje global del 4 %), una prevalencia de 50/ 100 mil

habitantes, mortalidad de 5.5/ 100 mil habitantes y una letalidad del 14 %, similar a lo observado en Europa <sup>(3)</sup>.

En México, la tuberculosis, en todas sus formas, está entre las primeras 20 causas de muerte y ocupa el lugar número 15 en el registro por casos nuevos con tasa de 15.07 por 100 mil habitantes, con 15 492 casos nuevos y mortalidad de 2.8 por 100 mil habitantes <sup>(8)</sup>.

Por otra parte, la forma clínica más común de la tuberculosis es la enfermedad pulmonar (80 %), mientras que las formas extrapulmonares representan el 20 % de los pacientes no infectados con VIH, incrementándose hasta 50 % en pacientes con VIH. Los grupos de edad más susceptibles se encuentran en el rango de edad de los 25 – 44 años. Respecto a las formas extrapulmonares, éstas son de difícil diagnóstico en comparación con tuberculosis pulmonar. La tuberculosis extrapulmonar se encuentra comúnmente en ganglios linfáticos seguida por el sistema genitourinario, también puede haber afección osteoarticular, miliar, meníngea y abdominal. Clínicamente, la tuberculosis abdominal se presenta, por lo general, como obstrucción intestinal. Los sitios anatómicos involucrados incluyen: peritoneo, esófago, estómago, duodeno, íleon, apéndice cecal, región anorrectal y ganglios linfáticos, e incluso cualquier órgano intraabdominal como hígado o páncreas de manera infrecuente. De todos los casos, 75% corresponden a lesiones que afectan yeyuno, íleon y válvula ileocecal. La afección al colon sólo se observa en un 12%. La predilección del bacilo por el íleon se explica porque es una región de estasis relativa, con un alto nivel de absorción y abundante tejido linfoide <sup>(4)</sup>. Los principales mecanismos de la patogénesis abdominal son: 1. Vía hematogena de un foco pulmonar activo, 2. Deglución de esputo infectado de pacientes con enfermedad pulmonar activa, 3. Ingestión de leche o comida contaminada, y 4.

Siembra de órganos adyacentes. Después de que el bacilo penetra al aparato digestivo llegando a la submucosa a través de la mucosa, induce cambios inflamatorios con edema de la serosa y submucosa, infiltrado inflamatorio e hiperplasia linfática. Lo anterior ocasiona lesiones ulcerativas, hipertóxicas, úlcero- hipertóxicas y estenosis. Frecuentemente se asocia a granulomas peritoneales y ascitis. Raramente la tuberculosis se presenta clínicamente como colitis tuberculosa difusa, la cual debe ser diferenciada de colitis ulcerativa y de la enfermedad de Crohn <sup>(4)</sup>. De hecho, conocida como “la gran simuladora”, la tuberculosis mimetiza toda una variedad de padecimientos y, en el caso de la forma peritoneal, puede comportarse como cualquier otra patología abdominal desde el punto de vista clínico. Por lo tanto, si no se cuenta con un alto índice de sospecha, el diagnóstico puede pasarse por alto o diferirse indefinidamente, lo cual repercute en forma significativa en las tasas de morbimortalidad en este escenario <sup>(5)</sup>. Es importante considerar que el género *Mycobacterium* comprende más de 90 especies de micobacterias, de las cuales, un tercio es capaz de inducir enfermedades en el ser humano. Se ha observado un incremento en la incidencia de enfermedades inducidas por micobacterias no tuberculosis como la causada por *Mycobacterium bovis*; especies como ésta deben ser identificadas para establecer un diagnóstico y tratamiento adecuados. Para este propósito existen diversos métodos bioquímicos, de cultivo, cromatográficos y de genética molecular <sup>(7)</sup>. La tuberculosis puede ser una enfermedad insidiosa que, cuando el diagnóstico es tardío, puede evolucionar a las formas crónicas o a la muerte; a veces, el estudio *post mortem* es el que da el diagnóstico de la enfermedad. La tuberculosis pulmonar se diagnostica con los métodos ya existentes, a diferencia de la tuberculosis extrapulmonar, en la que es más difícil el diagnóstico y se requiere, en algunas ocasiones de biopsias y material de aspiración. Para el diagnóstico



de la tuberculosis, los métodos más utilizados han sido el examen microscópico para detectar bacilos ácido- alcohol resistentes (BAAR) mediante tinción de Ziehl- Neelsen, la técnica de fluorescencia y el cultivo en medio de Löwenstein- Jensen. En la actualidad existen nuevos métodos como la reacción en cadena de polimerasa y la adenosin desaminasa, aplicable a líquidos corporales <sup>(8)</sup>.

La tuberculosis -y en especial la variante peritoneal- constituye, como antaño, un reto epidemiológico, diagnóstico y terapéutico patente. Las series registradas en México por Larraza denotan una frecuencia anual promedio de 9.34 % del total de autopsias realizadas en un periodo de 5 años <sup>(6)</sup>. De estos casos, sólo un 48.4 % contaban con diagnóstico clínico establecido, lo que obliga a proseguir la investigación en los rubros de detección y terapéutica médico- quirúrgica <sup>(5)</sup>.

Actualmente, en México, no existen estudios retrospectivos de series de casos referentes a la tuberculosis abdominal; lo anterior contribuye a la ausencia de datos estadísticos precisos. Así, el presente trabajo pretende dar a conocer la situación de esta enfermedad infectocontagiosa en un instituto con elevada concentración de patología gastrointestinal y, por ende, un panorama aproximado de su incidencia en el país.

## **Justificación**

La evaluación del estudio histopatológico permitirá conocer su utilidad como prueba diagnóstica.

## **Hipótesis**

El análisis morfológico rutinario de las biopsias y productos de resección quirúrgica es uno de los métodos diagnósticos más útiles en los casos de sospecha de tuberculosis abdominal.

## **Objetivos**

- Conocer la incidencia de la tuberculosis abdominal en un instituto de salud con elevada concentración de patología gastrointestinal.
- Distinguir los aspectos clínicos y radiológicos más frecuentes que correlacionan con los hallazgos morfológicos, para el diagnóstico integral de tuberculosis abdominal en ausencia de métodos paraclínicos, con mayor sensibilidad y especificidad o de difícil acceso.
- Determinar si el estudio histopatológico rutinario es útil para el diagnóstico, o sospecha diagnóstica de tuberculosis abdominal en función de la respuesta al tratamiento farmacológico.

## **Marco teórico**

### **Agente causal**

El bacilo de Koch acompaña al ser humano desde el comienzo de su historia como atestiguan los hallazgos de lesiones tuberculosas en momias egipcias y precolombinas.

*M bovis* fue causante, por mucho tiempo, de tuberculosis en el reino animal antes de afectar al ser humano. No obstante, luego de la domesticación del ganado entre 8000 a 4000 A.C., existe evidencia arqueológica de infección humana por *M bovis* posiblemente por consumo de leche. *M tuberculosis* es probablemente una forma humana especializada de *M bovis* desarrollada entre los indoeuropeos consumidores de leche, quienes propagaron la enfermedad durante su migración al oeste de Europa y Eurasia.



El descubrimiento del bacilo productor de la tuberculosis fue en el año de 1882 por el célebre bacteriólogo alemán Robert Koch (1843-1910), quien proporcionó las pruebas irrefutables de que este germen constituía la única causa de la enfermedad y que podía demostrarse al examinar el esputo de los enfermos tuberculosos. Posteriormente, recibió el Premio Nobel de Medicina en 1905 por su descubrimiento.

**Los postulados de Koch** fueron formulados por este bacteriólogo a partir de sus experimentos con el *Bacillus anthracis*. Fueron aplicados para establecer la etiología de la tuberculosis pero han sido generalizados para el resto de las enfermedades infecciosas:

- 1.- El agente debe estar presente en cada caso de la enfermedad en las condiciones apropiadas y ausente en las personas sanas.
- 2.- El agente no debe aparecer en otra enfermedad de manera fortuita o saprófita.
- 3.- El agente debe ser aislado del cuerpo en un cultivo puro a partir de las lesiones de la enfermedad.
- 4.- El agente debe provocar la enfermedad en un animal susceptible al ser inoculado.
- 5.- El agente debe ser aislado de nuevo de las lesiones producidas en los animales de experimentación.

Algunos autores han adaptado estos postulados para explicar la probabilidad de que una molécula endógena pueda ejercer un papel determinado en la patogenia de un proceso:

- 1.- La molécula se expresa en casos de enfermedad.
- 2.- La molécula se expresa en forma distinta en casos de enfermedad y en individuos sin enfermedad.
- 3.- La administración experimental de la molécula puede iniciar o exacerbar la enfermedad.
- 4.- La neutralización experimental de la molécula puede prevenir o mejorar la enfermedad.

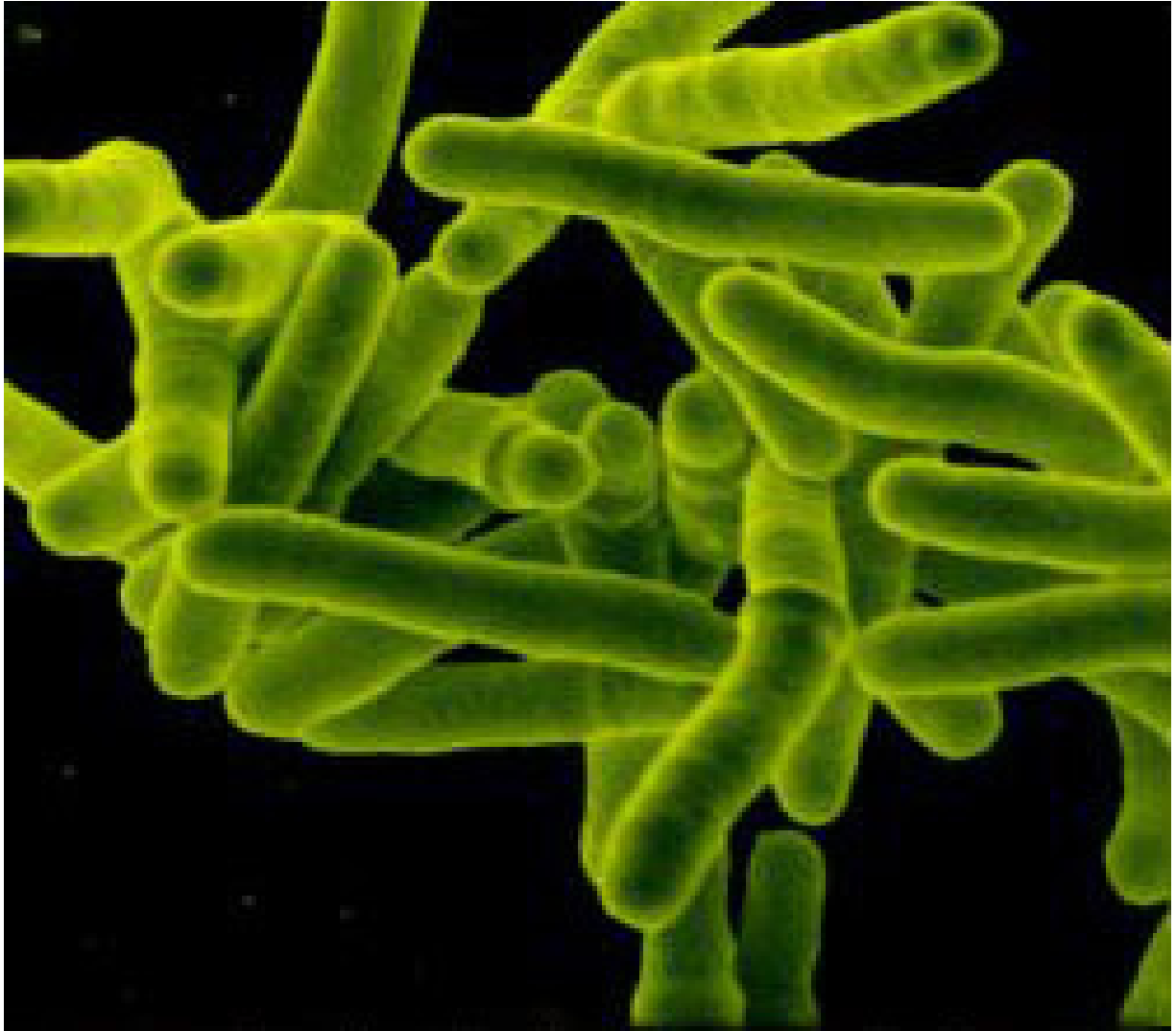


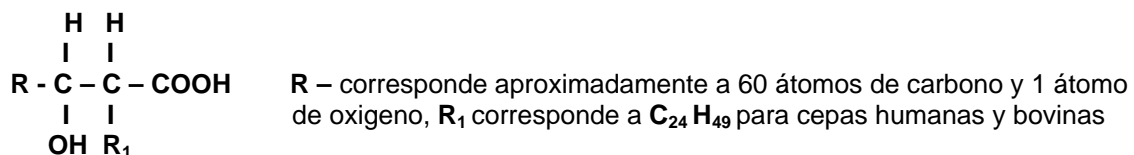
Fig. 1.- Aspecto de los bacilos de *Mycobacterium tuberculosis* en microscopía electrónica de barrido

Alrededor de 1000 A.C., *M tuberculosis* y tb pulmonar se diseminaron por todo el mundo conocido.

La tuberculosis es una enfermedad producida por el *Mycobacterium tuberculosis*, bacilo de 3 x 0.5 micras, del género *Mycobacterium* (fig. 1), formando el denominado complejo M. Tuberculosis junto con *M bovis*, *M africanum* y *M microti*. Cualquiera de ellos puede producir la enfermedad siendo el más frecuente *M tuberculosis*. Las

micobacterias del complejo tuberculosis son organismos aerobios obligados, intracelulares, hidrofóbicos con alto contenido lipídico (hasta 60 %) en su pared celular que los hace impermeables a las tinciones usuales (aunque es levemente positivo para la tinción de Gram). Por ser microorganismos muy resistentes al frío, a la congelación y a la desecación, y muy sensible al calor, la luz solar y luz ultravioleta, tienen ciertas características especiales en su desarrollo que les confieren grandes diferencias con las bacterias convencionales. Así, su lenta capacidad de división (tiempo de crecimiento de 12 a 18 horas) y la dependencia en su crecimiento de las condiciones locales donde se desarrolla (como la presencia o ausencia de oxígeno y la dependencia del pH del medio) estos microorganismos pueden ocasionar un estado de letargo o latencia.

Las micobacterias poseen una pared celular que contiene peptidoglicanos y mesodiaminopimérico, arabinosa y galactosa <sup>(10)</sup>. Entre los lípidos de la pared celular están la cera D y los glicolípidos (micósidos), teniendo como componente principal a los ácidos micólicos cuya fórmula general es la siguiente:



## Aspectos clínico- epidemiológicos

Los agentes infecciosos se encuentran por lo general desarrollándose en diversos seres vivos (animales u hombres) denominándose reservorios cuando constituyen el medio habitual de vida y fuente de infección a partir del cual pasan al huésped.

El reservorio más importante es el hombre sano infectado, es decir, la persona que tiene en su organismo de manera latente el bacilo sin aquejar ningún síntoma o signo externo que lo pueda identificar. El mecanismo de transmisión más habitual es la vía aerógena, sobretodo con las pequeñas gotas aerolizadas de 1 a 5 micras de diámetro, cargadas con pocos bacilos, que son producidas por el paciente enfermo en actividades cotidianas. Las defensas locales acudirán a la zona y en la gran mayoría de los casos controlarán la infección, de manera opuesta, se producirá la tuberculosis primaria. Aunque, aparentemente, en nuestro medio no es frecuente por la pasteurización de la leche, no podemos olvidar la vía digestiva como transmisión de *Mycobacterium bovis*. Además existen de manera anecdótica las vías urogenital, mucocutánea, transplacentaria (tb congénita) y por inóculo.

Desde el punto de vista práctico, los pacientes más contagiosos son los que tienen en el esputo numerosos bacilos, tos intensa, ausencia de aislamiento respiratorio o de protección con mascarilla y aquellos sin tratamiento tuberculoestático en los primeros 15 días. Para mantener la endemia tuberculosa, cada enfermo bacilífero debe infectar al menos a 20 personas. De estos 20 infectados, sólo 2 (10%), desarrollarán la enfermedad y solamente uno de ellos (50%) será bacilífero y por lo tanto, el paciente

contagioso inicial habrá producido a otro que mantiene la endemia. Así pues, si un paciente enfermo infecta a menos de 20 pacientes, se produce un declive natural de la enfermedad.

La susceptibilidad del huésped está condicionada por su estado de inmunidad. La edad más vulnerable se encuentra en niños menores de 5 años y en adultos mayores de 65 años. Parece ser que los hombres son algo más propensos que las mujeres, pero posiblemente este hecho pueda estar influenciado por hábitos sociales. Una vez adquirida la infección tuberculosa existen una serie de circunstancias que facilitan el desarrollo de la enfermedad, denominados factores de riesgo, guardando relación con el estado de inmunidad. En el cuadro inferior se señalan los factores de riesgo de padecer enfermedad tuberculosa y su riesgo relativo respecto al de la población normal <sup>(3)</sup>.

Infección por VIH	50 – 100
Corto circuito yeyunoileal	27 – 63
Neoplasias sólidas	1 – 36
Silicosis	8 – 34
Neoplasias de cabeza y cuello	16
Hemodiálisis	10 – 15
Neoplasias hematológicas	4 – 15
Lesiones fibróticas	4 – 14
Fármacos inmunosupresores	2 – 12
Hemofilia	9
Gastrectomía	5
Bajo peso corporal	2 – 4
Diabetes mellitus	2 – 4
Fumadores crónicos	2 – 4
Población normal	1



## Prueba de la tuberculina

Esta prueba consiste en la inyección intradérmica de productos derivados de *M tuberculosis* que corresponde a un derivado proteínico purificado (PPD) de diferentes concentraciones cuantificado en unidades (U). La prueba más utilizada es la intradermoreacción de Mantoux, en la cual, se inyecta en la dermis 0.1 ml del derivado proteínico. En personas que se sospecha un alto grado de hipersensibilidad se utiliza una dosis menor (1 U); cuando se hacen estudios en grupos de población no enferma se usa la dosis intermedia (5 U). La reacción se lee a las 48 y 72 horas. Cuando es positiva aparece una zona de induración rodeada por un área de eritema. Usualmente se considera positiva cuando la zona de induración mide un mínimo de 10 mm de diámetro.

Una prueba de tuberculina positiva indica solamente que el individuo ha sido infectado en el pasado por micobacterias, pero no indica la existencia de una enfermedad actual en actividad. La persona tuberculina- positiva tiene el riesgo de desarrollar la enfermedad por reactivación de la primoinfección. La persona tuberculino- negativa no tiene ese riesgo. Sin embargo, una persona puede tener un padecimiento tuberculoso en actividad y tener esta prueba negativa. Esto sucede cuando hay un estado de anergia debido a una infección muy grave generalizada o que exista un estado de inmunosupresión <sup>(10)</sup>.

## Patogenia

La infección tuberculosa genera un mecanismo de hipersensibilidad tipo IV (celular o mediada por linfocitos T). Los macrófagos son las células primarias infectadas. En un principio, el bacilo se replica de manera descontrolada, mientras que, más tarde, la respuesta de los linfocitos T colaboradores estimula a los macrófagos para detener la proliferación de las bacterias.

*M tuberculosis* penetra en los macrófagos por endocitosis mediada por varios receptores del macrófago: los receptores de manosa se unen al lipoarabinomanano, un glucolípido de la pared bacteriana, y los receptores del complemento 3 fijan las micobacterias opsonizadas (fig. 2).

Algunos componentes de la micobacteria (arabinogalactanas, peptidoglicanos, y lipoarabinomanano (LAM), entre otras) pueden interaccionar con los receptores Toll / TLR2/TLR4 de los macrófagos e inducir la producción de IL-1b y TNF-a. Tanto IL-1b/ IL-1R y el complejo TLR2/CD14/MD2/ Ag utilizan vías comunes de señalización intracelular que incluye principalmente la molécula adaptadora MyD88; sin embargo algunos autores afirman que no es completamente necesaria la presencia de esta molécula para iniciar una respuesta inmune, no es así en el caso de los TLR's donde en ratones *knock out* para estos receptores muestran una susceptibilidad a la infección inmensamente mayor que los ratones normales, existen también otras moléculas relacionadas en la señalización de la respuesta inmune en tuberculosis tales como IRAK-1, TRAF6, NIK, IKK, NK-kB, mientras que TNF-a interacciona con su receptor e inicia la señalización con proteínas diferentes (TRADD, TRAF2), teniendo el mismo factor de transcripción

(NF- $\kappa$ B) e induciendo la expresión de los genes que codifican para ciclooxigenasa, moléculas de adhesión celular, sintasa inducible del óxido nítrico (iNOS2), proteínas de fase aguda, citocinas y quimiocinas.

Dentro del macrófago, *M tuberculosis* se replica dentro del fagosoma bloqueando la fusión de fagosoma con el lisosoma. Los mecanismos para bloquear la formación del fagolisosoma incluyen la inhibición de las señales de iones de calcio y el bloqueo del reclutamiento y de la organización de proteínas que median la fusión fagosoma-lisosoma. Se ha descubierto que la capa celular principal de la micobacteria (constituida por lipoarabinomano glicosilado), inhibe la generación de fosfatidilinositol 3- fosfato y la actividad de EEA1 (Early Endose Antigen 1), que son eventos moleculares esenciales necesarios para la maduración del fagosoma.

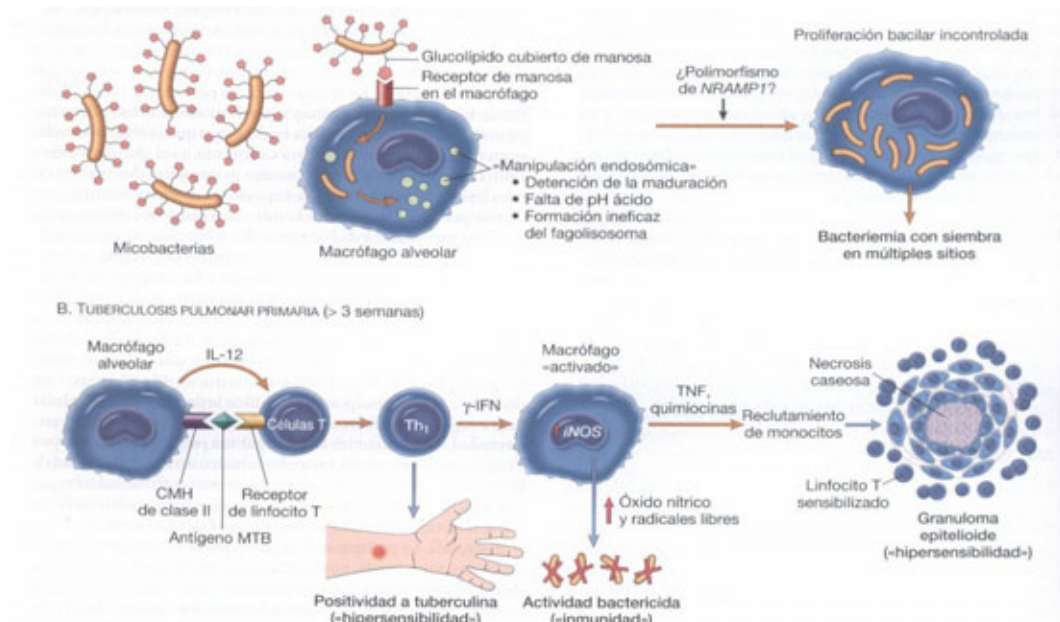


Fig. 2.- Secuencia de fenómenos celulares y moleculares en la tb primaria:

A, acontecimientos en las primeras 3 semanas; B, sucesos posteriores que incluyen la resistencia al organismo que clínicamente traduce como positividad a tuberculina (léase texto).

Así, el estadio más precoz de la tuberculosis primaria (< 3 semanas), en el individuo no sensibilizado, se caracteriza por la proliferación de las bacterias en los macrófagos alveolares pulmonares y en los espacios aéreos, con la consiguiente bacteriemia y la siembra en localizaciones múltiples. A pesar de la bacteriemia, la mayoría de los pacientes en este estado están asintomáticos o con enfermedad leve parecida a la gripa.

La constitución genética del huésped puede influir en el curso de la enfermedad. En casos de polimorfismo del gen NRAMP1, la enfermedad puede progresar desde este punto sin desarrollo de una respuesta inmunitaria eficaz. La proteína NRAMP1 es una proteína transmembrana que se encuentra en los endosomas y lisosomas que bombea los cationes divalentes hacia el interior del lisosoma. Esto puede tener un papel en la producción de radicales de oxígeno antimicrobianos (fig. 2)

Después de la infección se organiza una respuesta  $T_H1$  contra *M tuberculosis* que activa los macrófagos para volverse bactericidas. Los linfocitos  $T_H1$  se estimulan por los antígenos micobacterianos drenados al ganglio linfático, que son presentados junto con las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II por las células presentadoras de antígeno. La diferenciación de los linfocitos  $T_H1$  depende de la presencia de IL- 12, que se produce por las células presentadoras de antígeno que se han encontrado con la micobacteria (fig. 2).

La IL-12 es una citocina de producción temprana y es producida principalmente por los monocitos (MN), macrófagos (MA), neutrófilos y células dendríticas; estructuralmente, la IL-12 se encuentra constituida por dos subunidades, la p35 y la p40 que se unen covalentemente para formar la citocina biológicamente activa p70. Su producción es inducida por algunas citocinas como IFN-g, TNF-a y GM-CSF, mientras que IL-10, IL4 y TGF-b tienen un efecto antagónico sobre esta citocina. La IL-12 juega un papel importante en el control de la infección, ya que favorece una respuesta inmune en la TB debido a que tiene las siguientes funciones importantes: 1) inducir la producción de IFN-g por los linfocitos T CD4+, CD8+ y las células NK, 2) incrementar la proliferación de linfocitos T CD4+, 3) favorecer la expansión clonal de las células Th1 y 4) aumentar la citotoxicidad de los linfocitos CD8+ y las células NK.

Los trabajos realizados *in vitro* con monocitos humanos y macrófagos murinos infectados con *M tuberculosis*, *S aureus* muerto y perlas de látex de diferente diámetro, han demostrado, mediante la técnica de RT-PCR y ELISA, que la fagocitosis constituye una potente señal para inducir la expresión y producción de la IL-12, mostrando que la expresión de la subunidad p40 empieza a las 3 h, alcanzando los máximos niveles a las 3-6 h y decayendo a las 18-24 h. La IL-12 tiene un rol fundamental en la inducción de la producción de IFN-g, citocina que, como se mencionó anteriormente, desempeña un papel importante en la respuesta de tipo T<sub>H</sub>1. En tuberculosis, la IL-12 ha sido detectada en infiltrados pulmonares, en líquido pleural, en granulomas, y en linfadenitis. La expresión de los receptores de la IL-12 está también incrementada en el sitio de la enfermedad. Estudios realizados en humanos que padecen infecciones recurrentes por micobacterias no tuberculosas están asociados con mutaciones en los genes que

codifican para la IL-12p40 y el receptor de la IL-12. Estos pacientes tienen una producción de IFN-g deficiente. Se ha establecido que la IL-12 es una citocina regulatoria que conecta las respuestas inmunitarias innata y adaptativa contra micobacteria, principalmente porque ejerce su efecto protector a través de la inducción del IFN-g. La producción de IL-12 es independiente de la naturaleza y viabilidad de la bacteria fagocitada; sin embargo, esto no es así para la producción de TNF-a que requiere de la infección con bacterias vivas.

Los linfocitos T<sub>H</sub>1 maduros, en los ganglios linfáticos y en el pulmón, producen IFN gamma, el mediador crítico que hace que los macrófagos se transformen en componentes para detener la infección por M. tuberculosis. Por otra parte, estudios recientes, a nivel experimental, sugieren que IL- 17, una citosina producida por linfocitos T (principalmente gammadelta, en respuesta a IL- 23 producida, a su vez, por células dendríticas infectadas por el bacilo), representan un factor central innato protector en caso de infección pulmonar.

El IFN gamma estimula la formación del fagolisosoma en los macrófagos infectados, exponiendo a las bacterias a un ambiente ácido inhóspito. El IFN gamma también estimula la expresión de sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS), que produce óxido nítrico (ON). El ON genera intermediarios de nitrógeno reactivos y otros radicales libres capaces de la destrucción oxidativa de varios constituyentes micobacterianos, desde la pared celular al ADN. Además de estimular a los macrófagos para destruir micobacterias, la respuesta T<sub>H</sub>1 dirige la formación de granulomas y necrosis caseosa.

Los macrófagos activados, estimulados por el IFN gamma, producen FNT que recluta a los monocitos, mismos que se diferencian en histiocitos epitelioides. En muchas personas, esta respuesta detiene a las bacterias y no produce una destrucción tisular significativa ni enfermedad. En otras personas, la infección progresa debido a la edad o inmunosupresión, y la respuesta inmunitaria puesta en marcha, da lugar a la destrucción tisular debida a la caseificación y cavitación. Por su parte, los linfocitos T inusuales que reconocen antígenos lipídicos micobacterianos ligados al CD1 de las células presentadoras de antígeno, o que expresan el receptor gamma delta en la célula T, también fabrican IFN gamma. Sin embargo, está claro que los linfocitos T<sub>H1</sub> tienen un papel central en el proceso ya que los defectos en cualquiera de los pasos de la producción de una respuesta T<sub>H1</sub> producen una ausencia de la resistencia a la enfermedad y a su progresión.

Otra citocina importante en la respuesta inmune celular contra *M tuberculosis* es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), mediador principal de la respuesta inflamatoria aguda frente a microorganismos intracelulares, este mediador también es responsable de muchas de las complicaciones sistémicas de las infecciones graves. La principal fuente celular de TNF son los macrófagos activados, aunque también puede ser secretado por linfocitos T estimulados por antígenos, células NK y mastocitos. El sinergismo del TNF- $\alpha$  con el IFN-g contribuye a la resistencia a *M tuberculosis* al inducir la expresión de la enzima iNOS2 en los fagocitos mononucleares para producir ON que, como ya se mencionó es una molécula involucrada en la destrucción de la micobacteria. Hay evidencias experimentales que muestran la importancia del ON en la defensa del

hospedador en la tb pulmonar humana. Estudios histoquímicos han permitido detectar altos niveles de la iNOS2 en MA obtenidos de LBA de pacientes con tb pulmonar, en comparación con los MA de sujetos sanos. Una de las funciones más importantes del TNF-a es la de inducir la formación del granuloma, que constituye un mecanismo de defensa para evitar la propagación de la infección. Además, el TNF-a induce la expresión de las quimiocinas que son factores quimiotácticos que reclutan células del sistema inmunológico al sitio de infección (Fig. 3).

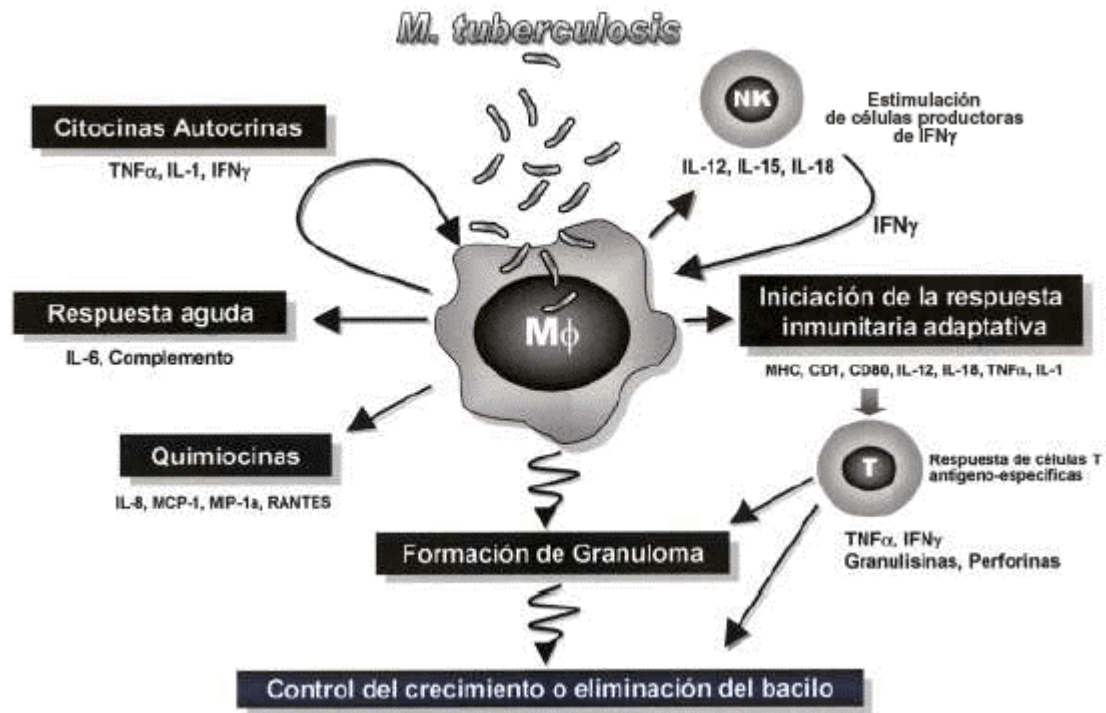


Fig. 3.- Mecanismos inmunológicos en tb. En la respuesta inflamatoria, los macrófagos reconocen y fagocitan al bacilo, después, las citocinas dan lugar a la activación del macrófago con la consecuente muerte del microorganismo. La producción de citocinas se acompaña de producción de moléculas de la respuesta inmune innata como las quimiocinas.



Recapitulando: la inmunidad para *M tuberculosis* está mediada, primariamente, por los linfocitos T<sub>H</sub>1, que estimulan a los macrófagos para destruir a las bacterias. Esta respuesta inmunitaria, aunque eficaz en gran medida, se hace a costa de una hipersensibilidad y de la destrucción tisular acompañante. La reactivación de la infección, o la reexposición al bacilo en un huésped previamente sensibilizado, da lugar a la movilización rápida de una reacción de defensa pero también al aumento de necrosis tisular. Lo mismo que la hipersensibilidad y la resistencia aparecen en paralelo, así también la pérdida de hipersensibilidad (indicada por la negatividad a la tuberculina en un individuo con tuberculina positiva) puede ser un signo ominoso de que la resistencia del organismo ha desaparecido <sup>(11, 12, 13, 14, 15)</sup>.

## **Métodos histopatológicos para diagnóstico**

### **Tinción de Ziehl- Neelsen (Z-N)**

Es una tinción diferencial rápida y económica que se basa en la coloración de las paredes celulares de microorganismos que contienen ácidos grasos (como el ácido micólico), denominados bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) como *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium avium* (fig. 4). Fue diseñada por los alemanes Franz Ziehl (bacteriólogo) y Friedrich Neelsen (patólogo). Este método de histoquímica emplea los siguientes reactivos: Metanol absoluto, alcohol ácido (10% de ácido sulfúrico con 90 % de etanol absoluto), carbol fuchsina y verde de malaquita al 3%.

Dentro de sus limitantes se encuentran: baja sensibilidad y especificidad, su detección se limita a  $> 10^4$  bacilos por laminilla o por mililitro de espécimen, y no distingue los diferentes tipos de micobacterias.

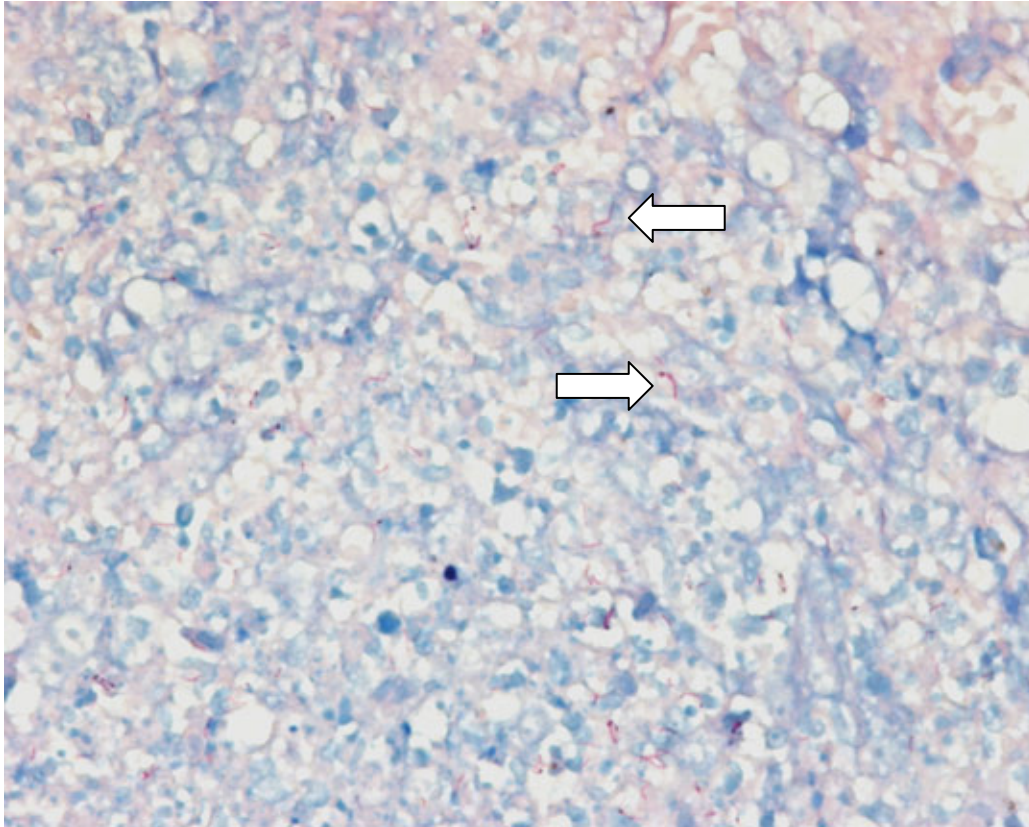


Fig. 4.- Se identifican bacilos ácido alcohol resistentes fuchsinofilicos alargados en el citoplasma de histiocitos (flechas) en un fondo de necrosis en corte histológico de peritoneo. (Z-N, 40X)

## Inmunohistoquímica

El antígeno MPT64 pertenece a una familia de proteínas denominada beta- gras de función desconocida. Ésta proteína se expresa únicamente cuando la micobacteria se encuentra activamente en replicación. Actualmente se encuentra en fase de evaluación para reemplazar al PPD (prueba de tuberculina) como método de detección rápido en caso de infección activa. Se expresa como una tinción granular intracitoplasmática en células epitelioides y en células gigantes multinucleadas tipo Langhans (fig. 5). Muestra una sensibilidad de 88 % y especificidad de 90 % <sup>(9)</sup>.

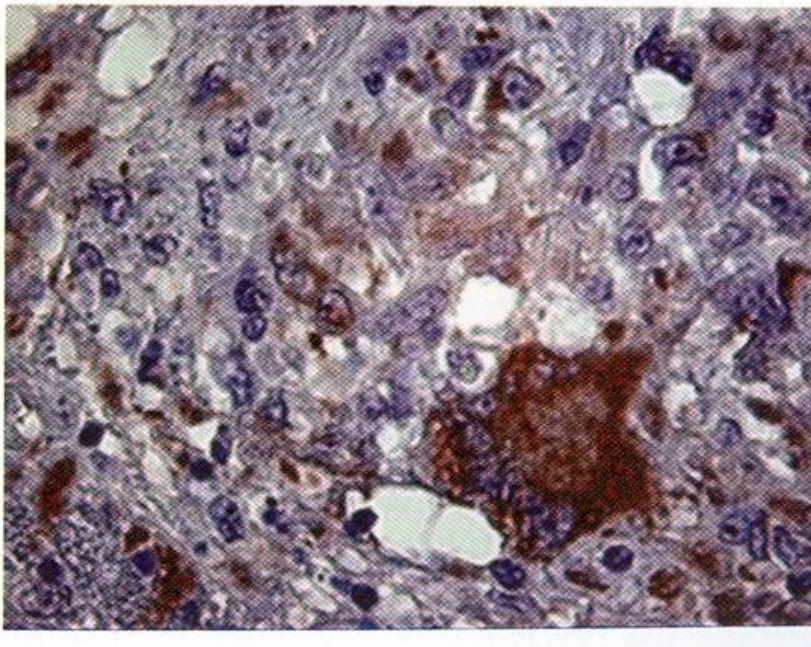


Fig. 5.- MPT 64 positivo en preparación histológica de ganglio linfático

## **Material y métodos**

Se recopilaron de los archivos Clínico y del departamento de Patología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de Nutrición “Salvador Zubirán”, los pacientes diagnosticados morfológicamente como inflamación crónica granulomatosa, en órganos abdominales en el periodo del año 2000 al primer semestre del 2007. De los diagnósticos consecutivos se seleccionaron únicamente los referidos como “compatibles con tuberculosis” para su análisis posterior. Se obtuvo información sobre los métodos diagnósticos, antecedentes patológicos de importancia y evolución clínica (ver formato de recolección de datos). Para integrar el diagnóstico se revisaron los criterios de índole clínico, radiológico, de laboratorio y estudio histopatológico. Los datos reunidos se sometieron a un análisis descriptivo con medidas de tendencia central, dispersión, frecuencia relativa y porcentajes.

## FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del paciente/ Sexo/ edad	
Expediente	
Número de biopsia	
Infección por VIH	Sí _____ No _____
SIDA	Sí _____ No _____
Enfermedad autoinmune	Sí _____ No _____
Uso de inmunosupresión	Sí _____ No _____
Otra enfermedad desgastante	
Diagnóstico clínico prequirúrgico	
Diagnóstico radiológico	
Manifestación clínica inicial	
Manifestación sistémica	
Tiempo de evolución	
Tipo de tratamiento	
Material diagnóstico	
Lesión pulmonar/ Otra	Sí _____ No _____ / Sitio _____
Confirmación	Sí _____ No _____
Órgano (s) afectado (s)	
Estudio transoperatorio	Sí _____ No _____
Tipo de lesión	
Presencia de microorganismos	Sí _____ No _____
Tratamiento farmacológico	
Duración (meses)	
Respuesta a tratamiento	
Estado de última consulta	
COMBE	Sí _____ No _____
Comentarios	

## Resultados

Durante el proceso de recolección de datos se encontraron 127 casos de tuberculosis con lesión en diversos órganos, de los cuales, tal y como se documentó, 23 casos muestran afección en órganos abdominales.

En el INCMNSZ, hay una media de 6847 quirúrgicos anuales, incluyendo biopsias endoscópicas y resección parcial o total de diversos órganos, lo que da como resultado un promedio porcentual de 0.23 casos de tb en general y de 0.0419 de tb abdominal por año. El número de los casos de tuberculosis, tanto abdominal como extraabdominal, es notablemente variable, siendo el año 2005 en el que se presentaron más casos de tb general (25) y los años 2002 y 2006 con mayor número de casos de tb abdominal con 6 cada uno (tabla 1 y gráficas 1 y 2).

En este estudio, se encontró un discreto predominio del sexo masculino sobre el femenino (12 casos, 52.17% contra 11 casos, 47.82%) que, como se ha referido, es un hecho que puede estar influenciado por hábitos sociales. Algunas series de casos de tuberculosis en México, señalan que el grupo de edad más afectado se encuentra entre los 25 y 44 años. Este fenómeno se observó que correlaciona parcialmente en los casos de la forma abdominal donde, si bien la mediana de edad son los 44 años, hay un predominio en el grupo de edad que abarca las 5<sup>a</sup> y 7<sup>a</sup> décadas para ambos sexos (gráfica 3). Es importante señalar que el INCMNSZ no atiende población pediátrica.

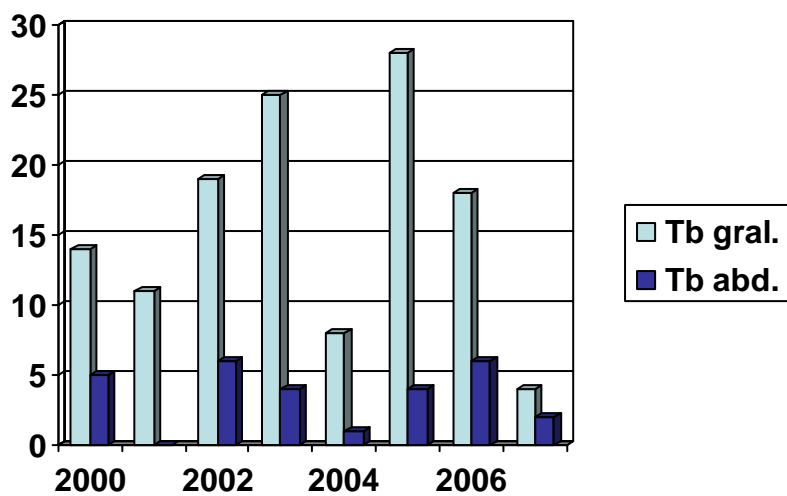
**Tabla 1.- Relación entre quirúrgicos totales y tb**

Año	Total qx	Tb general	Tb abdominal
2000	6285	14	5
2001	6022	11	0
2002	6299	19	6
2003	6645	25	4
2004	6847	8	1
2005	7177	28	4
2006	7229	18	6
2007*	3787	4	2
TOTAL	50, 291	127	23

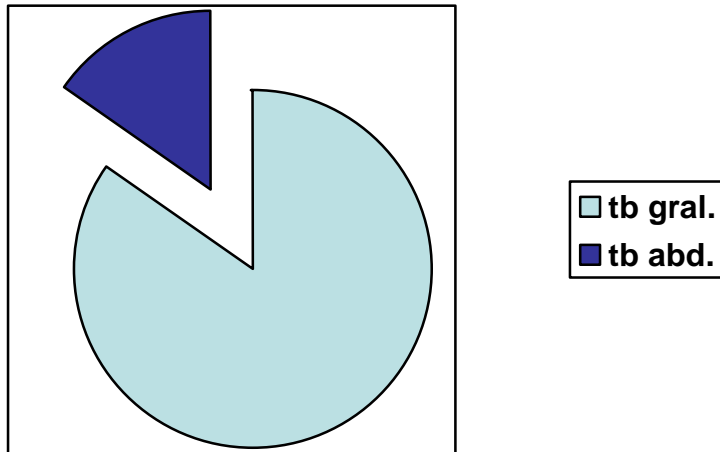
\* Casos recopilados de enero a junio

**Gráfica 1.- Variación en los casos de tb general y tb abdominal durante el periodo enero**

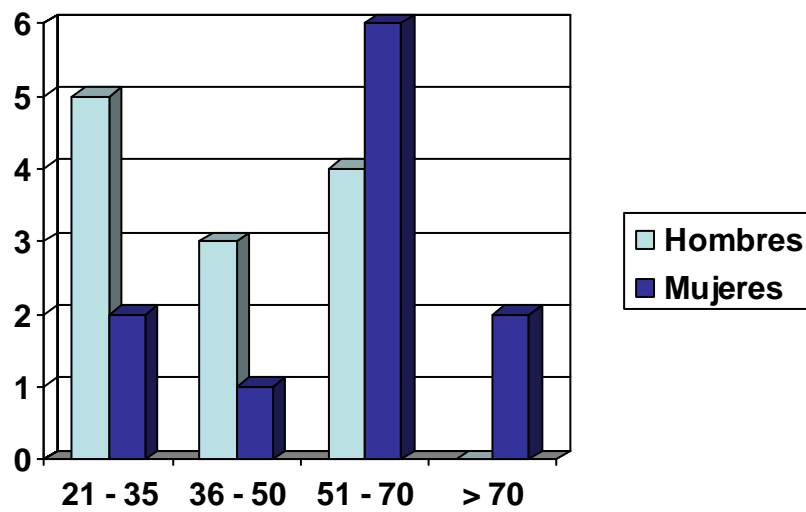
**2000 a junio 2007 en el INCMNSZ**



**Gráfico 2.- Proporción entre tb en general y tb abdominal**



**Gráfica 3.- Frecuencia de tuberculosis abdominal por grupo de edad**





Los 35 casos seleccionados en el periodo de enero del 2000 a junio del 2007, de los archivos de Patología del INCMNSZ, corresponden a uno de los siguientes diagnósticos: inflamación crónica granulomatosa compatible con tuberculosis, inflamación crónica granulomatosa compatible con MAC (*M. avium*), inflamación crónica granulomatosa tipo cuerpo extraño, inflamación crónica granulomatosa sin otra especificación, ileítis granulomatosa compatible con enfermedad de Crohn, inflamación crónica granulomatosa probablemente asociada a histoplasma, inflamación crónica granulomatosa compatible con *Brucella melitensis* y linfadenitis granulomatosa abdominal compatible con sarcoidosis. Las frecuencias se resumen en la tabla 2.

**Tabla 2. Resultado del estudio morfológico rutinario en la biopsia inicial**

	<b>Frecuencia (%) (n= 35)</b>
Inflamación crónica granulomatosa compatible con tuberculosis	23 (65.71)
Inflamación crónica granulomatosa compatible con MAC	3 (8.57)
Inflamación crónica granulomatosa con células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño	3 (8.57)
Inflamación crónica granulomatosa no especificada	2 (5.71)
Ileítis granulomatosa compatible con enfermedad de Crohn	1 (2.85)
Inflamación crónica granulomatosa compatible con histoplasma	1 (2.85)
Inflamación crónica granulomatosa compatible con <i>Brucella melitensis</i>	1 (2.85)
Linfadenitis granulomatosa abdominal compatible con sarcoidosis	1 (2.85)
<b>TOTAL</b>	<b>35 (100)</b>

Para este estudio, los casos de inflamación crónica granulomatosa abdominal relacionados con un proceso infeccioso diferente a la tuberculosis fueron excluidos, así como los asociados a reacción a cuerpo extraño y a enfermedad de Crohn. Los 2 casos de inflamación crónica granulomatosa sin otra especificación, diagnosticados en biopsias de peritoneo, también fueron excluidos por falta de información, tanto en el reporte histopatológico como en el expediente clínico.

Las características clínicas, los diagnósticos clínicos presuntivos, los diagnósticos por estudios de imagen y los hallazgos patológicos se desglosan en las tablas 3 a 13.

De los 23 casos, 12 corresponden al sexo masculino. La mediana de edad es 55 años, con un rango de 21 a 78 años.

**Tabla 3. Características demográficas y enfermedades asociadas en los pacientes con tuberculosis abdominal**

<b>Datos clínicos</b>	<b>Frecuencia (n= 23)</b>
Género (M/F)	12/11
Edad (mediana/ rango)	44 (21- 78 años)
VIH/ SIDA	4
Diabetes mellitus	1
Enfermedades autoinmunes <sup>(1)</sup>	5
Otra patología <sup>(2)</sup>	7
COMBE positivo	2
PPD positivo	6
(1)= LES (1), AR (2), Enf. Wegener (1), IRC no especificada (1)	
(2)= Hipertensión arterial (1), desnutrición (6)	

Cuatro casos tienen VIH/ SIDA (2 casos en fase C- 3, un caso en C- 2 y del restante se desconoce), lo que corresponde a 17.39% del total de casos. Cinco casos son referidos con tratamiento inmunosupresor por: lupus eritematoso sistémico (1 caso), artritis reumatoide (2 casos), insuficiencia renal crónica no especificada (1 caso) y enfermedad de Wegener (1 caso). Cabe señalar que, este último paciente falleció en noviembre del 2002 por sangrado de tubo digestivo bajo. La necropsia no fue autorizada. La inmunosupresión estuvo presente en 21.73% en este estudio. Otras patologías presentes son la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial sistémica con un caso cada una (4.34 %). Se reportó COMBE positivo en sólo 2 casos y la prueba de inmunodermoreacción con PPD en 6 casos, que corresponden a 8.69% y a 26.08% respectivamente (tabla 3).

La afección exclusivamente abdominal fue la más frecuente con 14 casos, seguida de afección abdominal y pulmonar simultánea con 5 (tabla 4).

**Tabla 4. Coexistencia de tuberculosis abdominal con focos extra abdominales**

<b>Localización (sitio anatómico)</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Abdominal	14 (60.86)
Abdominal y pulmonar	5 (21.73)
Abdominal y SNC	3 (13.04)
Abdominal y urogenital	1 (4.34)
TOTAL	23 (100)

El diagnóstico clínico pre- quirúrgico predominante fue “sospecha de cáncer” con 7 casos (30 %); solamente en 3 casos (13 %) había sospecha previa de tb (tabla 5).

**Tabla 5. Diagnósticos clínicos definitivos antes de la toma de biopsias de las lesiones abdominales.**

<b>Diagnóstico clínico prequirúrgico</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Sospecha de cáncer	7 (30.43)
Fiebre y pérdida de peso en estudio	5 (21.73)
Diarrea en estudio, dolor abdominal	3 (13.04)
Tuberculosis	3 (13.04)
Ascitis en estudio	3 (13.04)
Cirrosis biliar primaria	1 (4.34)
Sangrado de tubo digestivo bajo	1 (4.34)
TOTAL	23 (100)

Las manifestaciones clínicas iniciales fueron principalmente dolor abdominal, astenia y adinamia en conjunto, con 10 casos (43 %); diarrea crónica, fiebre y pérdida de peso en 5 casos cada uno en segundo lugar de frecuencia (tabla 6).

**Tabla 6. Presentación clínica inicial en los pacientes con tuberculosis abdominal**

<b>Sintomatología</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Dolor abdominal, astenia, adinamia	10 (43.47)
Diarrea crónica	5 (21.73)
Fiebre, pérdida de peso	5 (21.73)
Ascitis	2 (8.69)
Sangrado de tubo digestivo bajo	1 (4.34)
TOTAL	23 (100)

Los estudios de imagen realizados con mayor frecuencia en los pacientes ingresados fueron TAC abdominal (9 casos) y USG abdominal (7 casos). El diagnóstico emitido con mayor frecuencia en el departamento de radiología fue el de ascitis con peritoneo nodular (34.78 %); en 2 casos (8.69%) no se encontró reporte radiológico en el expediente (tabla 7).

**Tabla 7. Diagnósticos radiológicos emitidos en el estudio de los pacientes con tuberculosis abdominal**

<b>Estudios de imagen *</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Ascitis, peritoneo nodular	8 (34.78)
Pulmones con patrón nodular	3 (13.04)
Sin estudio radiológico reportado	2 (8.69)
Probable neoplasia abdominal	2 (8.69)
Hepatomegalia, ascitis	2 (8.69)
Colecistitis crónica litiasica	2 (8.69)
Normal	2 (8.69)
Lesión nodular en bazo	1 (4.34)
Hepatoesplenomegalia	1 (4.34)
<b>TOTAL</b>	<b>23 (100)</b>
* USG abdominal (7), tele de tórax (3), TAC de tórax (2), TAC abdominal (9)	

La revisión de las preparaciones histológicas permitió identificar tres patrones morfológicos de respuesta tisular a la infección por *M tuberculosis*: granuloma clásico, granuloma seco y granuloma linfohistiocítico (figs. 6, 7 y 8).

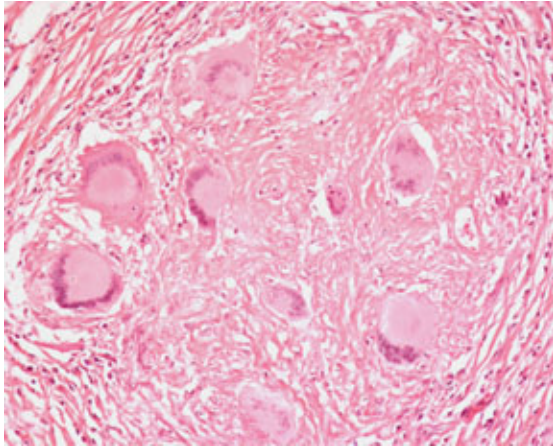


Fig. 6.- Granuloma seco con células gigantes multinucleadas tipo Langhans en corte histológico de peritoneo (HE, 40X)

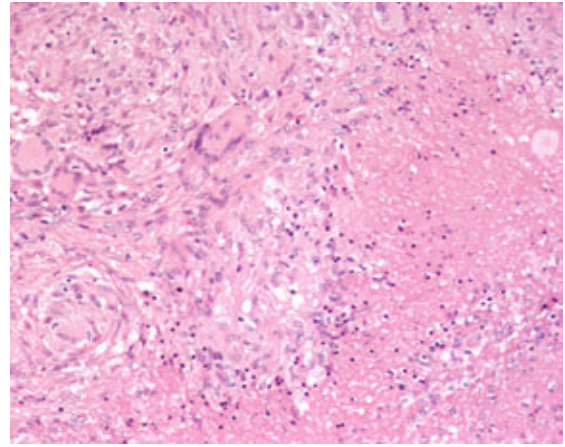


Fig. 7.- Granuloma clásico con presencia de necrosis caseosa en ganglio linfático (HE, 10X)

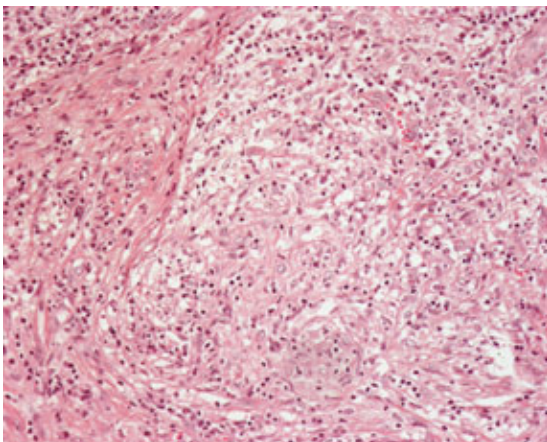


Fig. 8.- Infiltrado linfohistiocítico en corte histológico de hígado (HE, 10X)

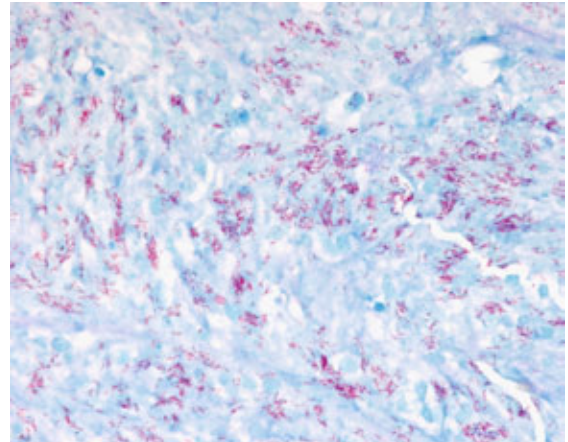


Fig. 9.- Abundantes bacilos en biopsia de hígado de paciente con VIH/ SIDA (Z-N; 60X)

Desde el punto de vista histopatológico, se revisaron nuevamente las laminillas para subdividir el tipo de lesión en: granuloma clásico con 7 casos, granuloma seco (sin necrosis caseosa) en 15 casos y uno con infiltrado linfohistocítico. En este rubro, los pacientes inmunodeprimidos predominan en el granuloma seco con 7 casos (2 pacientes con VIH, 1 paciente con VIH y artritis reumatoide concomitante, una insuficiencia renal crónica no especificada con tratamiento a base de esteroides y una mujer portadora de LES). Respecto al granuloma clásico, sólo un paciente presenta VIH/SIDA. No hay proceso inmunosupresor en el caso con infiltrado linfohistocítico (tabla 8).

**Tabla 8. Frecuencia y tipo de lesión granulomatosa observada en las lesiones abdominales**

Tipo de lesión	Frecuencia (%)	Sexo (M/F)	Inmunocompetentes	Inmunodeprimidos*
Granuloma seco	15 (65.25)	5/10	8	7
Granuloma clásico	7 (30.43)	6/1	6	1
Inf. linfohistocítico	1	1/0	1	0
TOTAL	23	12/11	15	8
* Granuloma seco: VIH (2), VIH y AR (1), AR (1), IRC (1), LES (1), g. de Wegener (1); en granuloma clásico: VIH (1)				

En cuanto a la identificación de bacilos, los 23 casos muestran tinción de Z-N, pero solamente 9 casos fueron positivos que corresponden a 7 granulomas secos (figura 9), un granuloma clásico y a un infiltrado linfohistocítico. En uno de los granulomas secos, los bacilos se identificaron por PCR en tejido de biopsia de colon; mientras que, en un granuloma clásico se encontraron bacilos mediante cultivo de tejido peritoneal (tablas 9 y 10).

**Tabla 9. Identificación de bacilos por diversos métodos utilizados en las biopsias de las lesiones abdominales**

Bacilos	Tinción de Z-N	PCR (en tejido)	Cultivo (en tejido)	TOTAL (%)
Sí	9	1	2	12 (60.86)
No	-	-	-	11 (39.13)
TOTAL				23 (100)

La presencia de bacilos en tejido, incluyendo Z-N que como ya se dijo no ayuda a distinguir el agente específico, se documentó en el 60.86% de los casos.

**Tabla 10. Correlación de tipo de granuloma con la identificación de bacilos ácido alcohol resistentes y la respuesta al tratamiento antifímico instituido**

	Frecuencia	Bacilos identificados por Z-N	Bacilos identificados por PCR en tejido	Bacilos identificados en cultivo de tejido	Con respuesta a prueba terapéutica	Sin respuesta a prueba terapéutica	Perdidos*
Granuloma seco	15	7	1	2	12	0	3
Granuloma clásico	7	1	0	1	7	0	0
Infiltrado linfohistiocítico	1	1	0	0	1	0	0
TOTAL	23	9	1	3	20	0	3

\* Alta voluntaria, defunción o datos insuficientes en el expediente



Es importante señalar que el microorganismo fue identificado en 9 casos mediante diferentes métodos: cultivo de tejido y ascitis (4 casos), por PCR (3), baciloscopia (1) y ELISA (1). En estos 9 pacientes se pudo documentar que los bacilos observados correspondían a *M. tuberculosis* en 9 casos y a *M. bovis* en 4. En 2 de los 9 casos, los bacilos se observaron con la tinción de Z-N (tabla 11).

**Tabla 11. Confirmación de *M. tuberculosis***

<b>Métodos que confirmaron la presencia de la micobacteria</b>	<b>Frecuencia (M. tuberculosis/ M. bovis)</b>	<b>Z-N positivos</b>
Cultivo de tejido de epiplón	2/0	1
Cultivo de tejido ganglionar linfático	1/0	0
Cultivo en líquido de ascitis	0/1	0
PCR en biopsia de colon	1/0	0
PCR en material biológico no especificado *	0/1	0
PCR en orina y cultivo de LCR	0/1	0
Baciloscopia	0/1	0
ELISA	1/0	1
TOTAL	5/4	2
* El estudio fue realizado FINNSZ		

Algunos casos fueron estudiados mediante cortes por congelación (31%), porque el aspecto macroscópico de las piezas operatorias no permitió sospechar tuberculosis.

Los principales diagnósticos perioperatorios del grupo quirúrgico fueron probable tuberculosis en 3 casos (13.04%), y probable cáncer (de páncreas, hígado y de la encrucijada hepatobiliar) con misma frecuencia (tabla 12).

**Tabla 12. Sospecha quirúrgica en el estudio transoperatorio**

	<b>Frecuencia (%)</b>
Solicitados con diagnóstico clínico de probable tuberculosis	3 (13.04)
Solicitados con diagnóstico clínico de probable cáncer	3 (13.04)
Solicitado con diagnóstico clínico de probable cirrosis biliar primaria*	1 (4.34)
No solicitados	16 (69.56)
<b>TOTAL</b>	<b>23 (100)</b>
* Descartado por ausencia de datos morfológicos y anticuerpos negativos	

En lo que corresponde a los órganos abdominales afectados, de acuerdo a las biopsias y a las piezas quirúrgicas en las que se hizo el diagnóstico, el colon fue el más involucrado (tabla 13).

**Tabla 13. Distribución de las lesiones tuberculosas en órganos abdominales**

<b>Localización</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Intestino grueso	5 (21.73)
Peritoneo	4 (17.39)
Hígado	4 (17.39)
Peritoneo y otro órgano abdominal	3 (13.04)
Intestino delgado	3 (13.04)
Ganglios abdominales	2 (8.69)
Intestino delgado y colon	1 (4.34)
Bazo e hígado	1 (4.34)
<b>TOTAL</b>	<b>23 (100)</b>



**Fotografía 1**

**Fotografía 2**

**Fotografía 1.-** Resección de íleon terminal, ciego y colectomía ascendente parcial. En la superficie serosa se identifica un plastrón con adherencias entremezclado con el mesenterio y los segmentos intestinales.

**Fotografía 2.-** Al corte se aprecia una lesión nodular con centro necrótico rodeada de material fibrinoide.

**El aspecto macroscópico corresponde a tuberculoma en región ileocecal**

El material recibido para su estudio histopatológico fueron biopsias endoscópicas de colon de segmento no especificado y una resección íleocecal con presencia de tuberculoma (fotografías 1 y 2). El resto de los diagnósticos se realizó en biopsias de hígado, bazo, peritoneo y en resección de ganglios linfáticos mesentéricos (Tabla 12).

## Discusión

La tuberculosis, en términos generales, continúa siendo un problema de Salud Pública en México al estar situada dentro de las primeras 20 causas de muerte, principalmente en niños y adultos mayores. Aún en instituciones de tercer nivel, como el INCMNSZ, se atiende a un considerable número de enfermos con infección por micobacterias. Como se pudo observar, en este estudio retrospectivo que reunió datos del periodo enero 2000 – junio 2007, se obtuvo un total de 127 casos de tb, de los cuales, 23 muestran afección abdominal. Esto corresponde a un 18.11 %, que supera levemente lo reportado en diversa series – como las de McCabe y cols. <sup>(16)</sup> y Fernández y cols. <sup>(17)</sup> - que ubican a la tuberculosis abdominal como 11 % de las formas extrapulmonares.

Diversos trabajos señalan que la clínica predominante en la forma abdominal de la tuberculosis, suele ser distensión abdominal secundaria a ascitis exudativa, fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal y diarrea, pudiendo simular cualquier proceso abdominal. También se considera que hasta un 97 % de los pacientes concurren con ascitis en el momento del diagnóstico <sup>(18)</sup>. El bacilo puede localizarse en cualquier órgano de la cavidad abdominal siendo el más frecuente el tracto gastrointestinal seguido de los ganglios abdominales. Al respecto, desde el punto de vista radiológico, existen trabajos que indican que, si bien los hallazgos por imagen son inespecíficos, el patrón miliar pulmonar, el derrame pleural, la adenopatía abdominal y los nódulos esplénicos hipoecoicos son características imagenológicas frecuentes que apoyan el diagnóstico de tb principalmente en pacientes con VIH <sup>(19)</sup>. El rol de la radiología es de gran valor ya que permite ubicar localizaciones en el tracto gastrointestinal, siendo la

tomografía computada (TC) abdominal de los estudios de imagen más útiles en este estudio (9 de 23 casos). La TC permite evaluar afección de órganos, ganglios linfáticos y presencia de cantidades subclínicas de ascitis y, en algunos casos, sirve para distinguir peritonitis tuberculosa de una lesión neoplásica. En la primera, el peritoneo es liso, regular e hiperdenso con engrosamiento mínimo. El hallazgo de engrosamiento marcado, nódulos e irregularidad apunta hacia etiología neoplásica. A su vez, el ultrasonido (US) abdominal, otro de los estudios de gabinete útiles en este trabajo, permite detectar ascitis, masas, colecciones y orientar hacia localizaciones precisas de la enfermedad. Cuando detecta alteración difusa intestinal puede apuntar hacia pruebas contrastadas o exámenes invasivos como la endoscopia. Tanto el US como la TC resultaron adyuvantes en el diagnóstico de tuberculosis en este estudio, similar a lo observado en otros países de Latinoamérica con prevalencia relativamente alta de tuberculosis abdominal <sup>(21)</sup>. Ascitis, peritoneo nodular, fiebre y pérdida de peso son características clínico- radiológicas que muestran mayor correlación con los hallazgos morfológicos en el estudio microscópico.

La Norma Oficial Mexicana (NOM) define a la tuberculosis como aquella enfermedad infecciosa crónica causada por las especies de micobacterias *M. tuberculosis* y *M. bovis* que se transmite del enfermo al sujeto sano por la inhalación del material infectante o a través de ingestión de leche de vaca contaminada. De acuerdo a la NOM, los casos de tuberculosis no confirmados, son aquellos enfermos en quienes la sintomatología, signos físicos y elementos auxiliares de diagnóstico determinan la existencia de tuberculosis con resultado bacteriológico negativo. En estos casos (aún con estudio histopatológico negativo) el diagnóstico se establecerá mediante estudio

clínico que incluirá examen radiológico, PPD positivo y estudio epidemiológico. La NOM también se basa en diversos criterios como el de Kaplan- Stegen- Jones (sobretudo en niños) para establecer el diagnóstico, donde el estudio histopatológico tiene un considerable valor<sup>(20)</sup>.

A pesar de que los métodos de laboratorio como el cultivo (considerado el estándar de oro), determinación de adenosina deaminasa y la reacción de cadena de polimerasa para amplificación del ADN bacteriano, que son pruebas diagnósticas sensibles y específicas, su elevado costo ha detenido su masificación. Cabe hacer mención que en el presente estudio, el bacilo específico fue identificado en 9 de los casos (un caso por ELISA, uno por baciloscopia, 4 por cultivo y 3 por PCR). Con esto se constata que, en la mayoría de los casos, el diagnóstico se estableció conforme a un adecuado estudio clínico- radiológico apoyado por el reporte histopatológico (inclusive con tinción de Z-N negativo) y confirmado por la satisfactoria respuesta del paciente posterior al tratamiento farmacológico individualizado.

El tratamiento de la tuberculosis abdominal es básicamente el mismo que en la tuberculosis pulmonar. La adecuada respuesta farmacológica deriva de estudios clínicos y paraclínicos de control mensual, además del tratamiento acortado estrictamente supervisado para evitar fármacorresistencia. La NOM señala que al completar el esquema de tratamiento, el caso debe clasificarse como curado, término de tratamiento o fracaso. Lo anterior indica la estrecha vigilancia del paciente tuberculoso por parte del médico tratante hasta su curación, además del elevado índice de confiabilidad que proporcionan los estudios de imagen que sugieren un proceso fímico aunado al estudio histopatológico con diagnóstico compatible con tuberculosis.

## Conclusiones

- La tuberculosis abdominal continúa siendo un problema de salud pública en nuestro medio.
- La tuberculosis abdominal muestra una frecuencia del 18 %, de todos los casos de tuberculosis, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición “Salvador Zubirán”, ligeramente por arriba del 11 % reportado en otras series de América del Norte.
- Dentro de las patologías que incluyen datos clínicos como ascitis, dolor abdominal, pérdida de peso, fiebre y el hallazgo radiológico de peritoneo nodular, debe considerarse a la tuberculosis abdominal como un importante diagnóstico diferencial.
- La infección por VIH y ciertas enfermedades autoinmunes como el lupus, presentes en los pacientes sometidos a este análisis, muestran una significativa asociación, 26.08% y 21.79% respectivamente, acorde a lo reportado en diversos estudios clínicos.
- La inflamación crónica granulomatosa con células gigantes multinucleadas tipo Langhans con necrosis caseosa (granuloma clásico) o sin necrosis caseosa (granuloma seco) son los cambios histológicos más importantes, en tinciones de rutina, que pueden contribuir al diagnóstico de tuberculosis.

- El análisis morfológico debe ser sumamente cuidadoso teniendo en consideración los múltiples diagnósticos diferenciales de inflamación crónica granulomatosa, como los observados en este estudio: infecciones por hongos o por otras micobacterias, sarcoidosis, enfermedad de Crohn y reacción a cuerpo extraño.
- Estudios especiales en patología como la tinción de Ziehl-Neelsen y la inmunohistoquímica, aunque contribuyen en la sospecha diagnóstica, no proporcionan un diagnóstico de certeza.
- En este estudio se observó un 100 % de correlación clínico- patológica en base a la satisfactoria respuesta al tratamiento antifímico en todos los pacientes en seguimiento.
- A pesar del punto anterior, aún en ausencia de demostración del bacilo específico, la NOM y diversos trabajos en México señalan la importancia de realizar pruebas de certeza (como el cultivo y PCR), a fin de evitar falsos positivos y ocasionar reacciones adversas en pacientes con tratamiento antituberculoso que realmente no lo ameritan.



## Bibliografía

1. TB. A Global Emergency, WHO Report on TB epidemic. WHO/ TB/ 94. 177
2. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, Dye C. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with HIV epidemic. Arch Inter Med 2003
3. Epidemiología de la Tuberculosis, M.C. Bermejo, I. Clavera, F.S. Michel de la Rosa, B. Marín. Servicio de Neumología, Hospital de Navarra, Pamplona; Vol. 30, Suplemento 2, 2007
4. Revista de Gastroenterología de México; Vol. 70, Num. 2, 2005
5. Revista Médica del Hospital General de México, SS; Vol. 62, Num. 1, enero-marzo 1999, pp 54- 59
6. Larraza HO. Patología del subdesarrollo. Análisis comparativo de la mortalidad en el Hospital General. Ciencia, 1983; 34: 201- 220
7. Probl Tuberk Boleen Legk 2007; (11): 29- 32, Russia
8. Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México; Vol. 19, Num. 3, julio- septiembre 2006, pp. 214- 221
9. Tehmina M, Lisbet S, *et al.* Immunohistochemistry using a *Mycobacterium tuberculosis* complex specific antibody for improved diagnosis of tuberculous lymphadenitis, Modern Pathology 2006 (19), 1606- 1614
10. Tay, Lara. Microbiología y Parasitología Médica, Méndez Ed., 1998
11. Journal Immunology; 2007, 177 (7), 4662- 9

12. Fratti RA Backer JM *et al.*, Role of phosphatidylinositol- 3 kinase and RAB 5 effector in phagosomal biogenesis and mycobacterial phagosome maturation arrest. *J Cell Biol* 154: 631, 2001
13. Bellamy R *et al.*, Variations in the MRAMP 1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *N Engl J Med*, 338: 640, 1998
14. Flynn J *et al.*, Immunology of Tuberculosis. *Ann Rev Immunol*, 19: 93, 2001
15. Kumar, Abbas, Fausto, Patología Estructural y Funcional; 7ª Ed., Elsevier, 2005
16. Fernández Jorge MA *et al.*, Tuberculosis extrapulmonar: Estudio retrospectivo de 107 casos. *An Med Interna*; 1995, 12: 212- 215
17. McCabe WR *et al.*, Extrapulmonary tuberculosis revisited: A review of experience at Boston City and other hospital. *Medicine* 1984; 63: 25- 55
18. T. Rubio *et al.*, Tuberculosis abdominal, Hospital García- Orcoyen. Navarra, España, Mayo 2005
19. Dos Santos RP *et al.*, Comparative radiological features of disseminated disease due to *Mycobacterium tuberculosis*, *BMC Infect Dis*. 2008 Feb; 8- 24
20. Norma Oficial Mexicana para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis; 2005
21. Simón Yriberri y cols., Tuberculosis digestiva: Un estudio retrospectivo de 5 años, *Revista de Gastroenterología de Perú*, Vol. 18 (3), 1998