



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
UNIDAD DE NEUMOLOGÍA 406**

**EFICACIA DEL USO DE ESTEROIDES EN PACIENTES CON
TUBERCULOSIS SEROSAS DEL SERVICIO DE
NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
NEUMOLOGÍA**

PRESENTA:

REBECA ELIZABETH MEZA MÉNDEZ

**TUTOR: DR. CARLOS NÚÑEZ PÉREZ-REDONDO
CO-TUTOR: DR. RAÚL CICERO SABIDO**

México D.F. a 16 de enero del 2015



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.

**EFICACIA DEL USO DE ESTEROIDES EN PACIENTES CON
TUBERCULOSIS SEROSAS DEL SERVICIO DE
NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
SERVICIO DE NEUMOLOGIA**

**PRESENTA: REBECA ELIZABETH MEZA MÉNDEZ
MÉDICO RESIDENTE DE NEUMOLOGÍA UNAM
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
Email: rebeca_meza999@hotmail.com**

**TUTOR: DR. CARLOS NÚÑEZ PÉREZ-REDONDO
PROFESOR TITULAR DE CURSO DE NEUMOLOGIA UNAM
JEFE DE SERVICIO DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGIA DE TORAX
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
Email: drnunezpr@yahoo.com.mx**

**DR. RAÚL CICERO SABIDO
PROF. TITULAR TC DEF
FACULTAD DE MEDICINA. UNAM
SNI II
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
Email: rc1neumo@unam.mx**

**TITULAR DE CURSO DE POSGRADO DE NEUMOLOGÍA UNAM:
Y
JEFE DE SERVICIO DE NEUMOLOGIA Y CIRUGIA DE TÓRAX:
DR CARLOS NÚÑEZ PÉREZ-REDONDO**

MÉXICO, DF. ENERO DEL 2015

INDICE

1. RESUMEN ESTRUCTURADO	4
2. INTRODUCCION	
a. Antecedentes	5
b. Epidemiología	8
c. Etiopatogenia	9
d. Diagnóstico	10
e. Tratamiento	11
f. Tuberculosis extrapulmonar	12
g. Esteroide y tuberculosis	19
3. DESARROLLO DE INVESTIGACIÓN	
a. Pregunta de investigación	25
b. Planteamiento del problema	25
c. Justificación	25
d. Hipótesis	27
e. Objetivo	27
f. Metodología	27
g. Definición de variables	28
h. Método	29
i. Cronograma de actividades	31
j. Resultados	31
4. DISCUSIÓN	33
a. Conclusiones	35
5. BIBLIOGRAFÍA	36
6. ANEXOS	
a. Algoritmo de estudio	41
b. Tablas y gráficas de resultados	42
c. Hoja de recolección de datos	49
d. Estudios de imagen	52

RESUMEN ESTRUCTURADO

INTRODUCCIÓN.

Es un hecho que la tuberculosis es una enfermedad con importancia nivel mundial, sobre todo por el número de muertes principalmente en países en vías de desarrollo, sin embargo más allá de la TB pulmonar, las tuberculosis de tipo seroso han incrementado de frecuencia y en importancia dadas las complicaciones que estos pacientes llegan a presentar incluso con desenlaces fatales; los esteroides son medicamentos que son utilizados en base a sus propiedades desinflamatorias para disminuir complicaciones y mejorar el pronóstico de estos pacientes.

OBJETIVO.

Identificar si los pacientes con tuberculosis serosas que reciben esteroide tienen mayor mejoría clínica y radiológica en comparación a los pacientes que no los reciben en la Clínica de tuberculosis del servicio de Neumología del Hospital General de México.

METODOLOGÍA.

Este es un estudio retrospectivo, longitudinal y comparativo, realizado en los pacientes con tuberculosis serosas con tratamiento esteroide, de la unidad de Neumología del Hospital General de México de enero 2011 a diciembre del 2013.

RESULTADOS.

Los resultados más relevantes fueron que encontramos desnutrición en el 18.6% de los paciente y sobrepeso y/o obesidad en el 20.9%, la Tb serosa más frecuente fue la pleural en el 41.9% seguida de la meníngea en 38.4%, el factor de riesgo más común la infección por VIH en 37.2% y en pacientes con Tb meníngea se reportó en un 66.7% de los pacientes y en la pleural fue la diabetes mellitus en un 22.2%. Los pacientes con Tb pleural y meníngea que recibieron esteroide y mejoraron fue un 93.3% y 96.6% respectivamente, En el caso de la Tb pericardica y peritoneal no encontramos diferencias significativas.

CONCLUSIONES.

Tras realizar este estudio concluimos que el uso de esteroide se relaciona con mejoría clínica demostrable en el paciente con Tb pleural y meníngea y por tanto debe ser parte del tratamiento; para la Tb peritoneal y pericárdica sería necesario mayor muestras de pacientes.

PALABRAS CLAVE: tuberculosis serosas, esteroide.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis cuenta con millones de casos de enfermedad activa y muerte alrededor del mundo. Según últimos reportes de la organización mundial de la salud, se calcula que en el 2012 hubo 8.6 millones de nuevos casos de tuberculosis y 1.3 millones de muertes por esta causa (1). Esta enfermedad afecta desproporcionadamente a personas de bajos recursos y a países en vías de desarrollo, sin embargo recientes avances en métodos diagnósticos, medicamentos y vacunación han mejorado las intervenciones en el control de la tuberculosis a nivel global (2).

En el caso de la tuberculosis extrapulmonar supone el 10-20% del total de las tuberculosis en pacientes con inmunocompromiso; su localización más frecuente es la tuberculosis pleural, seguida en orden de frecuencia de la ganglionar, urinaria y osteoarticular. La mayoría de las TB extrapulmonares tienen baciloscopia negativa por lo que se admite que su capacidad de contagio es casi nula. (3)

Este trabajo se centra en el estudio de las tuberculosis serosas, siendo más frecuente la de tipo pleural y aunque se llega a autodelimitar en 2 terceras partes de los pacientes, el resto puede no tener la misma evolución y de no ser tratada presenta diversas complicaciones como empiema, empiema necessitatis, fistula broncopleural, teniendo en cuenta que las fistulas por tuberculosis son de difícil tratamiento y llegan a ser quirúrgicas; así mismo pueden existir otras complicaciones como engrosamiento pleural, pulmón atrapado, que de igual manera pueden requerir manejo quirúrgico. (3) (18)

En el caso de la tuberculosis meníngea que se reporta como la segunda en frecuencia, dentro del grupo de las de tipo seroso, sus complicaciones van de la hidrocefalia, exudados basales, infartos y tuberculomas, evidentemente con diversos grados deterioro neurológico concomitante. (20)

Las complicaciones de la tuberculosis pericárdica pueden resultar fatales por su alta morbilidad y mortalidad, tal es el caso de la pericarditis constrictiva teniendo repercusiones hemodinámicas con desenlaces fatales. (23)

Los pacientes que presentaran alguna complicación abdominal derivada de la tuberculosis peritoneal serán del 25 al 75% y por tanto requerirán algún tipo de intervención; las complicaciones más comunes son obstrucción de un 15 a 60%, perforación intestinal 1al 15%, abscesos y fistulas del 2 al 30% y hemorragia masiva en un 2%. (27)

Sin embargo en muchos de los casos de las tuberculosis serosas pese al inicio del tratamiento antifímico correspondiente han presentado las complicaciones descritas, por tanto desde hace mucho tiempo se han utilizado otros medicamentos en búsqueda de contrarestar estas complicaciones.

El uso de esteroides en la tuberculosis se remonta ha hace más de 50 años, de inicio en animales, con hipótesis basada en sus propiedades antiinflamatorias, sin embargo en esos primeros estudios el esteroide se utilizó sin terapia antifímica específica, por lo que se observó aumento de la virulencia de los bacilos y por consiguiente en efectos deletéreos en el hospedero; años después se realizaron estudios utilizando conjuntamente ambas terapias, demostrando que los efectos nocivos desaparecieron. (34)

Los corticoesteroides más utilizados en varios trabajos publicados son la prednisona y la dexametasona, en el caso de la primera su dosis recomendada es de 1 mg/kg por mínimo 1 mes, reduciendo la dosis después de 2 semanas y con una duración total del tratamiento de 3 meses. (35)

El uso de esteroides se muestra a favor en la mayoría de las tuberculosis serosas, sobretodo en la pleural, disminuyendo el engrosamiento de la pleura y por tanto la disminución de la producción de liquido pleural y posibilidades de pulmón atrapado que repercute directamente en la función pulmonar de los pacientes. Estudios con uso de esteroides no aleatorizados reportaron resolución rápida del derrame, engrosamiento pleural y presencia de adherencias; posteriormente en estudios que incluyeron pacientes con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana el tratamiento con prednisolona se asoció con disminución de la linfadenopatía con mejoría de la sobrevida. (35)

El sustento del uso de corticoesteroides es el mismo en la tuberculosis meníngea donde existe estudios a favor encontrando disminución en la cantidad de citoquinas; en el caso de la tuberculosis pericárdica y peritoneal el uso de esteroides aún es controvertido y pese a ellos en muchas ocasiones son necesarios tratamientos quirúrgicos, ya sea para mejorar la función cardiaca o a resolver complicaciones de tipo abdominal como la oclusión intestinal derivada de la formación de bridas. (23)
(26)

Por todo esto nos parecio importante realizar un estudio para identificar la eficacia el uso de esteroides en las tuberculosis serosas de nuestros pacientes.

ANTECEDENTES

La tuberculosis es una de las enfermedades más antiguas que afectan a la especie humana; se estima una antigüedad de entre 15,300 a 20,400 años, en relación a su poca pérdida de diversidad de nucleótidos y gran capacidad de mutación. Con la domesticación de los animales por el hombre es probable que surgiera el *M. tuberculosis* como patógeno humano, habiéndose demostrado que durante los últimos milenios sigue con capacidad de adaptación a medios adversos. (3)(4)(5)

Desde entonces el bacilo nos ha acompañado a lo largo de la historia; existen hallazgos de lesiones tuberculosas en momias egipcias y precolombinas; además de ser responsable de alta morbimortalidad en Europa en los siglos XV y XVI, “la gran peste blanca” fue responsable de una cuarta parte de las muertes en esa época. La epidemia de la tuberculosis alcanzó su punto más alto a finales del siglo XVIII en Inglaterra, a principios de siglo XIX en Europa Occidental y a finales en Europa oriental y América. (5) (6)

El 24 de marzo de 1882 Hermann Heinrich Robert Koch hizo la presentación de “*La etiología de la tuberculosis*” a la Sociedad Fisiológica de Berlín, en el que mostro los descubrimientos del bacilo, para 1890 Koch presento un nuevo hallazgo, una sustancia proveniente del bacilo que podría neutralizar la patogenia de una bacteria, encontrada en un cuerpo vivo y la llamo *tuberculina*; rápidamente se utilizó como tratamiento, sin embargo al no ser efectivo fue desacreditada. (5)

En 1907 Clemens Freiherr von Pirquet fue el primero en describir la respuesta inmune posterior a los hallazgos de Koch y Charles Mantoux en 1908 introdujo el uso de aguja canulada y jeringa para inyectar tuberculina de forma subcutánea y posteriormente Florence Seibert desarrollo el Derivado Proteico Purificado (PPD). (5)

A principios del siglo XX, Albert Calmette y su socio Camille Guérin se propusieron desarrollar una vacuna contra la tuberculosis y fue en el Instituto Pasteur de Lille en Paris, donde Calmette logro atenuar al *M. bovis* para ser usado como vacuna. Posterior a la Primera guerra mundial, Calmette decidio probar su vacuna, BCG (Bacilo Calmette-Guérin) en 1921; el primer beneficiario fue un recién nacido de una madre moribunda por tuberculosis, que quedo al cuidado de su abuela también con tuberculosis, este niño sobrevivió y no desarrollo la enfermedad. En los 7 años siguientes más de 100,000 niños fueron inmunizados. (5)

Después del curso incierto en cuanto a tratamiento efectivo de la enfermedad, se tienen la llegada de los primeros antibióticos, sin embargo no fue hasta la llegada de la isoniacida que se tuvo alguna respuesta favorable, fue el primer medicamento

antituberculoso administrado por vía oral en 1952, seguido de la rifampicina en 1957.
(3) (5)

EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente como ya se mencionó las estadísticas no son tan alentadoras, según reportes de la Organización Mundial de la Salud se calculó que en el 2012 hubo 8.6 millones de nuevos casos de tuberculosis y 1.3 millones de muertes por esta causa; y lo más importante de puntualizar es que más del 95% de esas muertes se producen en los países de ingresos bajos y medios. (1)

Tuberculosis en México.

La tuberculosis en México continua siendo un reto para la salud pública, hasta el año de 1990 aparece dentro de las 20 principales causas de muerte a nivel nacional, esto según el Sistema de Información en Salud (SIS). La tendencia de la mortalidad por tuberculosis en cualquiera de sus formas mostró una disminución del 90.5% en el periodo de 1941- 1997, y en el periodo de 1990 a 1997 la reducción fue de 32.7%, lo anterior es resultado de la mayor cobertura de servicios médicos, así como las diversas intervenciones con tratamiento específico (7).

Según la información disponible en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) para el 2003 se diagnosticaron alrededor de 17,000 casos nuevos y casi 2,500 defunciones por esta causa. Además como en otros países la epidemia de VIH-SIDA, la diabetes mellitus, desnutrición, adicciones y resistencia a fármacos antituberculosos agravan el panorama epidemiológico de la tuberculosis en México; otros de los grupos vulnerables son la población migrante, la población “flotante” y jornaleros (7).

Según el registro y notificación del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Tuberculosis en el 2010 se reportó un total de 18,848 casos nuevos de TB en todas sus formas en el país, correspondiendo a una tasa de incidencia de 16.8 casos por cada 100 mil habitantes. La tasa más elevada se reportó en Baja California con 54.1 casos. (7)

Ya se ha mencionado que la tuberculosis se relaciona frecuentemente con otras comorbilidades, en el 2010 se observó una relación de 58.6% con alguna enfermedad y la más frecuente fue diabetes mellitus en 21%, seguido de desnutrición con 14% y coinfección VIH-SIDA en 6%. En el caso particular de VIH-SIDA el 62% de los pacientes presentaron tuberculosis pulmonar, seguida de su presentación miliar 9%, meníngea 6% y otras formas que incluyen localización intestinal, ósea,

renal, genitourinaria, piel, ojo, suprarrenal, ganglionar, pleural y las no clasificadas que engloban el 23%, lo cual es un porcentaje bastante importante y no se debe dejar de lado. En el caso de tuberculosis y diabetes mellitus, el 93% de los casos se localizó en pulmón; a nivel meníngeo y miliar 1% para cada uno, y otras formas 5%. Así mismo de forma global tenemos que las tuberculosis extrapulmonares representan el 20% del total de las tuberculosis, de ese total la pleural representa el 20%, la meníngea un 5%, peritoneal el 3% y la pericárdica 1%.(7)

ETIOPATOGENIA

Agente causal

En 1882 Robert Koch describió el agente etiológico de la tuberculosis y lo denominó *bacterium tuberculosis*, ese nombre fue sustituido en 1896 por Lehmann y Neumann al de *Mycobacterium tuberculosis*. Taxonómicamente forma parte del orden de *Actinomycetales*, se incluye la familia de *Mycobacteriaceae*, *Streptomyetaceae* y *Nocardiaceae*. La tuberculosis está producida por uno de los cuatro microorganismos que integran el complejo de *M. tuberculosis* y son: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*. Actualmente se han descrito más de 120 especies que se incluyen dentro del género *Mycobacteriaceae*. Se caracterizan por ser bacterias ácido alcohol resistentes (BAAR), debido a su alto contenido en lípidos que tienen en su pared celular. (3) (8)

Factores de riesgo.

Como en otras patologías infecciosas, las edades límites son las más vulnerables, sobre todo niños menores de 5 años y adultos mayores de 65 años, esto en relación a un discreto grado de inmunodeficiencia. En la estadística mundial la tuberculosis afecta más a hombres que a mujeres hasta en 60%; así otros factores relacionados que ya se han mencionado, teniendo en cuenta cierto inmunocompromiso del hospedero son infección por virus de inmunodeficiencia humana, neoplasias, bajo peso, estados de desnutrición, diabetes mellitus, aquellos que consumen fármacos inmunosupresores, sujetos a tratamiento con hemodiálisis y fumadores. (3) (6) (8)

Mecanismo de transmisión.

El mecanismo de transmisión más importante y el que causa casi la totalidad de contagios en la vía aerógena; al toser se eliminan pequeñas microgotas, las de 1-5 µm formadas por condensación de las anteriores al perder parte de su contenido en agua y contienen de 1-5 bacilos/microgota, son las realmente infecciosas al poder llegar y depositarse en la región alveolar y posterior diseminación. (3) (6)

Patogenia.

Una vez que los bacilos se encuentran en la región alveolar, se ponen en contacto con 3 tipos de células que tratan de evitar la infección: los macrófagos alveolares (NK), células "natural killer" (NK) y linfocitos T gamma/delta. La interacción entre *M. tuberculosis* y los macrófagos alveolares se produce por fagocitosis inespecífica de las partículas y su inclusión en la vacuola de fagocitosis; sin embargo los mecanismos bactericidas macrofágicos son anulados por productos derivados de las micobacterias. Esta fase termina con la destrucción de los MA y crecimiento intracelular de los bacilos, así existe crecimiento exponencial de los bacilos y en el pulmón tiene lugar una alveolitis intensa a expensas de células jóvenes. El siguiente fenómeno es el escape de micobacterias por vía linfocítica hacia ganglios regionales. (3) (9) (10)

DIAGNÓSTICO

Tuberculina.

La prueba de tuberculina (PT) pone de manifiesto un estado de hipersensibilidad del organismo frente a las proteínas del bacilo tuberculoso, después de una infección por *M. tuberculosis*. La respuesta a la tuberculina comienza a las 5-6 horas, con un mayor grado a las 48-72 horas, y para considerarse positivo, la induración debe ser mayor a 5 mm. (11) Deben considerarse factores que puedan dar falsos negativos como fiebre, desnutrición, infección vírica (VIH) o bacteriana, leucemia, recién nacidos o inadecuada administración de la tuberculina. (12)

Diagnóstico microbiológico

Baciloscopia.

La técnica clásica es de Ziehl- Neelsen que utiliza fucsina y fenol junto con el calentamiento de las preparaciones, a la visualización directa se observan pequeños bastones curvados de color rojo, sobre un fondo de tonos azulados; esta técnica es sencilla, económica y reproducible. (3)

Cultivo de micobacterias.

El cultivo es el método de diagnóstico por excelencia y se considera el estándar de oro; dada su sensibilidad solo se requieren 10 bacilos por cc de muestras para su crecimiento y permite asegurar con certeza la negativización y curación del paciente con el tratamiento. (8)

PCR

El PCR ha sido usado para detectar DNA en líquido pleural con una sensibilidad del 20 a 80% y especificidad de 78 a 100%, esto dependiendo el área del genoma amplificada y la técnica de extracción. (14)

Técnicas no microbiológicas

Adenosina desaminasa (ADA)

El ADA interviene en el catabolismo de las purinas y cuya principal actividad fisiológica ocurre en el tejido linfoide. Elevaciones de ADA predicen tuberculosis pleural con una sensibilidad del 90 al 100%. Los puntos de corte para ADA son variables según la fuente bibliográfica de 40 a 60 o hasta 100 U/L, la especificidad incrementa cuando la relación de linfocitos y neutrófilos en líquido pleural es mayor de 0.75 junto con una concentración de ADA mayor de 50 U/L. Sin embargo en nivel de corte más aceptado en la unión americana es de 40 U/l. (15) (16)

Algunos otros estudios proponen que los niveles de ADA están en relación a la edad y cantidad de proteínas en líquido pleural, por lo cual proponen disminuir el punto de cohorte en adultos mayores para reducir los falsos negativos, así como incrementar punto de cohorte en los jóvenes para mejorar el diagnóstico. (17)

Diagnóstico anátomo-patológico

La tuberculosis se diagnostica por la existencia de granulomas tuberculosos en muestras obtenidas por diversas técnicas de biopsias de órganos; en general el diagnóstico anatomopatológico se deja en instancias cuando el caso es difícil, y este se basa en la observación de granulomas caseificantes, con células de Langhans, sin embargo es importante destacar que los granulomas pueden ser similares a los que se presentan por otras micobacterias ambientales y algunos hongos. Por regla general, el patólogo debe realizar diversas tinciones y enviar la muestra a cultivo. (15)

TRATAMIENTO

El tratamiento de la tuberculosis se fundamenta en dos bases bacteriológicas, evitar resistencias y necesidad de tratamientos prolongados. Aunque los medicamentos de primera línea (isoniacida H, rifampicina R, pirazinamida Z, etambutol E y estreptomycin S), son bien tolerados y con pocos efectos adversos, estos deben conocerse perfectamente, así como sus interacciones con otros medicamentos y con alimentos y posibles contraindicaciones.(3)

En el caso de tuberculosis extrapulmonar se deberán mantener las mismas pautas de tratamiento, sin embargo existen sugerencias sobre el incremento de la duración hasta 9 meses en localizaciones meníngea, osteoarticular y linfática. Los fármacos que alcanzan mayor difusión en el líquido cefalorraquídeo son Z (80% del nivel de la concentración en suero), H (50%) y E (20%); solo S y R atraviesan barrera hematoencefálica y proporcionan niveles terapéuticos cuando existe inflamación meníngea.(3) (11)

TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

La tuberculosis puede diseminarse desde fases iniciales ya sea por vía linfática o hematogena a cualquier órgano o tejido. La tuberculosis extrapulmonar supone el 10-20% del total de las tuberculosis en pacientes con inmunocompromiso; su localización más frecuente es la tuberculosis pleural, seguida en orden de frecuencia en ganglios linfáticos, sistema urogenitario y osteoarticular. (3)

Tuberculosis pleural

Como ya se mencionó la tuberculosis pleural es la más frecuente dentro de las extrapulmonares, en jóvenes supone hasta el 40% de los casos; la principal forma de inclusión del *M. tuberculosis* a la cavidad pleural es por ruptura de un foco caseoso subpleural, tras la llegada del bacilo y sus componentes proteicos antigénicos; así se genera una reacción de hipersensibilidad retardada que estimula a los linfocitos T, estos que se encuentran en el líquido pleural, liberan linfoquinas, alterando la permeabilidad de la vasculatura pleural y posteriormente dan lugar a la formación de granulomas. Sin embargo existen otros mecanismos por los cuales la pleura se puede ver afectada, uno de ellos es por diseminación hematogena, o por reactivación de un foco primario, esto sobre todo en adultos mayores inmunocomprometidos. (3)

De forma frecuente la tuberculosis pleural puede resolverse de forma espontánea, pero otros desarrollan la enfermedad aguda con síntomas clásicos, estos son: tos no productiva, dolor torácico tipo pleurítico y fiebre, así como pérdida de peso; en la radiografía de tórax se encuentra un derrame pleural, generalmente unilateral pequeño, hasta en un tercio de los pacientes se encuentra enfermedad parenquimatosa ipsilateral; y tendremos que solo el 4% se presentaran como derrames pleurales masivos. Otra variedad de presentación es el empiema tuberculoso que usualmente se asocia con enfermedad pulmonar. (12)

Macroscópicamente el líquido pleural será seroso en la mayoría de las ocasiones y serohemático hasta en un 10%. Este LP cumplen criterios para exudado, por concentración elevada de proteínas y glucosa de 60 mg/dl o menos, esto sobre todo

cuando se acompañan de empiema, y el pH será ácido de 7 a 7.20. Microscópicamente es importante realizar cuenta celular diferencial, esperando obtener predominio de linfocitos, sin embargo se debe recordar que al inicio de la enfermedad pueden predominar los polimorfonucleares. (15) (16)

Niveles altos de ADA en derrame pleural con predominio de linfocitos en la diferencial celular, también pueden encontrarse en artritis reumatoide, linfoma, carcinoma broncoalveolar, mesotelioma, lupus eritematoso sistémico, neumonía por micoplasma y clamidia, psitacosis, mononucleosis, brucelosis, fiebre familiar del Mediterráneo, histoplasmosis y coccidioidomicosis. (16)

Al realizar biopsias de pleural, los hallazgos esperados son granulomas, estos se pueden demostrar en el 50-87% de los pacientes, pero como ya se ha comentado, estos hallazgos no son exclusivos de la tuberculosis, también se pueden presentar en sarcoidosis, artritis reumatoide, infecciones por hongos o por otras micobacterias. (14) (15)

Como toda patología de no ser tratada de forma oportuna, la tuberculosis pleural puede tener complicaciones como empiema, que a su vez se asocia a fistula broncopleural y puede terminar en empiema necessitatis; teniendo en cuenta que las fístulas por tuberculosis son de difícil tratamiento y llegan a ser quirúrgicas; así mismo pueden existir otras complicaciones como engrosamiento pleural, pulmón atrapado, que de igual manera pueden requerir manejo quirúrgico. (3) (18)

En dos terceras partes de los pacientes pueden tener una resolución espontánea, sin embargo el resto va a necesitar de tratamiento antifímico, pero además pueden requerir de toracocentesis evacuadoras, cuyo fin es disminuir síntomas asociados como disnea hasta resolución del cuadro.

Tuberculosis cerebral y meníngea

Este tipo de tuberculosis tiene la presentación más grave, por lo que el diagnóstico debe realizarse lo más pronto posible y por tanto es una de las pocas ocasiones en que está indicado iniciar tratamiento ante la más mínima sospecha. Los bacilos pueden ingresar al espacio subaracnoideo por ruptura de un foco parameníngeo al espacio subaracnoideo o por diseminación de un foco pulmonar antiguo, provocando inflamación de las meninges, formación de tuberculomas en base del cerebro e inflamación y reducción del diámetro de las arterias conduciendo a daño cerebral; así mismo estos pacientes pueden presentar hidrocefalia como resultado de la obstrucción del fluido espinal. (3)(12)(19)

Las manifestaciones inician desde síntomas generales, irritabilidad, cambios en la conducta, anorexia, pérdida de peso y fiebre, así como dolor de cabeza, náusea, vómito, tensión cervical y pérdida del estado de alerta. Al momento se han descrito 3 etapas clínicas y cada una de ellas tiene un pronóstico diferente, por lo cual su identificación es importante. (20)

- Etapa I: predominan síntomas sistémicos; paciente se encuentra consciente y lúcido, existen síntomas meníngeos pero sin signos neurológicos.
- Etapa II: paciente con desorientación temporo-espacial, confuso, signos neurológicos de hipertensión endocraneana.
- Etapa III: paciente con grave compromiso de la conciencia, estuporoso o en coma con hemiplejia o paraplejia. (19)

Además de la clasificación previa existe otra que comparte 3 estadios para valorar la gravedad y severidad de la enfermedad en base a la escala de Glasgow, esta es propuesta por el Consejo de Investigación Médico Británico:

- Grado I: escala de coma de Glasgow (ECG) de 15 sin datos clínicos de focalización.
- Grado II: ECG de 15 con déficit neurológico focalizado o ECG de 11 a 14.
- Grado III: ECG menor de 10. (21)

El LCR tiene pocas células con predominio linfocitario, sin embargo se menciona un incremento de las mismas dentro de las primeras 12 a 24 horas, encontrando más de 50 células/mm³, las proteínas se encontraran en más de 60 mg y la glucosa menor a 2/3 de la glucosa sérica. Aquí la determinación de ADA es de gran ayuda por tener una sensibilidad y especificidad elevadas. (12) (20)

El retraso del diagnóstico es un factor de mal pronóstico, pues conduciría a hidrocefalia, exudados basales, infartos y tuberculomas, todos hallazgos en la tomografía computada de cráneo simple, por tanto será también una herramienta útil para el diagnóstico y deberá realizarse antes de la punción lumbar ante la sospecha de edema cerebral; así el tratamiento antifímico debe iniciarse de forma temprana con el mismo esquema que la tuberculosis pulmonar, solo que por tiempo más prolongado. (20)

En el caso de los pacientes con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), se ha mostrado mayor riesgo de desarrollar tuberculosis, especialmente extrapulmonar y además su asociación con el desarrollo de multidrogoresistencia. El tratamiento en pacientes con VIH y TB es similar en pacientes VIH negativos, sin embargo no se deben olvidar ciertos puntos de vital importancia como las interacciones entre la rifampicina y antirretrovirales, reacciones paradójicas o

síndrome inflamatorio de reconstitución autoinmune. Por todo esto pacientes con VIH y tuberculosis deben ser tratados con rapidez; según estudios en adultos vietnamitas portadores de VIH y tuberculosis meníngea en el 2008 reportaron mayor riesgo de mortalidad y muerte a corto plazo del 67.2%, la mayoría de estos pacientes presentaron TB meníngea severa y enfermedad por VIH en estadios avanzados. Otro de los factores de mal pronóstico es el retraso en el tiempo en que los pacientes inician con los síntomas y acuden al hospital. (21) (22)

Tuberculosis pericárdica

La TB pericárdica es poco frecuente, según reportes se encuentra como hallazgo durante las necropsias en el 1% de los casos de tuberculosis; en países desarrollados la tuberculosis es causante de pericarditis en 4% de los casos, no así en países en vías de desarrollo donde aumenta su incidencia; y uno de los factores de riesgo más importante es la infección por VIH. (19)

El desarrollo de tuberculosis pericárdica tiene como vía de diseminación la linfática retrograda a través de los ganglios linfáticos peritraqueales, peribronquiales o mediastinales o por vía hematógena; es muy poco frecuente que la infección se disemine por rotura o por contigüidad. Se reportan 4 estadios fisiopatológicos reconocidos:

- Estadio 1: exudado fibrinoso con leucocitosis inicial, formación temprana de granulomas y pobre organización de macrófagos y células T.
- Estadio 2: derrame serosanguinolento con predominio de linfocitos y monocitos.
- Estadio 3: adsorción del derrame con organización de granulomas caseosos y engrosamiento pericardico causado por la fibrina.
- Estadio 4: fibrosis constrictiva, por las cicatrices formadas por la fibrosis del pericardio parietal y visceral, que puede llevar a formación de calcificaciones. (23)

Clínicamente tiene 3 estadios de presentación: derrame, derrame – constrictión y constrictión; esta última es considerada una complicación que se presenta en el 30 al 60% de los casos. La mortalidad reportada varía de 14 al 40%, sobre todo en estadios avanzados constrictivos. (19)

La infección provoca inflamación causando dolor, derrame y puede tener afectación hemodinámica; el resto de su cuadro clínico es insidioso puesto que se compone de síntomas generales como lo son fiebre, pérdida de peso y diaforesis nocturna, así como síntomas cardiopulmonares: tos, disnea, ortopnea y dolor torácico, sin

embargo cuando existen derrames pericárdicos importantes y en agudo, la sintomatológica estará en relación a tamponade cardiaco. (12)

La tuberculosis pericárdica se asocia con una alta morbilidad y mortalidad ya que no es considerada de primera estancia una alternativa diagnóstica, y debería de serlo sobre todo en países en vías de desarrollo; para ello existen varias formas de corroborar el diagnóstico una vez que se sospecha, series de estudios han realizado un protocolo similar al de la tuberculosis pleural, realizando pruebas que van desde la aplicación de PPD, tinción Z-N, determinación de ADA, niveles de de interferón gamma y PCR. (24)

En el caso del Test de tuberculina el punto de corte reportado es de un diámetro mayor de 15 mm y en pacientes con VIH más de 10 mm en población de África con una sensibilidad de 43%, especificidad del 93%, valor predictivo positivo (VPP) de 38% y valor predictivo negativo (VPN) de 57%. (24)

En la determinación de niveles de ADA en liquido pericárdico, el punto de corte en la literatura va de más de 35 UI/L, y de forma más constante 40 UI/L, esto con reporte de sensibilidad de 87%, especificidad de 89%, VPP del 95 y VPN de 72%. Otras de las herramientas útiles para el diagnóstico es el Interferón gamma mayor cuyo punto de corte reportado es de 50 pg/ml con una sensibilidad del 92% y especificidad del 100% y una VPP del 100%. En el caso de Xpert MTB/RIF tiene una sensibilidad de 63.8% y una especificidad cercana al 100%, sin embargo en un estudio publicado en este año, en el que se compararon las 3 pruebas, la determinación de interferón gamma tuvo mayor precisión diagnóstica. (24) (25)

Existen reportes de la enfermedad efusiva-constrictiva que puede ocurrir en la mitad de los derrames pericárdicos y se caracteriza por elevación de las presiones de la aurícula derecha y de IL-10. Por todo esto es importante iniciar un tratamiento oportuno, que además del tratamiento antifímico, incluyen el uso de esteroides que aún es controvertido y tratamientos quirúrgicos dependiendo el estadio en el que se encuentre el paciente desde drenaje del líquido pericárdico a pericardiotomía con fin de mejorar la función cardiaca, sin embargo este tipo de tratamientos son controversiales. (23) (26)

Tuberculosis peritoneal y del aparato digestivo

La tuberculosis abdominal puede involucrar cualquiera de sus órganos, principalmente peritoneo, intestino y nódulos linfáticos mesentéricos; los primeros casos documentados en humanos fueron descritos en 1843. La TB peritoneal ocupa el sexto lugar dentro de las formas extrapulmonares en Estados Unidos y es una causa frecuente de ascitis en países en vías de desarrollo, sin embargo en países

de primer mundo debe ser una alternativa diagnóstica, sobre todo en pacientes con infección por VIH o en paciente tratados con diálisis peritoneal. La TB intestinal puede presentarse comúnmente como cuadros obstructivos, esto en relación a que los sitios más comunes de obstrucción en el aparato digestivo es la región ileocecal con una 42%, seguida por yeyuno íleon en un 35%. (27) (28)

Como ya se mencionó, en general cualquier órgano que se encuentre desde la boca hasta el ano puede estar afectado, incluyendo hígado y páncreas, aunque estos son poco frecuentes. Frecuentemente el bacilo muestra una predilección por el íleon y esto se explicaría por la estasis de esta región, alto nivel de absorción y abundante tejido linfático. (27)

La tuberculosis en el sistema digestivo puede producirse por 4 mecanismos:

1. Deglución de los bacilos, por ingerir leche de vacas enfermas o porque enfermo degluta el esputo afectando a mucosa y ganglios mesentéricos.
2. Diseminación hematógena.
3. Diseminación linfática.
4. Por contigüidad. (3)

Después de que el bacilo penetra el aparato digestivo llegando a la submucosa a través de la mucosa, induce cambios inflamatorios con edema de la serosa y submucosa, infiltración celular e hiperplasia linfática. La aparición de los granulomas produce elevación de papilas sobre la mucosa; existe linfangitis, endarteritis y fibrosis, lo cual produce una ulceración en la mucosa, necrosis caseosa y disminución de la luz intestinal. La TB intestinal puede tener varias formas y se clasifica de la siguiente manera:

1. Ulcerativa: frecuentemente observadas en el intestino.
2. Hipertróficas.
3. Úlcera- hipertróficas: encontradas en región ileocecal presentándose como una masa en fosa iliaca derecha.
4. Estenosis: pueden encontrarse en múltiples sitios anatómicos del tubo digestivo. (27)

La peritonitis tuberculosa puede ser de 3 tipos: húmeda, seca o fibrótica; así los síntomas clínicos son en su mayoría inespecíficos, con hallazgo frecuente de ascitis, con alto contenido proteico y leucocitosis con predominio de linfocitos. (12) (29)

Respecto al cuadro clínico el síntoma predominante es el dolor abdominal en un 85%, seguido de pérdida de peso en 66%, fiebre en un 30 a 50% y diarrea, aunque pueden presentarse con otros cambios en los hábitos intestinales, así otros síntomas generales son: debilidad, náusea, vómito, sudoración nocturna, melena y hemorragia

rectal. A la exploración física el abdomen puede estar distendido o palpase masas predominantemente en mesogástrico. La prueba de tuberculina será positiva en un 70 a 86% de los casos. (27)

Al realizar una paracentesis el líquido de ascitis debe ser sometido a varias pruebas diagnósticas, de forma inicial es frecuente encontrar recuento celular de 150-4000/ μ l, con predominio de linfocitos en un 70%. Además los niveles de glucosa pueden encontrarse disminuidos con DHL elevada y niveles de proteínas mayores de 3 g/dL en casi todos los pacientes con TB peritoneal; también se encuentra elevación de Ca-125, y será un diagnóstico diferencial. (28) (29)

En el líquido de ascitis es posible realizar la detección de la micobacteria por medio de tinción de ZN, pero esta solo es positiva en 3% de los casos, por tal como en otros tipo de tuberculosis el estándar de oro para el diagnóstico es el cultivo sin embargo por el tiempo necesario para este ante la sospecha es conveniente iniciar el tratamiento antifímico. En el caso de la determinación de ADA los reportes de sensibilidad van de 59 a 90% con un punto de corte mayor de 30 U/L. (29) (30). Dada la sensibilidad tan variada de los estudios ya comentados, recientemente en el año 2013 se publicó un meta- análisis del interferón gamma para el diagnóstico de Tb peritoneal con un rango de sensibilidad de 54 al 100% y especificidad de 87 al 100%, lo cual ha sido de mucha utilidad. (31)

En una radiografía de abdomen los hallazgos no serán específicos, pueden encontrarse dilatación de asas intestinales, niveles hidroaéreos, ascitis y calcificación de nódulos linfáticos. En el caso de estudios con bario puede encontrarse colon en forma cónica y ciego retráctil; además amplia brecha entre una válvula ileocecal engrosada, íleon estrecho (signo de Fleischner) o un íleon terminal fibrótico que se vacía en un ciego rígido. La ultrasonografía también es útil y permitirá observar engrosamiento de la pared intestinal; finalmente en estudios topográficos los hallazgos también son inespecíficos como adenopatías 89%, esplenomegalia 67%, hepatomegalias 37% y ascitis 26%. (27)

Dentro de los procedimientos invasivos los más útiles son la endoscopia para toma de biopsias y la laparotomía exploradora, el objetivo de las tomas de biopsia será el hallazgo de granulomas caseosos en peritoneo. (32)

El tratamiento de la tuberculosis se divide en tratamiento médico y quirúrgico según lo requiera el paciente; el Centro de Control de Enfermedades (CDC) sugiere inicio de tratamiento empírico ante la sospecha a base de los 4 fármacos antituberculosos normalmente utilizados: isoniácida, rifampicina, pirazinamida y etambutol por 2 meses, seguido de isoniazida y rifampicina por 4 meses. Varios reportes sugieren

que cerca del 90% de los pacientes con TB abdominal y TB peritoneal responden a tratamiento médico. Los pacientes que presentaran alguna complicación abdominal serán del 25 al 75% y por tanto requerirán algún tipo de intervención; las complicaciones más comunes son obstrucción de un 15 a 60%, perforación intestinal 1al 15%, abscesos y fistulas del 2 al 30% y hemorragia masiva en un 2%. (27)

En casos de TB peritoneal en su forma fibroadhesiva que puede presentarse en forma de obstrucción intestinal debido a las adherencias firmes y difusas con poca probabilidad de lograr disección sin perforar el tubo digestivo; por lo que el manejo debe ser cuidadosamente evaluado, optando por mantener al paciente en vigilancia, mantener el ayuno e iniciar nutrición parenteral a la par del tratamiento antituberculoso. (27)

ESTEROIDE Y TUBERCULOSIS

El tratamiento con esteroides en la tuberculosis ha sido estudiado desde hace 50 años en animales, sin embargo en esos primeros estudios el esteroide se utilizó sin terapia antifímico específica, por lo que se observó aumento de la virulencia de los bacilos y por consiguiente en efectos deletéreos en el hospedero; años después se realizaron estudios utilizando conjuntamente ambas terapias, demostrando que los efectos nocivos desaparecieron, es por ello el motivo de este trabajo. (34)

Tuberculosis pleural

El termino pleuritis se refiere a la inflamación de la pleura, que es una membrana semi- permeable que recubre a los pulmones y la caja torácica en su interior, en el caso de una inflamación derivada de la infección por tuberculosis llevara a un acumulo de líquido en el espacio pleural, como ya mencionamos en otro apartado existen etapas en la inflamación de la pleura que concluyen en engrosamiento de la misma, es aquí el punto principal por el cual valoramos el uso de esteroides con el fin de disminuir la inflamación desde el inicio y evitar las complicaciones o incluso la producción de líquido pleural. (35)

Un corticoesteroide utilizado es la prednisona, la cual se convierte en el hígado en su forma activa, prednisolona. La prednisona o prednisolona es recomendada diariamente en una dosis de 1 mg/kg por mínimo 1 mes, reduciendo la dosis después de 2 semanas y con una duración total del tratamiento de 3 meses. Estudios con uso de esteroides no aleatorizados reportaron resolución rápida del derrame, engrosamiento pleural y menos adherencias; posteriormente en estudios que incluyeron pacientes con VIH el tratamiento con prednisolona se asoció con disminución de la linfadenopatía con mejoría de la sobrevida. (35)

En contraste existen publicaciones que han demostrado efectos benéficos con el uso de esteroides en síntomas agudos, pero no encontraron beneficios en complicaciones crónicas como fibrosis, y la pérdida de función pulmonar secundaria independientemente de la dosis utilizada; y además en pacientes con VIH puede favorecer la frecuencia de infecciones oportunistas y tumores como sarcoma de Kaposi y también no se pueden dejar de lado los efectos adversos como son la retención de líquidos y malestares gastrointestinales. (36) (37)

Mathur y colaboradores en 1960 utilizaron hidrocortisona infiltrándola localmente en el espacio pleural, las toxicidades agudas fueron reducidas en el grupo de esteroides comparados con los controles, sin embargo comparaciones a largo plazo fueron pobremente definidas. Otro estudio realizado en la universidad de Helsinki, no aleatorizado en 66 pacientes reportó que con uso de esteroides pacientes que presentaron derrames pleurales de gran tamaño se resolvieron pese a la ausencia de drenaje, y los derrames pequeños se resolvieron más rápido, así en un periodo de 6 a 12 meses, estos pacientes tuvieron mejores resultados radiográficos. (36)

En un meta- análisis publicado en Cochrane en el 2009 en el que se incluyeron estudios desde 1958 al 2005, se encontró uso a favor de los corticoesteroides vs placebo en el derrame residual a las 4 semanas con un RR 0.76 con un IC de (0.62- 0.94), sin ser significativo estadísticamente y a las 8 semanas de tratamiento aún menos significativo; también se demostró mejoría del engrosamiento pleural con un RR 0.69 con un IC de (0.51- 0.94), y también en la formación de adherencias pleurales y días de mejoría de los síntomas el uso de esteroides vs placebo tampoco fue significativo. (35)

Tuberculosis meníngea

Desde 1950 se han utilizado los corticoesteroides como terapia adjunta en el tratamiento de la tuberculosis en el SNC, con el fin de disminuir la inflamación dentro del espacio subaracnoideo, así como disminución del edema en parénquima cerebral, y aunque existe evidencia a favor de los esteroides, la mayoría de los estudios publicados son muestras pequeñas de pacientes; en un meta-análisis de Cochrane publicado en el 2000, el uso de esteroides si se asoció a menos muertes, sin embargo el efecto solo se encontró en niños con un riesgo relativo (RR) de 0.77. (38) (39)

Una característica distintiva del *M. tuberculosis* es su capacidad de replicarse dentro de los macrófagos, en este caso el *M. tuberculosis* parece entrar en el espacio subaracnoideo por la ruptura de un tuberculoma en lugar de una propagación vía hematogena como en la meningitis bacteriana aguda. En el SNC las células

microgliales son los macrófagos del parénquima pulmonar, y no comparten unas, si no todas las propiedades de los macrófagos en otros tejidos como la producción de citoquinas y quimiocinas. (38)

Un estudio del 2005 reportó la actividad in vitro de las interacciones del *M. tuberculosis* con las células gliales, con 3 hallazgos principales en la patogénesis de la tuberculosis en SNC; primero el bacilo de la tuberculosis infecta preferentemente a la microglia humana antes que a los astrocitos; segundo la infección a la microglia produce variedad de citoquinas como FNT α , IL 1 β e IL 6 y quimiocinas como CCL2, CCL5, CXCL8 y CXCL10; aunque estos mediadores de proinflamación juegan un rol ya sea directo o indirectamente en la defensa del hospedero contra el *M. tuberculosis*, también pueden contribuir al daño cerebral. Tercero, los efectos inhibitorios de la dexametasona en la producción de citoquinas y quimiocinas pueden ayudar a explicar el efecto benéfico del tratamiento adjunto con esteroides en la tuberculosis meníngea. (38)

Existen varios estudios en los que se evalúa el efecto de la dexametasona, algunos en la infiltración de las células blancas y citoquinas del LCR, sin mostrar cambios significativos; en niños existen reportes de que los esteroides reducen las proteínas en LCR, lo que lleva a la rápida normalización de los niveles de glucosa en LCR comparado con placebo. (40) Otro estudio en 545 pacientes mayores de 14 años en Vietnam en los que se evaluó la dexametasona vs placebo; se dividió a los grupos según el grado de la enfermedad de acuerdo a los criterios del Consejo de Investigación Médico Británico, en pacientes con grado II y III recibieron un esquema intravenoso por 4 semanas, iniciando con 0.4 mg/kg/día, con dosis reducción de 0.1 mg/kg/día cada semana, en el grado I la terapia intravenosa se dio solo por 2 semanas y posteriormente se cambió a terapia oral por 4 semanas más; se evaluó muerte con diferencias significativa, siendo más marcada en pacientes con la enfermedad en grado I con un RR de 0.47 con in IC de 0.25 a 0.90; además el uso de esteroide se asoció a disminución en la frecuencia de eventos adversos. (41) De este mismo estudio existe otra publicación, con el seguimiento a 5 años, solo se perdió el 9.2% de los pacientes del estudio original, sin embargo el beneficio de uso de esteroides se pudo demostrar a los 2 años de seguimiento con una $p = 0.07$, a los 5 años el beneficio solo persistió en pacientes que iniciaron el tratamiento con la enfermedad en grado I. (42)

Un estudio publicado en el 2009 tuvo como objetivo medir la concentración de metaloproteinasas (MMPs) y la influencia de la dexametasona en estas, por su influencia en el proceso inflamatorio; las MMPs son importantes mediadores de degradación de la matriz extracelular y están implicadas no solo en el proceso inflamatorio del SNC, sino en otras enfermedades como la esclerosis múltiple,

demencia por VIH, Alzheimer y también en la tuberculosis. Se ha demostrado que concentraciones elevadas de MMP -9 en LCR en todas las formas de meningitis y a su vez esto se asoció a un pronóstico fatal; con lo anterior en este estudio encontraron que la dexametasona disminuye las concentraciones de MMP -9 en LCR en forma temprana y esto se puede asociar a mejores resultados en la TB meníngea. (43)

Además de estudios de inmunología existen otros estudios en los cuales se evaluaron lesiones en el parénquima cerebral de los pacientes con tuberculosis meníngea, uno de ellos realizó un seguimiento a 43 pacientes en tratamiento con antituberculosos de primera línea por 9 meses, esos 43 pacientes se dividieron en 2 grupos, uno de 24 pacientes que recibieron tratamiento con dexametasona y 19 con placebo, posteriormente se les realizó una resonancia magnética a los 60 días y otra a los 270 días de tratamiento. Los hallazgos más comunes en pacientes con TB meníngea fueron: acrecentamiento de meninges, convexidad, fosa posterior y ventricular, así como hidrocefalia, zonas de infarto en ganglios basales y capsula interna; así como tuberculomas en parénquima, endimarios o meníngeos. Entre los resultados del estudio fueron que pocos pacientes después del tratamiento con dexametasona persistieron con hidrocefalia a los 60 días vs placebo ($p=0.217$), los que persistieron con hidrocefalia se encontraron en estado de coma, los tuberculomas se desarrollaron en 77% de pacientes en ambos grupos de pacientes y se asoció con fiebre prolongada; el sitio más común de infarto fue en los ganglios basales, y la proporción de infarto después de los 60 días fue de 27% en el grupo de dexametasona vs 58% para placebo con una $p=0.130$. En general también se mostró evidencia a favor de la progresión de las lesiones estructurales con el uso de esteroides. (44)

Tuberculosis pericárdica

En el caso de la TB pericárdica y esteroides, existen series de casos desde 1970, en este Rooney y cols, realizaron un estudio retrospectivo con 28 pacientes, quienes recibieron tratamiento antifímico y solo 18 de ellos usaron prednisolona 60 mg diariamente por 6 a 8 semanas; los resultados que obtuvieron fue que el grupo tratado con esteroides tuvieron una resolución más rápida del derrame pericárdico, además de que no registraron ninguna defunción, comparado con el grupo placebo con 4 defunciones. (18)

Strang y colaboradores en 1988 publicaron un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego en el que se evaluó la utilidad de los esteroides y efecto en el derrame pericárdico, en él se demostró que los pacientes con terapia de corticoesteroides se redujo la necesidad de pericardiocentesis repetidas (7 de los 76 pacientes con esteroide vs 17 de 74 del grupo control; $p=0.5$), además solo 3 pacientes que

recibieron esteroide necesitaron pericardectomia de urgencia para prevenir el desarrollo de tamponade cardiaco vs a los 7 del grupo control, también se redujo el riesgo de muerte por pericarditis en aquellos tratados con esteroide. (36)

Posterior a estos estudios se realizó una revisión sistemática que incluyo los anteriores publicada en el 2003, en esta los resultados son un tanto controvertidos con respecto a la significancia de la mejoría con el tratamiento con esteroides; ya que en la comparación en muerte por todas las causas reportaron un Riesgo Relativo (RR) de 0.65 con un IC de 0.36-1.16 y en el caso de necesidad de pericardiotomia un RR de 0.85 con un IC de 0.51 -1.42, favoreciendo en parte a los pacientes sometidos a tratamiento con esteroide vs placebo. (45)

Un estudio más publicado en el 2006 tuvo como objetivo comparar la eficacia del corticoesteroide en una vía de administración diferente, se comparó la administración vía oral, intrapericárdica vs placebo; los 3 grupos recibieron el régimen de tratamiento antituberculoso para fase intensiva por 2 meses y posteriormente isoniacida y rifampicina por meses junto con drenaje del derrame pericárdico guiado por ecocardiograma con un catéter. Se usó 200 mg de acetónido de triamcinolona intrapericárdica, otro grupo recibió prednisona vía oral más placebo intrapericárdico y otro grupo solo recibió placebo con 5 ml de solución salina al 0.9% intrapericárdico con seguimiento a un año; todos los pacientes respondieron de forma favorable a la pericardiocentesis inicial, sin embargo al comparar la terapia de corticoesteroide vía oral vs intrapericárdica aunque fueron bien toleradas ninguna mostro mejoría significativa. (46)

De lo más recientemente publicado para el tratamiento de la TB pericárdica se compara el uso de prednisolona, vs placebo y en otro grupo se comparó la administración de inmunoterapia con *Mycobacterium indicus pranii* vs placebo. La aplicación de esta terapia inmunológica se basó en la evidencia preliminar que sugiere que dosis repetidas intradérmicas pueden reducir la inflamación asociada e incremento de CD4 en personas infectadas con VIH. Los resultados de este estudio fueron que la prednisolona comparada con placebo redujo de forma significativa la incidencia de pericarditis constrictiva (4.4% vs 7.8%; HR 0.56; IC 0.36- 0.87; p=0.009) y en hospitalización (20.7% vs 25.2%; HR 0.79; IC 0.63-0.99; p=0.04); en el caso de tamponade cardiaco (3.1% vs 4%; HR0.77; IC 0.44-1.35; p= 0.37) no fue significativo. La prednisolona y *M. indicus pranii*, cada una comparada con placebo se asoció con incremento significativo de incidencia de cáncer, sobre todo en pacientes con VIH. (47)

Por lo anterior vemos evidencia a favor del uso de esteroides en las principales complicaciones como pericarditis constrictiva, sin embargo existe otros resultados que faltan por ser evaluados.

Tuberculosis peritoneal

En cuanto a la tuberculosis peritoneal no existe tanta evidencia o estudios realizados acerca del efecto de los esteroides y la evolución de la enfermedad así como sus complicaciones; en este caso el uso de los corticoesteroides se emplea basados en la misma teoría y sustento que otras formas de tuberculosis serosas, la cual es que estos reducen la respuesta inflamatoria de los polimorfonucleares y disminuyen la circulación de linfocitos en el torrente sanguíneo, y al disminuir o frenar la cascada inflamatoria evitar el proceso fibrótico y las consecuencias derivadas como son la formación de adherencias y obstrucción intestinal. De los reportes más antiguos en 1969 Singh y colaboradores realizaron un estudio aleatorizado de 47 pacientes, de los cuales solo 23 recibieron esteroide, prednisona 30 mg/día por 3 meses, en este estudio aunque no se reporta un análisis estadístico, se menciona que ninguno de los pacientes que recibió esteroide desarrollaron complicaciones como fibrosis. (28)(36)

En otro estudio un poco más reciente de 35 pacientes; 9 tratados con esteroide y 26 controles, se reportó diferencia significativa a favor de los pacientes que recibieron esteroides en: dolor abdominal de repetición ($p=0.0019$), visitas al servicio de urgencias por dolor abdominal ($p=0.15$), diagnóstico obstrucción abdominal. ($p=0.29$) Basado en lo anterior parece existir información a favor del uso de esteroide, aunque no muy reciente. (48)

DESARROLLO DE INVESTIGACIÓN

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la mejoría clínica y radiológica en los pacientes con tuberculosis serosas tras el tratamiento con esteroide en el servicio de neumología en el Hospital General de México?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis sigue siendo una enfermedad con alta incidencia a nivel mundial y principalmente en países en vías de desarrollo, sus formas extrapulmonares son más frecuentes de lo que se llegan a considerar, pudiendo tener varias complicaciones que se verán reflejadas en la calidad de vida de los pacientes sino llevan un tratamiento adecuado además del tratamiento antifímico. Como ya se ha mencionado existe evidencia a favor de que con el uso de esteroides en tuberculosis serosas, demostrando que con ellos habrá disminución en la cantidad de líquido por ejemplo en la tuberculosis pleural, disminución de la inflamación a nivel cerebral y también disminución en las complicaciones de tipo restrictivo a nivel cardiaco y pulmonar; a nivel abdominal no existe evidencia clara, sin embargo se utiliza por el mismo principio que en el resto de tuberculosis serosas.

Nosotros al contar con una clínica de tuberculosis en el servicio de Neumología del Hospital General de México, este trabajo ha sido posible, para realizar un análisis clínico de estos pacientes y estudiar el desenlace de cada uno de ellos tras el tratamiento con esteroide.

JUSTIFICACIÓN.

Las tuberculosis de tipo seroso, son las de mayor frecuencia después de la ganglionar, dentro del grupo de las extrapulmonares, según datos estadísticos en un buen porcentaje de los pacientes, tienen algún factor de riesgo para inmunosupresión como diabetes mellitus e infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana, lo que favorece que los pacientes presenten mayores complicaciones o que su tratamiento resulte ser todo un reto para el médico.

Ya hemos mencionado las innumerables complicaciones reportadas en los pacientes con tuberculosis serosas, según el sitio anatómico afectado y también hemos hecho mención de la evidencia de diversos estudios donde se ha demostrado la utilidad y beneficio del tratamiento con esteroides; en el caso de la tuberculosis pleural los beneficios mencionados van desde disminución de los síntomas en agudo, disminución del derrame pleural sin necesidad de realizar toracocentesis evacuadora, menor frecuencia de engrosamiento pleural, así como formación de adherencias y pulmón atrapado, sin embargo algunos otros estudios han reportado resultados no tan positivos como lo son favorecer infecciones oportunistas en pacientes con VIH, retención de líquidos, intolerancia gastrointestinal.

A nivel de sistema nervioso central los efectos positivos reportados tras el uso de esteroides van desde la disminución en la producción de citoquinas y quimiocinas y por tanto disminución en la respuesta inflamatoria, menor mortalidad, pero esto en pacientes que recibieron esteroide intravenoso con afectaciones en grado 1, disminución de hidrocefalia tras el tratamiento, sin embargo en pacientes con grados avanzados de afectación el beneficio es dudoso.

En el caso de la tuberculosis pericárdica la evidencia de esteroides también está a favor bajo el mismo principio fisiopatológico como disminución de la inflamación del pericardio, disminución del derrame pericárdico y de igual forma disminución de la necesidad de pericardiocentesis seriadas para resolución del derrame y menos tratamientos quirúrgicos de urgencia para resolución de tamponade cardiaco. Sin embargo en el caso de la tuberculosis peritoneal no existe tanta evidencia de sus beneficios, ya que son muy pocos los estudios publicados y con muestras quequeñas de pacientes con resultados poco contundentes.

Todos estos puntos hacen importante el estudio del uso de esteroides en pacientes con tuberculosis serosas en la clínica de tuberculosis de nuestro servicio; y aunque la mayoría de estos pacientes reciben esteroide, existen algunos otros que aun no por diversas cuestiones, una de ellas que no existe un protocolo de su administración en otros servicios de nuestro hospital; por lo cual creemos que es importante realizar un primer reporte del uso de esteroides en nuestra población para conocer sus desenlaces y verificar si en efecto existen más eventos benéficos en estos pacientes, disminuyendo sus complicaciones y mejorando calidad de vida a largo plazo y además con disminución de la mortalidad.

HIPOTESIS.

Los pacientes con tuberculosis serosas incluyendo la de tipo pleural, meníngea, pericárdica y peritoneal que reciben tratamiento antituberculoso y esteroide tienen mayor mejoría clínica y radiológica.

OBJETIVO GENERAL.

Identificar si los pacientes con tuberculosis serosas que reciben esteroide tienen mayor mejoría clínica y radiológica en la Clínica de tuberculosis del servicio de Neumología del Hospital General de México.

OBJETIVOS ESPECÍFICO.

- Identificar las repercusiones clínicas en los pacientes con tuberculosis serosas tras recibir tratamiento con esteroide.
- Evaluar el desenlace de los pacientes con tuberculosis serosas.

METODOLOGÍA.

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo, longitudinal y comparativo.

POBLACIÓN

Pacientes con tuberculosis serosas con tratamiento esteroide, de la unidad de Neumología del HGM de enero 2011 a diciembre del 2013.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes con cuadro clínico de tuberculosis serosa (pleural, pericardica, peritoneal y meníngea)
- Pacientes con tuberculosis serosa con confirmación diagnóstica por ADA, cultivo positivo para micobacterias, PCR y/o biopsia.

- Pacientes con tuberculosis serosa con estudios de imagen que sugirieran diagnóstico.

Criterios de exclusión

- Pacientes que presentaron intolerancia al esteroide por lo que el mismo debio ser suspendido.
- Pacientes en los que no se corrobora el diagnostico de tuberculosis serosas.

Criterios de eliminación

- Pacientes con tuberculosis serosas a los que se inicio tratamiento antifimico y con esteroide a prueba y posteriormente presentaron diagnostico diferencial.
- Pacientes con tuberculosis serosas que abandonaron el tratamiento.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR

Cualitativas

Nominales

1. Sexo: Según el género, masculino o femenino.
2. Tipos de tuberculosis serosas: según la que cada paciente presente como el caso de pleural, meníngea, peritoneal y percardica.
3. Uso de esteroide: si el paciente con tuberculosis serosa utilizo o no esteroide durante su tratamiento.
4. Derrame pleural: acumulación de liquido dentro del espacio pleural.
5. Empiema: acumulación de pus dentro del espacio pleural.
6. Fistula broncopleural: comunicación anormal que se establece en el árbol bronquial y espacio pleural.
7. Pulmón atrapado: pulmón que no reexpande deforma secundaria a engrosamiento pleural.
8. Tuberculomas intracraneales: nodule o masa intracraneal causado por el M. tuberculosis.
9. Edema cerebral: acumulación de liquido en los espacios intra y extracelulares del cerebro.
10. Infarto cerebral: accidente cerebrovascular causado por un proceso de isquemia.
11. Hidrocefalia: acumulación excesiva de liquido cerebroespinal que tiene como consecuencia dilatación anormal de los ventrículos cerebrales.
12. Ascitis: presencia de liquido seroso en el espacio que existe entre el peritoneo visceral y parietal.
13. Oclusion Intenstinal: obstrucción parcial o total del intestino que impide el transito intestinal.

14. Linfadenitis peritoneal: inflamación de los nódulos linfáticos.
15. Adherencias intestinales: bandas de tejido cicatrizal fibroso que se forman en los órganos del abdomen.
16. Derrame pericárdico: acumulación de líquido seroso en la cavidad pericárdica.
17. Tamponade cardiaco: compresión del corazón que resulta de la acumulación de líquido en el saco pericárdico.
18. Pericarditis: inflamación del pericardio.

Ordinales

19. Estados de nutrición: según el Índice de Masa Corporal, peso bajo menos de 19, peso normal de 19.1 a 24.9, sobrepeso de 25 a 29.9, obesidad grado 1 de 30 a 34.9, obesidad grado 235 a 39.9 y obesidad grado 3 más de 40.

Cuantitativas

Discontinuas

1. Edad: Se señalan los años cumplidos a la fecha del estudio.
2. Dosis de esteroide: dosis de esteroide en miligramos recibida por los pacientes durante el tratamiento.

Continuas

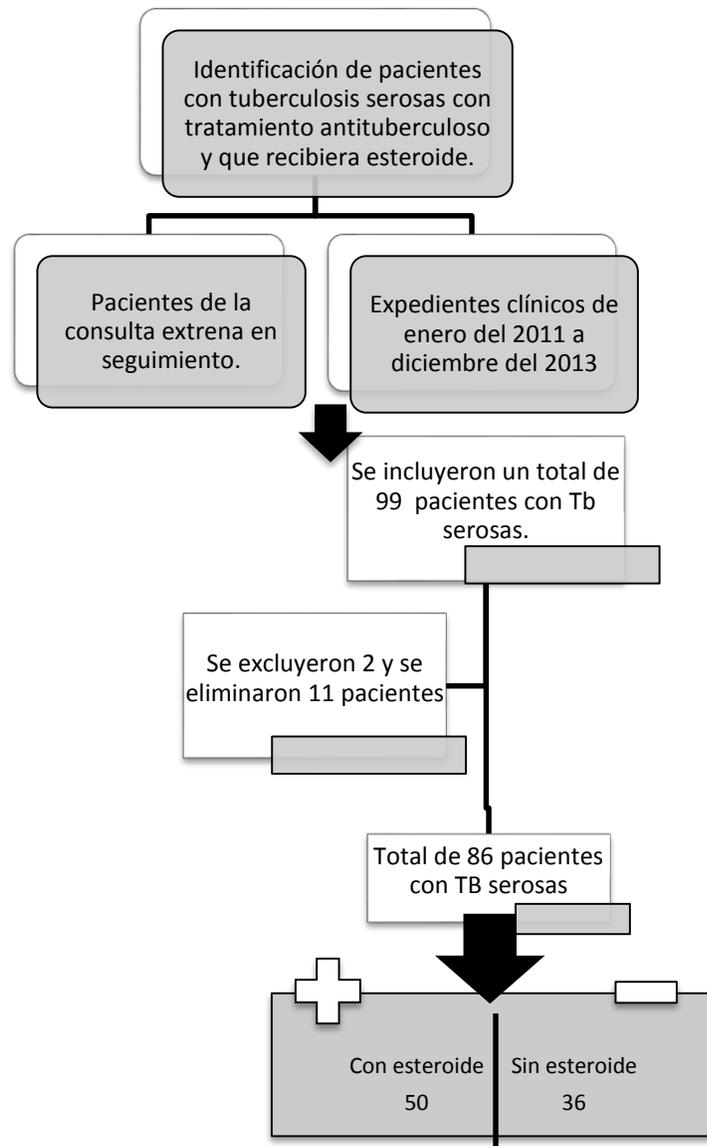
3. Niveles de ADA en muestra de líquido: niveles de adenosina desaminasa en líquido de las tuberculosis serosas medidos en Unidades/Litro (U/L).

MÉTODO.

Se identificaron los pacientes con tuberculosis serosas las cuales incluyen tuberculosis pleural, meníngea, pericárdica y peritoneal, así mismo se incluyeron la tuberculosis de alguno de estos tipos pero que se presentó en forma diseminada, esto a través de la consulta externa y mediante las tarjetas de control de los pacientes con tuberculosis desde enero del 2011 hasta diciembre del 2013.

Se recabaron los datos principales de cada paciente de los expedientes, desde los datos personales, así como las variables con las que se realizó el diagnóstico, y posteriormente se recabaron los estudios de imagen, desde radiografías, tomografías y resonancias, realizando una comparación de los cambios antes de iniciar el tratamiento con esteroides y al término del tratamiento con el mismo a los 12 meses.

Alogaritmo del estudio.



Así un total de 99 pacientes cumplieron criterios de inclusión, sin embargo se excluyeron 2 pacientes en los que no se corroboró el diagnóstico y también se eliminaron 4 que de inicio se diagnosticó tuberculosis meníngea y posteriormente se corroboró el diagnóstico de criptococosis suspendiendo el tratamiento antifímico, y también se eliminaron 7 pacientes más por clasificarse en abandono al tratamiento quedando una muestra de 86 pacientes para nuestro estudio.

Posteriormente los 86 pacientes se dividieron en 2 grupos, los que habían utilizado algún tipo de esteroide que fueron un total de 50 y los que no lo utilizaron 36 para

establecer si entre cada uno de ellos existio una diferencia en la mejoría clínica y radiológica antes de iniciar el tratamiento y al año de concluir el mismo.

Para establecer la mejoría clínica se tomo en cuenta el criterio del medico tratante, la evolución de la sintomatología presentada y referida en el expediente clínico, asi como las posibles secuelas resultantes al final del tratamiento. En el caso de la mejoría radiológica se establecio con el soporte de los estudios de gabinete, tales como radiografías de torax, de abdomen, tomografías computadas de cráneo, torax, abdomen y pelvis, asi como resonancias magnéticas de cráneo según requeridas en el caso particular de cada paciente antes y tras finalizar el tratamiento.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2014								2015	
	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB
Recabar información proveniente de expedientes clínicos.	X	X	X	X	X	X	X	X		
Recabar de estudios de gabinete.	X	X	X	X	X	X	X	X		
Análisis preliminar de resultados.								X		
Reporte preliminar de resultados.								X	X	
Análisis final de resultados									X	
Reporte de la investigación									X	

RESULTADOS

Los resultados se expresan en medias y desviación estándar (DE), en tablas y graficas, y la p fue calculada por la prueba t de student, los datos estadísticos se calcularon en Excell.

La información recabada corresponde al periodo de enero del 2011 a diciembre del 2013, en pacientes con diagnostico de tuberculosis serosas cuyo diagnostico se haya realizado por medio de determinación de ADA, cultivo positivo, PCR o biopsia.

En total se incluyeron un total de 86 pacientes, de los cuales 56 (60.8%) fueron hombres y 37 (39.8%) fueron mujeres. La edad media de los pacientes fue de 38.4 con una DE de 13.5, en cuento al estado nutricional encontramos: bajo peso en el 18.6 %, peso normal en el 60.5%, sobrepeso en el 10.5%, obesidad grado 1 en 4.7%, obesidad grado 2 en 3.5 % y con obesidad grado 3 2.12. (Tabla 1)

Los tipos de tuberculosis que encontramos se presentaron de la siguiente manera: pleural en el 41.9 %, meníngea 38.4, peritoneal en el 8.1%, pericárdica 3.5%, formas serosas que se presentaron como diseminadas fueron el 8.1%. (Tabla 2)

En relación a las comorbilidades asociadas, encontramos, que el 83.7% de los pacientes presentaron alguna enfermedad o factor de riesgo, la enfermedad más frecuente fue la infección por VIH –SIDA en el 37.2%, diabetes mellitus tipo 2 en el 12.8%, hipertensión arterial en el 10.5%, enfermedades reumatológicas en el 6.9%, la más común fue lupus eritematoso sistémico seguida de artritis reumatoide, y otros factores asociados fueron el 16.3% en donde pudimos encontrar insuficiencia renal, pacientes hipotiroideos, antecedentes de cáncer, alcoholismo y toxicomanías. (Tabla 3)

Al desglosar los tipos de tuberculosis y correlacionarlos con los factores de riesgo encontramos lo siguiente, en el caso de la tuberculosis pleural sus comorbilidades asociadas en orden de frecuencia fueron: diabetes mellitus en 22.2%, hipertensión arterial 16.7%, otros factores 11.2%, infección por VIH –SIDA 8.3%, alguna enfermedad reumatológica en 8.3%, así hasta el 33.3% de los pacientes no presentaron algún factor de riesgo. (Tabla 4)

En el caso de la tuberculosis meníngea su principal comorbilidad asociada fue la infección por VIH-SIDA en un 66.7%, seguido de hipertensión arterial en 9.1%, otros factores de 11.1%, diabetes mellitus en 3% y en solo el 3.1% no se encontró ninguna patología asociada. (Tabla 4)

Para la tuberculosis peritoneal el principal factor asociado fue el VIH-SIDA en 71.4%, para la TB pericárdica la diabetes mellitus en una 33.3% y otros factores en 33.3% donde destacan pacientes con insuficiencia renal en terapia de remplazo con hemodiálisis; así en las TB diseminada el 28.6% se asocio con VIH-SIDA. (Tabla 4)

Los pacientes que recibieron esteroide fueron 50 correspondiente al 58.1%, comparado con 36 que no recibieron esteroide correspondiente al 41.9%. Por cada tipo de tuberculosis en el caso de la pleural en 41.7% si recibieron esteroide y el 58.3% no lo recibieron este hecho se relaciona a casos que se presentaron con empiema o alguna contraindicación; en el caso de la meníngea el 87.9% recibió esteroide y el 12.1% no lo recibió, en el caso de la peritoneal el 42.9% recibió esteroide y el 57.1 % no recibió corticoesteroide; la Tb pericárdica en 33.3% si recibió esteroide y el 66.7% no recibió esteroide y finalmente en el caso de las diseminadas el 28.6% si recibió esteroide y el 71.4% no lo recibió. (Tabla 5)

De los pacientes con tuberculosis pleural que si recibieron esteroide encontramos que el 93.3% si mejoro de forma clínica y el 6.7% no la hubo, en el caso de las tuberculosis pleurales que no recibieron esteroide el 28.6% mejoro pese a eso lo que se puede relacionar a que fueron pacientes más jóvenes y con mejor estado nutricional, y asi el 71.4% no recibió esteroides y tampoco mejoro. (Tabla 6)

En el caso de las tuberculosis meníngeas de los pacientes que si recibieron esteroide el 96.6% presento mejoría vs al 3.4% que pese al tratamiento no mejoro; así mismo de los pacientes que no recibieron esteroide el 75% no mejoro en comparación al 25% que si mejoro.

En el caso de la TB peritoneal de los que si recibieron esteroide el 66.7% mejoro en omparación al 33.3% que no mejoro, de los que no recibieron esteroide el 75% si mejoro y el 25% no. En la pericárdica de los que si utilizaron esteroide que correspondio a 1 paciente no mejoro, y en el caso de los pacientes que no recibieron esteroide que fueron 2 pacientes estos mejoraron y en la diseminada de los 2 pacientes que utilizaron esteroide, ambos mejoraron, de los 5 pacientes que no se trataron con esteroide el 60% mejoro y el 40% no presento mejoría. (Tabla 6)

En el caso de la mejoría radiológica en los pacientes que utilizaron esteroide el 76% de ellos la presento vs el 24% que no presento mejoría en estudios de gabinete pese a su uso; asi mismo en el caso de los pacientes que no utilizaron esteroide el 77.8% no mejoro en comparación al 22.2% que si lo hizo. (Tabla 7)

Es importante mencionar que de los 86 pacientes se reportaron 5 defunciones, de los cuales 2 correspondiete al 40% recibió esteroide, vs 3 equivalente al 60% que no recibieron esteroide, 7 pacientes reportaron abandono al tratamiento.

En analisis estadistico inferencial para muestras independientes en variable cualitativa nominal se realiza analisis con prueba no parametrica obteniendo mediante χ^2 una p 0.062, se acepta la hipotesis nula, sin demostrar significancia estadistica entre la sobrevida y mortalidad de ambos grupos.

DISCUSIÓN

Encontramos que la mayoría de los pacientes con tuberculosis son hombres, en nuestro estudio encontramos un 60.8%, asi mismo encontramos que al menos el 18.6% de los pacientes con tuberculosis serosas al momento del diagnóstico presentaron bajo peso, en relación al 14% reportado en la estadística mundial.

En nuestra población el tipo de tuberculosis más frecuente fue la meníngea en el 40.9%, pleural en el 39.8%, peritoneal en el 8.6%, pericárdica 3.2%, formas serosas que se presentaron como diseminadas fueron el 7.5%, con cierta discrepancia en lo reportado estadísticamente donde la tuberculosis extrapulmonar y serosa más común es la pleural.

Así mismo un hallazgo muy importante fue la alta frecuencia que encontramos de las tuberculosis serosas y el VIH- SIDA como comorbilidad principal en 37.2% de los pacientes, y en caso particular de los pacientes con TB meníngea encontramos al VIH como factor principal hasta en el 71.4% de los pacientes, esto tiene gran relevancia dado que en los pacientes con VIH se ha reportado mayor multidrogoresistencia y siempre se deben tener en cuenta las interacciones de la rifampicina con los antiretrovirales, además que en muchos de los estudios reportados sobretodo realizado en poblaciones vietnamitas el VIH se ha asociado a mayor mortalidad. En el caso de la tuberculosis pleural el principal factor asociado fue la diabetes mellitus tipo 2 en un 22.2%, que debemos tener en cuenta siempre como factor inmunosupresor.

En la tuberculosis pleural y meníngea pudimos encontrar evidencia a favor del uso de esteroides, con correlación a lo reportado en otros artículos, en el caso de la pleural el 93.3% mejoró tras el uso de corticoesteroides, y el 6.7% no mejoró pese a la terapia con corticoesteroides y esto corresponde a un paciente que tenía antecedente de cáncer de pulmón previo con neumonectomía; en el caso de las tuberculosis pleurales que no recibieron esteroide el 28.6% mejoró pese a eso lo que se puede relacionar a que fueron pacientes más jóvenes y con mejor estado nutricional, y así el 71.4% no recibió esteroides y tampoco mejoró, un hecho importante es que estos pacientes se empiematizaron, presentando cultivos y bacterias que presentaron algún tipo de resistencia, por lo que su tratamiento antibiótico fue complicado.

De los 29 pacientes con tuberculosis meníngea encontramos mejoría en el 96.6%, solo un paciente que corresponde al 3.4% no mejoró y se reportó defunción, debemos recordar que existe un incremento en la mortalidad reportado en la literatura pese al uso de esteroides cuando a estos pacientes se les inicia tratamiento en estadios avanzados en la enfermedad y no se inicia esteroides y tratamiento antituberculoso en forma temprana.

En el caso de la TB peritoneal, pericárdica y diseminada los casos son muy pocos por tanto nuestros resultados son discutibles, en la peritoneal encontramos una mejoría clínica de hasta el 66.6% de los pacientes que utilizaron esteroide, los pacientes que no

mejoraron están en relación a que pese a eso presentaron complicaciones como obstrucción intestinal.

CONCLUSIONES

Concluimos que los resultados encontrados en este estudio son importantes, ya que ante la sospecha de tuberculosis serosas en un paciente con algún factor de riesgo principalmente la infección por VIH-SIDA, la diabetes mellitus y la desnutrición se deben realizar todas las herramientas diagnósticas disponibles para llegar a un diagnóstico certero y de ser posible iniciar el tratamiento antituberculoso de forma temprana acompañado del esteroide, ya que sobre todo en los pacientes con tuberculosis pleural y meníngea los resultados son realmente contundentes y en apoyo a los mismo, con marcada mejoría y mejores desenlaces, que es el objetivo principal de su uso.

Dentro de las limitaciones del estudio consideramos se incluye el monitoreo y seguimiento de nuestros pacientes puesto que muchos de ellos son personas que viven en provincia y por tanto el número de consultas en nuestra clínica fueron menos, el poder costear los estudios de gabinete como tomografías y resonancias magnéticas en tiempo y forma por la falta de recursos económicos entre otros.

Creemos que existen áreas de oportunidad, como tratar de incrementar la captación de pacientes con tuberculosis peritoneal y pericárdica para tratar de tener resultados más claros en cuanto al uso de esteroide en nuestra población, sin embargo con la evidencia existente y con el mismo fundamento fisiopatológico consideramos que deben recomendarse como parte del tratamiento.

Por toda la evidencia a favor consideramos que el uso de esteroide debe implementarse como piedra angular en el tratamiento de las tuberculosis serosas; como lo mencionamos en nuestro servicio así se realiza, sin embargo no en todo el hospital y esto solo es una muestra de los alcances que podríamos tener a nivel estatal y nacional, ya que nuestro enfoque principal siempre es y será mejorar calidad de vida, evitar complicaciones y evidentemente disminuir posibilidades de mortalidad.

BIBLIOGRAFIA.

1. Global tuberculosis report 2014. Geneva: World Health Organization (<http://www.who.int/campaigns/tb-day/2014/event/es/>).
2. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn C. Tuberculosis. *N Engl J Med* 2013; 368:745-755.
3. Caminero JA. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. *Mediterraneo*. 2011: 1-409.
4. Caminero JA. Origen, presente y futuro de las resistencias en tuberculosis. *Arch bronconeumol* 2001; 37:35-42.
5. Daniel T. The history of tuberculosis. *Respiratory Medicine* 2006; 100: 1862-1870.
6. Bermejo MC, Clavera I, Michel de la Rosa FJ, Marin B. Epidemiología de la tuberculosis. *An Sist Sanit Navar* 2007; 30: 7-19.
7. Perfil epidemiológico de la tuberculosis en México 2012. SINAVE/DGE/SALUD/perfil epidemiológico de la tuberculosis en México.
8. Dorronsoro I, Torroba L. Microbiología de la Tuberculosis. *An Sist Sanit Navar* 2007; 30: 67-85.
9. Murray and Nadel's Textbook of respiratory medicine. Saunder 5a edición, 2010. 754-792.
10. Araujo Z, Acosta M, Escobar H, Baños R, Fernández C, Rivas-Santiago B. Respuesta inmunitaria en tuberculosis y el papel de los antígenos de secreción de Mycobacterium Tuberculosis en la protección, patología y diagnóstico. Revisión. *Invest Clin* 2008; 49: 411-441.
11. Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Cayla J, Domínguez JA, García JM, Vidal. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 551-566.
12. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-1395.
13. Lawn S. Diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 280-288.
14. Arif Kelam M, Ahmad Ganie F, Ahmad Shah B, Ahmad Ganie S, Lateef Wani M. The diagnostic efficacy of adenosine deaminase in tubercular effusion. *Oman Medical Journal* 2013; 28: 417-421.
15. Light R. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology* 2010; 15: 451-458.

16. García-Zamalloa A, Taboada-Gómez J. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase and lymphocyte proportion in pleural fluid for tuberculous pleurisy in different prevalence scenarios. *Plos One* 2012; 7: e38729.
17. Ren Tay T, Tee A. factors affecting pleural fluid adenosine deaminase level and the implication on the diagnosis of tuberculous pleural effusion: a retrospective cohort study. *BMC Infectious* 2013; 13: 546.
18. Quantiferon diagnóstico de oro para la tuberculosis. *Diagnostic Microbiology and infectious disease* 2011; 71: 263-266.
19. Evans DJ. The use of adjunctive corticosteroids in the treatment of pericardial, pleural and meningeal tuberculosis: Do they improve outcome?. *Respiratory medicine* 2008; 102: 793-800.
20. Kumar Agarwal A, Bansal S, Nand V. A hospital based study on estimation of adenosine deaminase activity (ADA) in cerebrospinal fluid (CSF) in various types of meningitis. *Journal of clinical and diagnostic Research* 2014; 8: 73-76.
21. Torok E, Hong Chau TT, Phoung Mai P, Duy Phong N, Thi Dung N, et al. Clinical and Microbiological Features of HIV-associated tuberculous meningitis in Vietnamese adults. *Plos One* 3:e1772. doi:10.1371/journal.pone.0001772.
22. Patel VB, Theron G, Lenders L, Matinyena B, Connolly C, et al. Diagnosis accuracy of quantitative PCR (Xpert MTB/RIF) for tuberculous meningitis in a high burden setting: a prospective study. *Plos One* 10: e1001536. doi: 10.1371/journal.pmed.1001536.
23. Mayosi B, DPhill M, Burgess L, Doubell A. Tuberculosis pericarditis. *Circulation*. 2005; 112: 3608-3616.
24. Reuter H, Burgess L, van Vuuren W, Doubell A. Diagnosing tuberculous pericarditis. *Q J Med*. 2006; 99:827-839.
25. Pandie S, Peter J, Kerbelker Z, Meldau R, Theron G, et al. Diagnostic accuracy of quantitative PCR (Xpert MTB/RIF) for tuberculous pericarditis compared to adenosine deaminase and unstimulated interferon gamma in a high burden setting: a prospective study. *BMC Medicine* 2014; 12:101.
26. Ntsekhe M, Matthews K, Syed FF, Deffur A, Badri M, et al. Prevalence, hemodynamics and cytokine profile of effusive-constrictive pericarditis in patients with tuberculous pericardial effusion. *Plos One* 8: e77532. doi:10.1371/journal.pone.0077532.
27. Farias OA, López MK, Morales JM, Medina M, Bounocunto G et al. Tuberculosis peritoneal e intestinal: una enfermedad ancestral que impone nuevos retos en la era tecnológica. *Informe de un caso y revisión de la literatura. Rev Gastroenterol Mex*. 2005; 70: 169-179.
28. Sanai FM, Bzeizi KI. Systematic review: tuberculous peritonitis- presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22: 685-700.

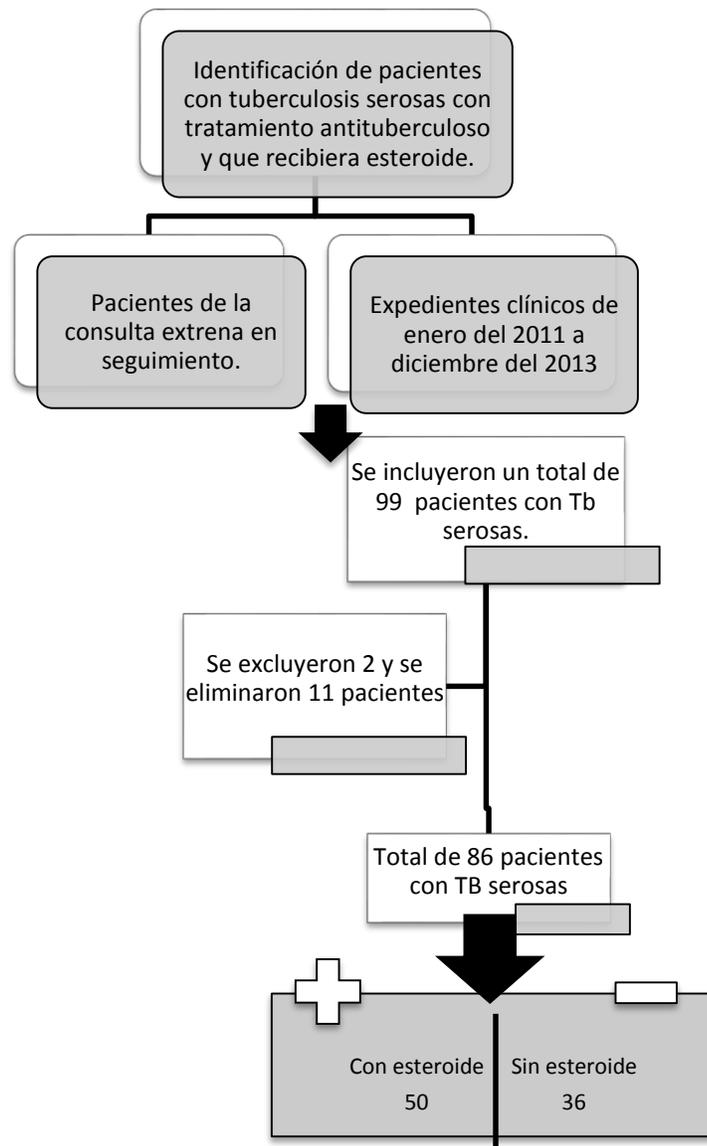
29. Mimidis K, Ritis K, Kartalis G. Peritoneal tuberculosis. *Annal of gastroenterology*. 2005; 18:325-329.
30. Kang SJ, Kim JW, Baek JH, Kim SH, Kim BG et al. Role of ascites adenosine deaminase in differentiating between tuberculous peritonitis and peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol*. 2012; 18 2837-2843.
31. Su SB, Qin SY, Guo XY, Lou W, Jiang HK. Assessment by meta-analysis of interferon-gamma for the diagnosis of tuberculous peritonitis. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 1645-1651.
32. Shen YC, Wang T, Chen L, Yang T, Wan C et al. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2013; 9: 601-607.
33. Guia para la atención de pacientes con tuberculosis resistente a fármacos. 2009.
34. Pino PP, Gassiot C, Rodriguez JC, Páez I, Gundián J et al. Tuberculosis y esteroides. *Acta Médica*. 2000; 9: 44-51.
35. Engel ME, Matchaba PT, Volmink J. Cortinosteroids for tuberculous pleurisy *Cochrane Database of systematic reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD001876. DOI:10.1002/14651858. CD001876. pub2.
36. Dooley DP, Carpenter JL, Rademacher S. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: A critical reappraisal of literature. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 25:872-87.
37. Kadiravan T, Deepanjali S. Role of corticosteroids in the treatment of tuberculosis: an evidence- based Update. *The indian Journal of Chest Diseases and Allied sciences*. 2010; 52: 153- 58.
38. Rock RB, Hu S, Gekker G, Sheng W, May B et al. Mycobacterium tuberculosis-induced cytokine and chemokine expression by human microglia and astrocytes: effects of dexamethasone. *The journal of Infectious Diseases*. 2005; 192: 2054-8.
39. Prasad K, Volmink J, Menon GR. Steroids for treating tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 3: CD 002244.
40. Simmons CD, Thwaites GE. The clinical benefit of adjunctive dexamethasone in tuberculous. *J immunol* 2005;175: 579-590.
41. Thwaites GE, Bang ND, Dung NH, Quy HT, Oanh TT, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004; 351: 1741-51.
42. Török ME, Bang ND, Chau TTH, Yen NTB, Thwaites GE, et al. Dexamethasone and long- term outcome of tuberculous meningitis in Vietnamese adults and adolescents. *Plos One*. 2001; 6:e27821. doi:10.1371/journal.pone.0027821.
43. Green JA, Tran CTH, Farrar JJ, Nguyen MTH, Nguyen PH, et al. Dexamethasone, cerebrospinal fluid matrix metalloproteinase concentrations

- and clinical outcomes in tuberculous meningitis. *Plos One* 2009; 4:e7277. doi:10.1371/journal.pone.0007277.
44. Thwaites GE, Macmullen- Price J, Chau TTH, Mai PPM, Nguyen TD, et al. Serial MRL to determine the effect of dexamethasone on the cerebral pathology of tuberculous meningitis: an observational study. *Lancet neurol* 2007; 6: 230-36.
 45. Ntsekhe M, Wiysonge C, Volmink JA, Commerford PJ, Mayosi BM. Adjuvant corticosteroids for tuberculous pericarditis: promising, but not proven. *Q J Med* 2003; 96: 593- 599.
 46. Reuter H, Burgess LJ, Louw VJ, Doubell AF. Experience with adjunctive corticosteroids in managing tuberculous pericarditis. *Cardiovasc J south Afr.* 2006; 17: 233-238.
 47. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, Pandie S, Jung H, et al. Prednisolone and *Mycobacterium indicus pranii* in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1121-30.
 48. Alrajhi AA, Halim MA, Al-Hokail A, Alrabiah F, Al-Omran K. Corticosteroid treatment of peritoneal tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases.* 1998; 27: 52-6.

ANEXOS

ANEXO 1.

Alogaritmo del estudio



ANEXO 2.
Tablas

Tabla 1. Datos Demográficos

No Total	86
Sexo	
Mujeres	37 (39.8%)
Hombres	56 (60.6%)
Edad	38.4 ±13.5
Estado Nutricional	
Peso Bajo	16 (18.6%)
Peso Normal	52 (60.5%)
Sobrepeso	9 (10.5%)
Obesidad Gdo 1	4 (4.7%)
Obesidad Gdo 2	3 (3.5%)
Obesidad Gdo 3	2 (2.2%)

GRÁFICA 1. TB SEROSAS Y ESTADO NUTRICIONAL

■ Peso Bajo ■ Peso Normal ■ Sobrepeso ■ Obesidad Gdo. 1 ■ Obesidad Gdo. 2 ■ Obesidad Gdo. 3

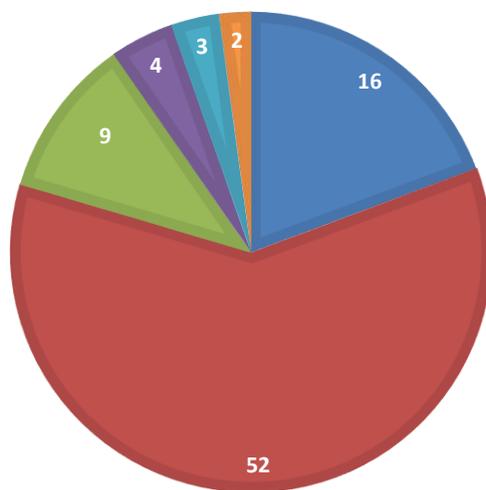


Tabla 2. Tipos de tuberculosis

Tipo	N=86	%
Pleural	36	41.9
Meningea	33	38.4
Peritoneal	7	8.1
Pericardica	3	3.5
Diseminada	7	8.1

GRÁFICA 2. TIPOS DE TUBERCULOSIS

■ Pleural ■ Meningea ■ Peritoneal ■ Pericardica ■ Diseminada

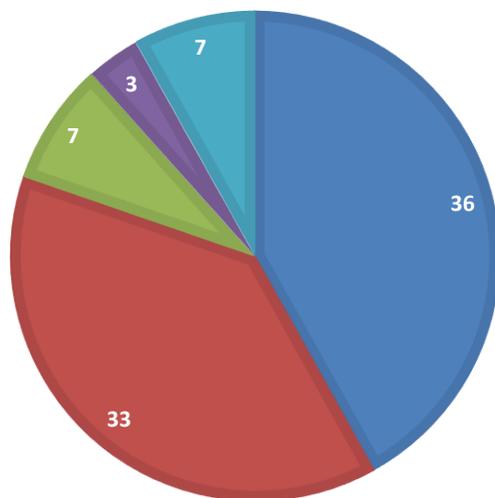


Tabla 3. TB serosas y comorbilidades

Comorbilidad	N=86	%
Diabetes Mellitus 2	11	12.8
Hipertensión Arterial	9	10.5
VIH-SIDA	32	37.2
Enf.Reumatologicas	6	6.9
Otras	14	16.3
Sin Factor	14	16.3
Total	86	100

GRÁFICA 3. TB SEROSAS Y COMORBILIDADES

■ DM ■ HAS ■ VIH-SIDA ■ Reumatologicas ■ Otra ■ Sin factos de riesgo

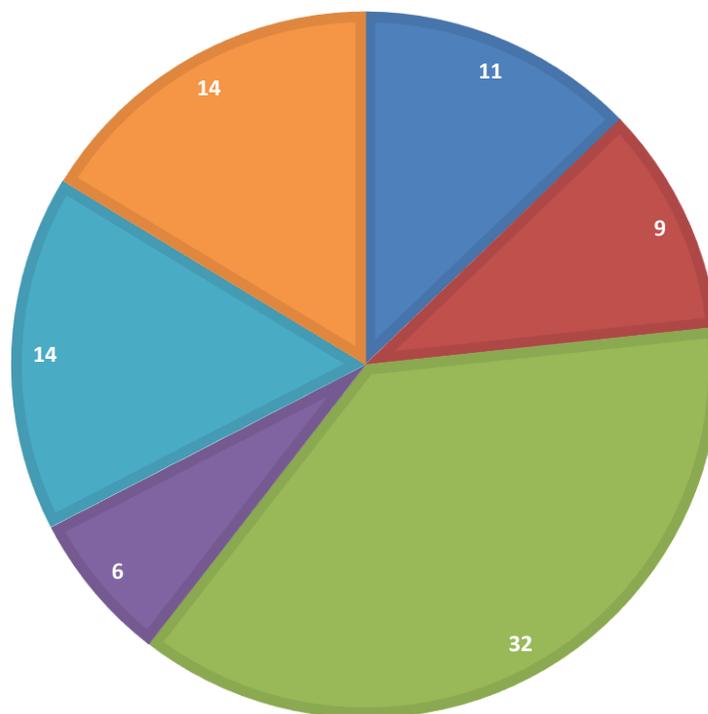


Tabla 4 . Tipos de tuberculosis y comorbilidades

Comorbilidad	Tipo de tuberculosis					Total
	Pleural	Meningea	Peritoneal	Pericardica	Diseminada	
DM2	8 (22.2%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)	11
HAS	6 (16.7%)	3 (9.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9
VIH-SIDA	3 (8.3%)	22 (66.7%)	5 (71.4%)	0 (0%)	2 (28.6%)	32
Enf. Reuma.	3 (8.3%)	2 (6.1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (14.3%)	6
Otras	4 (11.2)	4 (11.1%)	2 (28.6%)	1 (33.3%)	3 (42.8%)	14
Sin factor	12 (33.3%)	1 (3%)	0 (12.5%)	1 (33.3%)	0 (0%)	14
Total	36	33	7	3	7	86

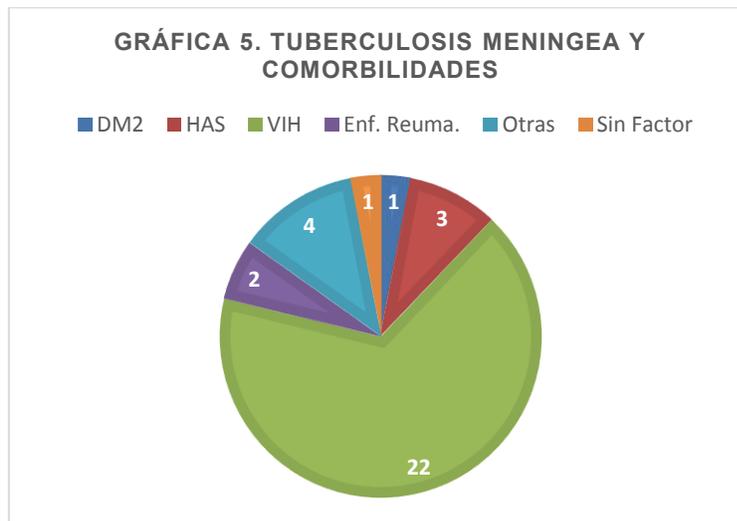
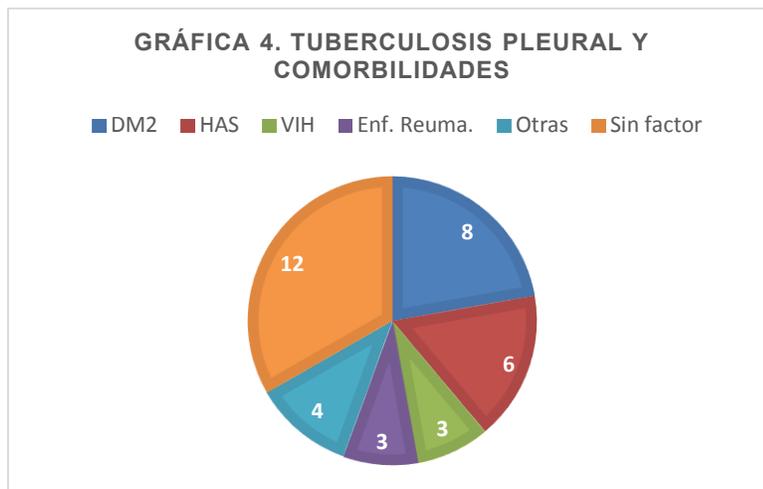


Tabla 5. Uso de esteroide y tipo de tuberculosis

Uso de esteroide	Tipo de tuberculosis				
	Pleural	Meningea	Peritoneal	Pericardica	Diseminada
Si	15 (41.7%)	29 (87.9%)	3 (42.9%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)
No	21 (58.3%)	4 (12.1%)	4 (57.1%)	2 (66.7%)	5 (71.4%)
Total	36	33	7	3	7

Gráfica 6. Uso de esteroide y tipo de tuberculosis

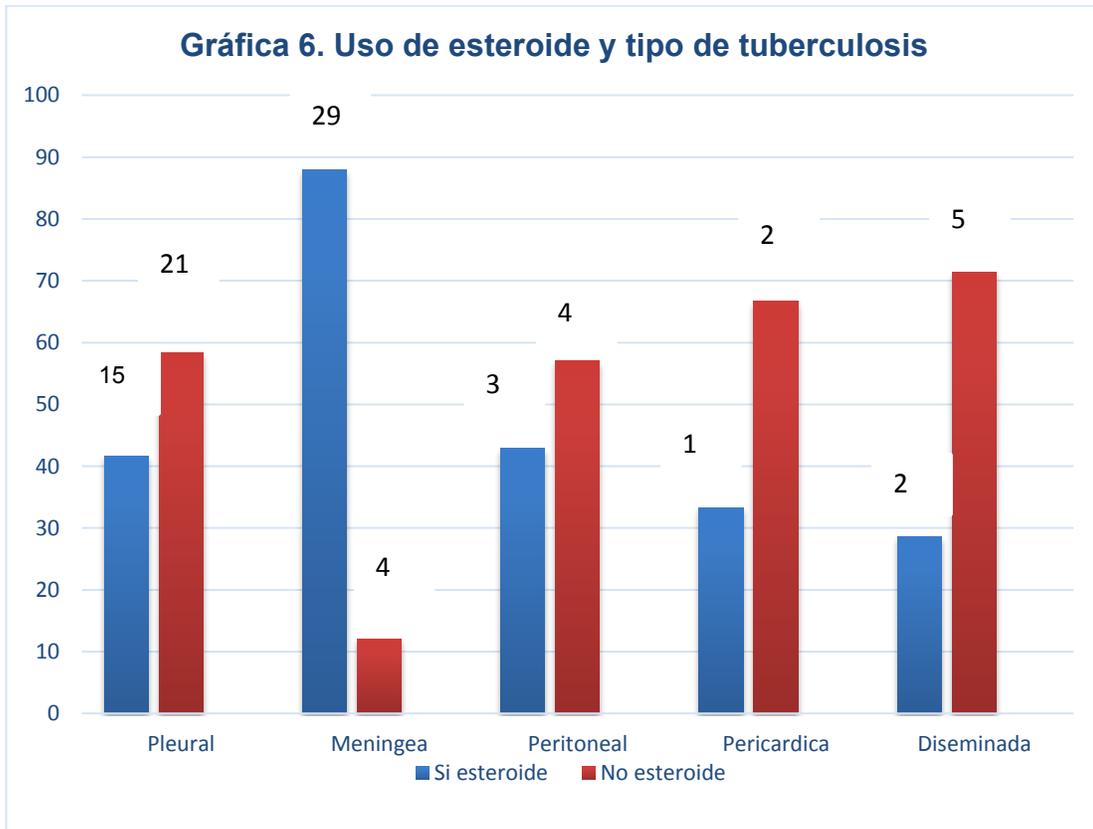


Tabla 6. Tipos de tuberculosis, uso de esteroide y mejoriaassddd

Tipos de TB	Pleural		Meningea		Peritoneal		Pericardica		Diseminada		Subtotal		Total
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
Mejoria clínica													
Si esteroide	14 (93.3%)	1 (6.7%)	28 (96.6%)	1 (3.4%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0 (0%)	1 (100%)	2 (100%)	0 (0%)	46	4	50
No esteroide	6 (28.6%)	15 (71.4%)	1 (25%)	3 (75%)	3 (75%)	1 (25%)	2 (100%)	0 (0%)	3 (60%)	2 (40%)	15	21	36
Subtotal	20	16	29	4	5	2	2	1	5	2	61	25	86
Total	36		33		7		3		7		61	25	86

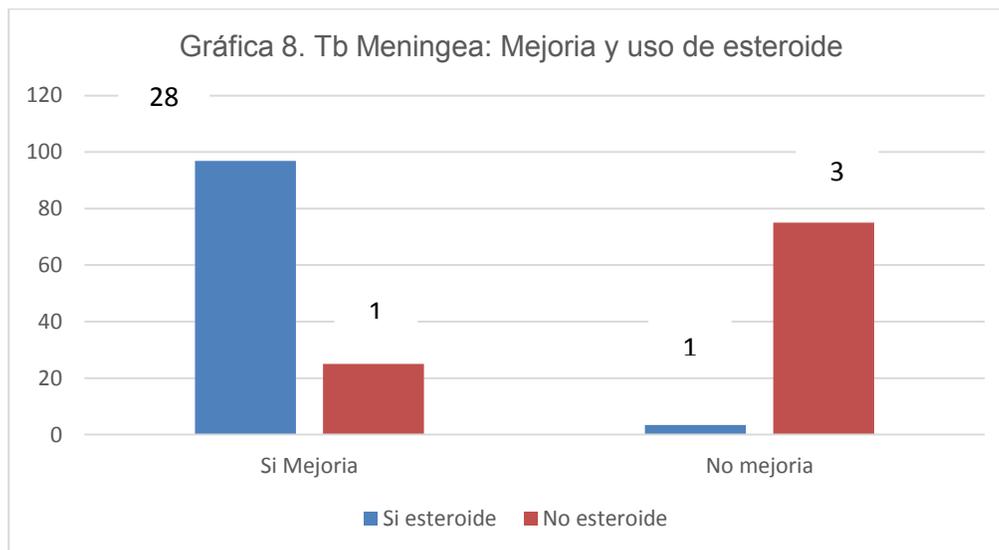
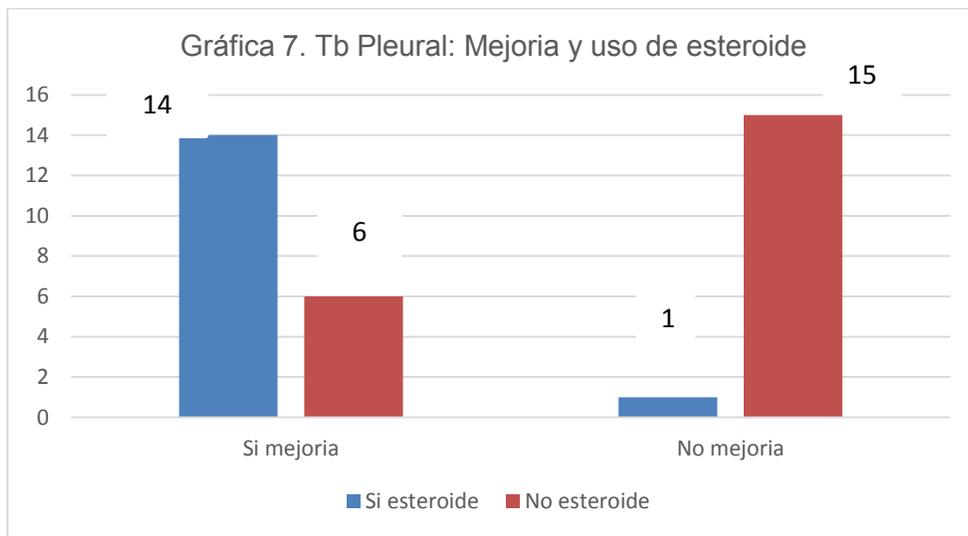


Tabla 7. Uso de esteroides y Mejoria radiologica

Uso de esteroide	Mejoria Radiologica		Total
	Si	No	
Si	38 (76%)	12 (24%)	50
No	8 (22.2%)	28 (77.8%)	36
Total	46	40	86

Gráfica 9. Uso de esteroide y mejoria radiológica

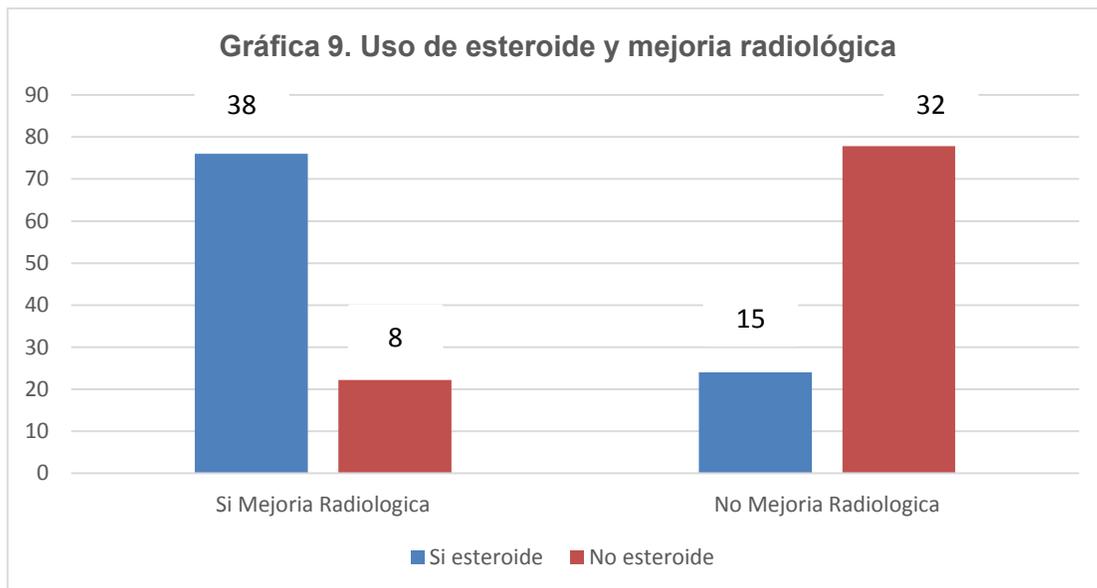


Tabla 8. Sobrevida, mortalidad y uso de esteroides

	Sobrevida	Mortalidad	Total
Con esteroide	48 (96%)	2 (4%)	50
Sin esteroide	33 (91%)	3 (8.3%)	36
Total	81	5	86
p	0.062	0.21	

ANEXO 3.

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS 1
USO DE ESTEROIDES EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS SEROSAS.**

No.	Nombre:	ECU:	Exp. Neumo:
Edad:	Sexo:	Edo. Civil:	No. Tarjeta:
Ant. Contacto:	Vacuna BCG:	Motivo de egreso:	
Tipo de tuberculosis:	Peso: Kg.	Talla: mts.	IMC

Comorbilidades:	DM2:	HAS:	VIH:	CD4:
Reumatológica:		Cual:		Otro:
PPD:	BAAR exp:		Cultivo exp:	
Tipo de cultivo:	Identificación:		PCR Exp:	

Tipo de líquido:	BAAR Liq:	ADA:	Cultivo de liq:
Tipo de cultivo:	Identificación:		PCR liq:
Biopsia:	Tinción ZN:		Tinción AR:
Cultivo B:	PCR B:		Citológico: linfos%
Inicio Tx:	Sostén tx:		Fin Tx:

Uso de esteroide:			
Prednisona:	Prednisolona:	Hidrocortisona:	Dexametasona:
Dosis: mg		Tiempo:	

Pleurales:

Complicación	Inicio de tx	Fin de Tx
Derrame pleural		
Empiema		
Fistula bronco pleural		
Pulmón atrapado		
Otra:		

Abdominales:

Complicación	Inicio de tx	Fin de Tx
Ascitis		
Oclusión intestinal		
Linfadenitis mesentérica		
Adherencias Abd.		
Otra:		

SNC:

Complicación	Inicio de tx	Fin de Tx
Tuberculomas IC		
Edema cerebral		
Infarto cerebral		
Hidrocefalia		
Otra:		

Cardiacas:

Complicación	Inicio de tx	Fin de Tx
Derrame pericárdico		
Tamponade C.		
Pericarditis		
Otra:		

Complicaciones Hepáticas:	Renales:
Otras:	

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS 2
USO DE ESTEROIDES EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS SEROSAS.

Nombre:

Edad: en años.

Sexo: 1 Masculino 2 Femenino

Edo. Civil: 1. Soltero 2. Casado 3. Union Libre 4. Divorciado 5. Viudo

Antecedente de contacto: 1. Positivo 2. Negativo 3. No se especifica NSE

Vacuna BCG: 1. Aplicada 2. No aplicada 3. NSE

Motivo de Egreso: 1. Mejoría 2. Máximo Beneficio 3. Abandono 4. Defunción

Tipo de tuberculosis: 1. Pleural 2. Meníngea 3. Peritoneal 4. Pericárdica

Peso: en Kilogramos. Talla: en metros. Índice de Masa Corporal.

Comorbilidades: 1. Presente 2. Ausente

DM2: HAS: VIH: Reumatológicas: Otro: _____

PPD: 0-5 mm 2. 5-10 mm 3: más de 10 mm 4. NSE

BAAR de expectoración: 1. Positivo 2. Negativo 3. NSE

Cultivo de expectoración: 1. Positivo 2. Negativo 3. NSE

Tipo de cultivo: 1. LW 2. MGIT 3. Otro

Identificación: 1. M. Tuberculosis 2. M. No tuberculoso 3. NSE

PCR expectoración: 1. Positivo 2. Negativo 3. NSE

Liquidol

BAAR de líquido: 1. Positivo 2. Negativo 3. NSE

ADA:

Cultivo de líquido: 1. Positivo 2. Negativo 3. NSE

Tipo de cultivo: 1. LW 2. MGIT 3. Otro

Identificación: 1. M. Tuberculosis 2. M. No tuberculoso 3. NSE

PCR expectoración: 1. Positivo 2. Negativo 3. NSE

Biopsia

Tinción ZN: 1. Positivo 2. Negativo 3. NSE

Tinción Auramina rodamina: 1. Positivo 2. Negativo 3. NSE

Cultivo de biopsia: 1. Positivo 2. Negativo 3. NSE

PCR de biopsia: 1. Positivo 2. Negativo 3. NSE

Citológico: % de linfocitos

Fecha de inicio de tratamiento antifímico.

Fecha de inicio fase de sostén.

Fecha de término de tratamiento antituberculoso.

Uso de esteroide: 1. Se utilizó 2. No se utilizó.

Prednisona: Prednisolona: Hidrocortisona: Dexametasona:

Dosis: en miligramos.

Tiempo de uso: en semanas.

Pleurales: 1. Presente 2. Ausente 3. NSE

Complicación	Inicio de tx	Fin de Tx
Derrame pleural		
Empiema		
Fistula bronco pleural		
Pulmón atrapado		
Otra:		

SNC: 1. Presente 2. Ausente 3. NSE

Complicación	Inicio de tx	Fin de Tx
Tuberculomas intracraneales		
Edema cerebral		
Infarto cerebral		
Hidrocefalia		
Otra:		

Abdominales: 1. Presente 2. Ausente 3. NSE

Complicación	Inicio de tx	Fin de Tx
Ascitis		
Oclusión intestinal		
Linfadenitis mesentérica		
Adherencias Abdominales		
Otra:		

Cardiacas: 1. Presente 2. Ausente 3. NSE

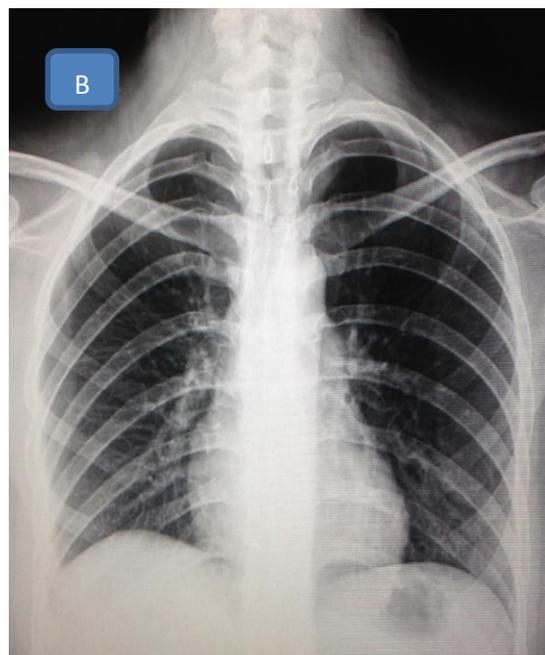
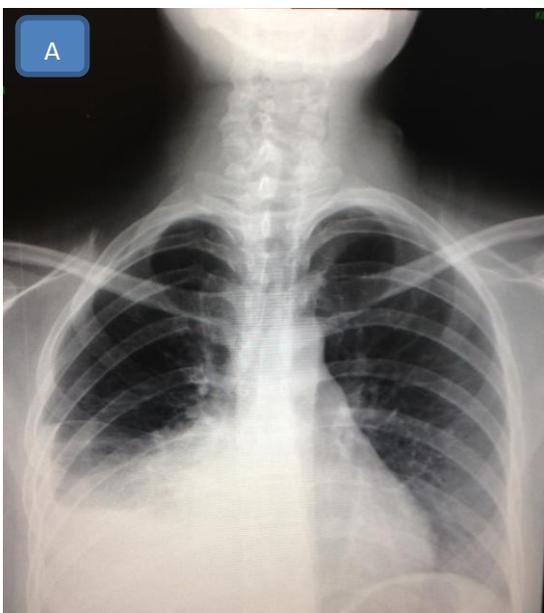
Complicación	Inicio de tx	Fin de Tx
Derrame pericárdico		
Tamponade Cardíaco		
Pericarditis		
Otra:		

Complicaciones Hepáticas: 1. Presente 2. Ausente 3. NSE

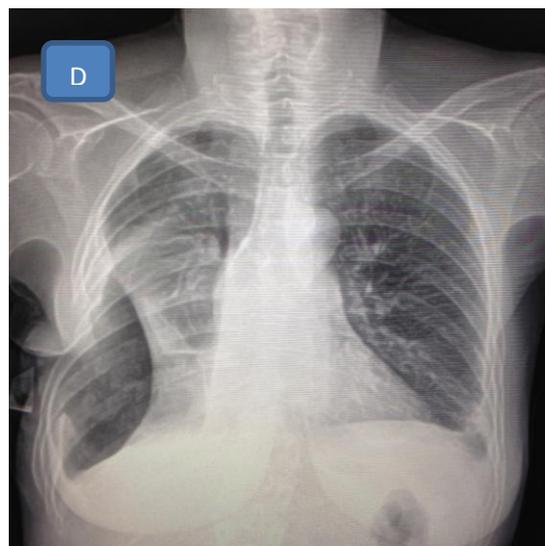
Complicaciones Renales: 1. Presente 2. Ausente 3. NSE

Otras complicaciones: _____

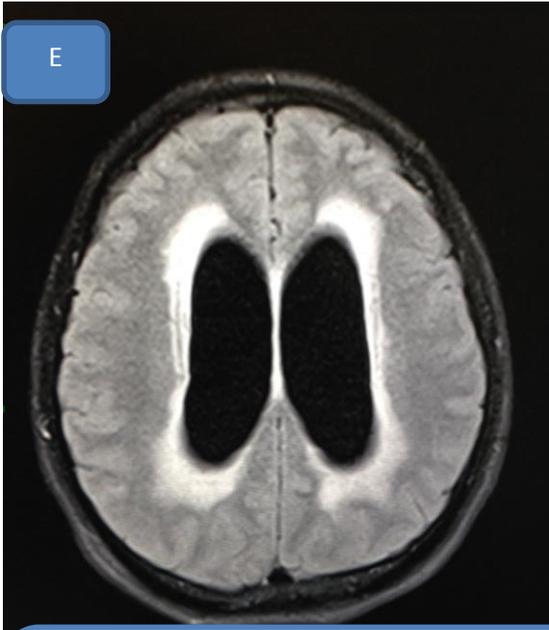
ANEXO 4.
Imágenes radiológicas.



Paciente femenino de 36 años de edad que ingreso con derrame pleural del 40% a quien se le diagnostico TB pleural (A), fue tratada con antituberculosos y esteroide al seguimiento de 6 meses en su radiografía no muestra complicaciones (B).



Paciente femenino de 42 años con diagnostico de TB pleural quien no recibió esteroides (C) radiografía de ingreso con derrame pleural, (D) Pulmón atrapado, requirió tratamiento quirúrgico se egreso con ventana pulmonar.



Paciente masculino de 29 años con diagnóstico de VIH, cuenta de CD4 en 177, que ingresa con datos de deterioro neurológico, sospecha de Tb meníngea, (E) en TAC de cráneo con hidrocefalia, (F) tras tratamiento con esteroides con mejoría clínica, corroborada en TAC de control