

J/4/68/2004

**LA TUBERCULOSIS EN LOS PACIENTES ONCOLOGICOS DEL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA, ACTUALIZACION
DESDE 1996 HASTA EL 2004**

ESTUDIO RETROSPECTIVO

**Dra Adriana Castaño Mejía
Fellow Hemato Oncología**

**Dr Oswaldo Sánchez
Asesor Teórico
Oncología**

**Asesoría Metodológica
Epidemiología INC**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
HEMATO ONCOLOGIA
Bogota, 21 de julio de 2004**

TABLA DE CONTENIDO

- 1. Planteamiento del problema**
- 2. Justificación**
- 3. Marco Teórico**
 - 3.1 Importancia de la enfermedad**
 - 3.2 La tuberculosis en el mundo**
 - 3.3 Comportamiento de la tuberculosis en Latino América**
 - 3.4 La enfermedad tuberculosa en Colombia**
 - 3.5 La asociación entre tuberculosis y el SIDA**
 - 3.6 La tuberculosis multi resistente**
 - 3.7 El sistema inmunológico y la tuberculosis**
 - 3.7.1 Etapas de la infección tuberculosa en pulmón**
 - 3.7.2 Reacciones específicas e inespecíficas del huésped contra el bacilo tuberculoso**
 - 3.8 Tuberculosis e inmunosupresión**
 - 3.8.1 Inmunosupresión por medicamentos**
 - 3.8.1.1 Por Glucocorticoides**
 - 3.8.1.2 Ciclosporina y Tacrolimus**
 - 3.8.1.3 Antagonistas del factor de necrosis tumoral α**
 - 3.8.2 Inmunosupresión por trasplante de órganos**
 - 3.9 Tuberculosis y enfermedades oncológicas**
 - 3.9.1 Tuberculosis, leucemia y linfomas**
 - 3.9.2 Tuberculosis y tumores sólidos**
 - 3.9.3 La tuberculosis simulando enfermedad maligna**
- 4. Objetivos**
- 5. Variables**
- 6. Diseño Metodológico**
 - 6.1 Tipo de estudio**
 - 6.2 Criterios de inclusión**

- 6.3 Criterios de exclusión**
- 6.4 Diseño de la muestra**
- 6.5 Procedimientos**
- 7. Plan de tabulación y análisis**
- 8. Análisis de implicaciones éticas**
- 9. Análisis de factibilidad**
- 10. Cronograma**
- 11. Referencias bibliográficas**
- 12. Anexos**

INDICE DE FIGURAS

- Fig 1. Número estimado de casos nuevos de Tuberculosis por país 2001
- Fig 2. Incidencia mundial de la Tuberculosis
- Fig 3. Tasas de tuberculosis notificadas por 100.000 habitantes en las 9 naciones más afectadas
- Fig 4. Incidencia global de la tuberculosis en Colombia
- Fig 5. Incidencia y proyección de casos de tuberculosis hasta el 2010 en países con alta prevalencia de HIV en Africa y la antigua Union Soviética.
- Fig 6. Huésped sensible, el germen y el medio ambiente favorecedor

LA TUBERCULOSIS EN LOS PACIENTES ONCOLOGICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA, ACTUALIZACION DESDE 1996 HASTA EL 2004

1. Planteamiento del problema

Con la mejoría de las condiciones sociales, la implementación de campañas mundiales con estrategias agresivas como el DOTS (Direct Observed Therapy), la enfermedad tuberculosa ha disminuído de una manera importante mundialmente, pero continúa siendo en los países pobres y subdesarrollados la segunda causa de muerte por patología infecciosa.

En los países más afectados, la tuberculosis predomina en los grupos marginados de la sociedad como poblaciones en desplazamiento, los niños, los ancianos, los grupos en hospicios y cárceles, como también los inmunosuprimidos por medicamentos, trasplante de órganos, enfermedades primarias del sistema inmunológico, los afectados por enfermedades malignas tumorales y por supuesto los infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Este estudio es la segunda parte del publicado en 1995, titulado “Tuberculosis y cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología, desde 1991 a 1995”, realizado por los Dres Oswaldo Sanchez, Otto Sussman y Plutarco Garcia. En esta primera parte se planteó como problema la alta prevalencia de la tuberculosis en los países subdesarrollados estando también afectada Colombia por esta situación, aunado al hecho de que siendo el INC el primer centro oncológico nacional donde los pacientes llegan afectados por toda la gama de enfermedades malignas hematológicas y sólidas, se podría favorecer la concomitante presentación de la patología tuberculosa y las enfermedades oncológicas, con cuadros clínicos que podrian diferir del de los pacientes inmunocompetentes. Se encontró la incidencia de la tuberculosis para los 24.132

pacientes nuevos del Instituto Nacional de Cancerología (INC) en 58 por 100.000 casi duplicando la reportada para el país.

Los datos (de la primera parte) de los pacientes con enfermedad maligna y tuberculosis se obtuvieron de los registros de patología, neumología y del laboratorio clínico, encontrando 222 pacientes con impresión diagnóstica de tuberculosis o enfermedad granulomatosa crónica, luego al confrontar con las historias clínicas se encontraron 33 casos de concomitante enfermedad tumoral y tuberculosis. En cuanto a la distribución por géneros se encontró 15 casos en hombres y 18 en mujeres con un promedio de edad de 51.5 años; el 15% de los pacientes tenían antecedente de una tuberculosis previa y en 24% de todos los casos (8 pacientes) se detectaron factores de riesgo para tuberculosis como: dos con diabetes mellitus, un paciente con linfoma linfocítico que había recibido quimioterapia 26 años antes, un caso que había tenido contacto con enfermo tuberculoso, un caso con farmacodependencia, uno que había estado en reclusión carcelaria, uno con artritis reumatoidea quien había recibido metotrexate y prednisona y finalmente un paciente con VIH.

En la distribución de las enfermedades malignas en estos pacientes se encontró un predominio de los tumores sólidos como sigue: nueve pacientes con tumores genitourinarios destacándose el cáncer de cérvix en 4 pacientes, 3 pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña, igualmente 3 con cáncer de piel y otros 3 con melanoma, 2 con cáncer de seno, 2 con cáncer de laringe, un paciente con sarcoma de tejidos blandos, otro con tumor de primario desconocido, un caso con cáncer papilar de tiroides y finalmente 5 con neoplasias hematológicas, con 4 casos de linfoma y un caso con leucemia linfocítica aguda. Finalmente la relación entre tumores sólidos y hematológicos fue de 5 a 1. Estas asociaciones ya habían sido encontradas por otros grupos de estudio, como el de Feld, Bodey y Groschel realizado en el M.D. Anderson publicado en 1976 y por el grupo del Memorial Sloan Kettering. (1,2)

Al evaluar el lapso de tiempo de aparición de la tuberculosis y el tratamiento antineoplásico según tres intervalos: concomitante, menor de 18 meses y mayor de 18 meses, se encontró una distribución similar de 39.4% para el primero, y 30.3% para los dos últimos períodos.

Finalmente se destacó que estos pacientes con el cuadro simultáneo de tuberculosis y cáncer presentaron una sobrevida igual al paciente con solamente enfermedad neoplásica posiblemente por el tratamiento antituberculoso oportuno.

Esta segunda parte del trabajo pretende continuar con la actualización del mismo por el periodo de los siguientes 8 años, de 1996 al 2004.

2. Justificación

Conociendo la alta prevalencia de tuberculosis en los países en vías de desarrollo, se desea conocer sus características cuando se presenta complicando los procesos neoplásicos. No se dispone de literatura al respecto a nivel nacional.

3. Marco Teórico

3.1 Importancia de la enfermedad

Al concentrarse los grupos humanos en centros poblados urbanos, la transmisión de la tuberculosis fue facilitada, sumado a las pobres condiciones sociales de la Europa feudal, favoreciendo su diseminación epidémica conocida como la “gran peste blanca”, causando en su momento el 25% de muertes en Europa occidental.(3)

En nuestros días, la tuberculosis continua siendo un problema de salud pública mundial, ocasionando la muerte de aproximadamente 3 millones de personas anualmente, entre las cuales 250.000 son niños. En la población adulta joven es la primera causa de muerte por patología infecciosa con pérdida en promedio de 3 a 4 meses laborales equivalentes al 20 a 30% de los ingresos familiares anuales.(4)

La Organización mundial de la Salud calcula que una tercera parte de la población mundial presenta una infección latente con la micobacteria tuberculosa y una de cada 10 personas presentará la enfermedad durante el transcurso de su vida.

Anualmente se considera que el 1% de la población mundial adquiere la infección tuberculosa, así que si se calcula la población terráquea en más de 6 mil millones de habitantes se encuentran afectados aproximadamente 60 millones, reportándose entre 16 a 20 millones de casos anuales. Manifiestan clínicamente la enfermedad 20.000 personas diariamente, falleciendo cada 10 segundos una persona, cercano a 5.000 anuales.

Se estima que entre el 2000 y el 2020 aproximadamente un billón de personas se infectarán, con 200 millones padeciendo la enfermedad y 35 millones de muertes, cifras escalofriantes para una enfermedad potencialmente curable. (5)

3.2 La tuberculosis en el mundo

La tuberculosis es una enfermedad muy antigua, con evidencias de su existencia en restos esqueléticos que datan desde 5.000 años A.C. e incluso en las momias egipcias de 3700 años A.C.

Evidencias arqueológicas demuestran la presencia de la enfermedad en los animales del periodo paleolítico, por esto se cree que el primer agente causal de la enfermedad en humanos fue el *Mycobacterium bovis* o una de sus variantes, la cual pasó al hombre al consumir éste carne o leche de animales enfermos. Posteriormente se involucró el *Mycobacterium tuberculosis* como agente causal.

El termino “tisis” se debe a los griegos, siendo utilizado éste desde esta civilización para identificar la temible enfermedad. Hipócrates mismo, alrededor del año 460 A.C. reconoció el curso fatal de la “tisis” y su importante diseminación. (5)

Es a partir de las descripciones patológicas con aproximación microbiológica del siglo XVII que se inicia el proceso de descubrimiento del germen. Fue así como en el año 1702 Manget describió la forma miliar de la enfermedad, luego en 1720 el médico inglés Benjamín Marten especula sobre un agente causal diminuto, concretándose posteriormente con el médico francés Jean-Antoine Villamin que la enfermedad podía ser transmitida de los humanos al ganado y a los conejos, por medio de un germen específico causal.

Para 1881 era posible cultivar tejidos de pacientes afectados permitiendo que el 24 de marzo de 1882 el Dr Robert Koch anunciase el descubrimiento del bacilo tuberculoso llamado desde ese momento *Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch. Para conmemorar esta inolvidable fecha, se estableció como día mundial de la tuberculosis el 24 de marzo.

Paralelo al conocimiento del germen se propusieron diferentes protocolos terapéuticos como la “linfa de Koch” consistente en filtrado de bacilos aplicado en 1890 por el mismo Koch y por Behring. también se intentaron tratamientos quirúrgicos como el neumotórax terapéutico propuesto en 1882 por Carlos Forlani y la resección costal para colapsar las cavernas practicado por Enrique Ireneo Quincke en 1890. (5)

Con fines terapéuticos se utilizaron sustancias como el cloruro de oro y sodio combinado con yoduro de magnesio, otros como Negre y Bouquet utilizaron en 1923 el antígeno metílico y Moligaard al año siguiente aplicó el tiosulfato de oro y sodio.

Luego gracias al desarrollo de las técnicas microbiológicas el bacteriólogo francés Calmette junto con Guérin disminuyen la virulencia del *Mycobacterium bovis* de donde se derivó la vacuna BCG aplicándose por primera vez en 1921.

Con la introducción de los medicamentos antituberculosos en 1943 a partir de la purificación de la estreptomicina del *Streptomyces griseus* se consideró mundialmente que la enfermedad podría ser controlada, curada y por ende erradicada después de que un paciente gravemente enfermo se recuperara. Otros compuestos químicos utilizados fueron el ácido p-aminosalicílico, posteriormente en 1952 se introdujo la isoniazida, la pirazinamida en 1954, le siguieron la cicloserina en 1955, el etambutol en 1962 y la rifampicina en 1963. Se notó en consecuencia una paulatina disminución de la incidencia de la enfermedad desde los 50 hasta mediados de los ochenta. (5)

En los Estados Unidos se registraron en 1953 un total de 84.000 casos y en 1984 se reportaron 22.255, demostrando en promedio una declinación de los casos en un 5.6% anual. Sin embargo a partir de 1985 hasta 1992 se notó un preocupante aumento del 20% de casos, precipitando estas cifras también con comportamiento similar en otros continentes a que en 1993 la OMS declarara que la tuberculosis había adquirido carácter de urgencia mundial. (6)

Actualmente la tuberculosis es la segunda causa más común de muerte por enfermedad infecciosa en el mundo, en el año 2000 se estimaron 8 a 9 millones de casos nuevos, donde menos de la mitad de estos fueron reportados. De estos casos 5 a 6 millones se presentaron en adultos jóvenes de 15 a 49 años.

En Asia encontramos que los países más poblados presentan el mayor número de afectados por la enfermedad, contando entre ellos la India, China, Indonesia, Bangladesh y Pakistán, reportándose entre estos países más de la mitad de los casos del mundo y con el

80% de los casos nuevos presentándose en 22 naciones con las más altas tasas. (Figura 1 y 2).

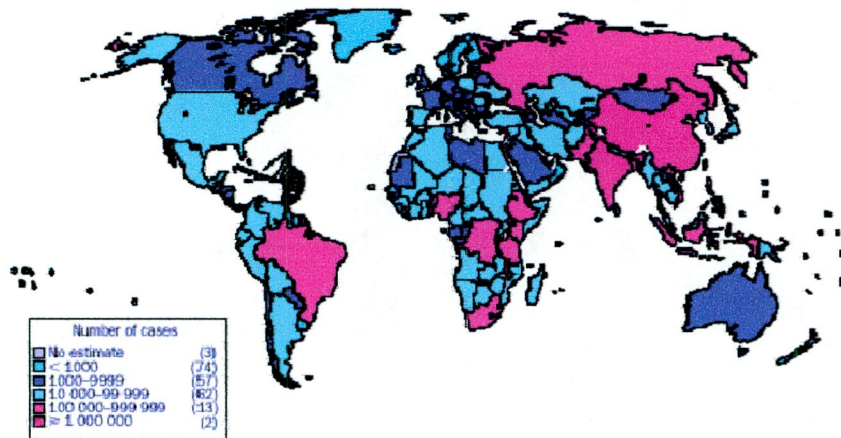


Fig 1. Número estimado de casos nuevos de Tuberculosis por país 2001
(Tomado de Ref 7)

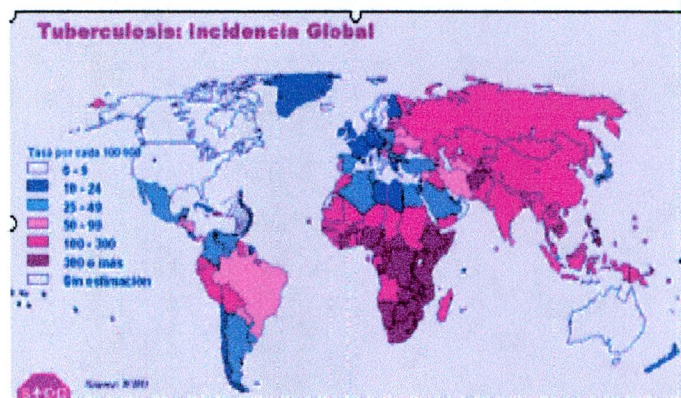


Fig 2. Incidencia mundial de la Tuberculosis (Tomado de Ref 8)

De las 22 naciones más afectadas por la tuberculosis se destacan 9 países (Figura 3), ocho ubicados en el sub-Sahara de Africa y el noveno Rusia.

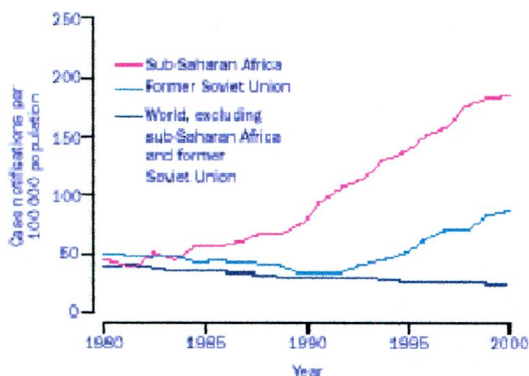


Figura 3. Tasas de tuberculosis notificadas por 100.000 habitantes en las 9 naciones más afectadas. (Tomado de Ref 9)

El Sub-Sahara africano se presenta con la más alta tasa de incidencia mundial de 290X100.000 y en los países que hacían parte de la antigua Unión Soviética a partir de 1991 por el deterioro económico y de los servicios de salud, destacándose Eslovenia, Latvia por repportar 10% de sus casos como multirresistentes.

3.3 Comportamiento de la tuberculosis en Latino América

En el continente Americano la enfermedad era muy infrecuente, incluso se consideraba desconocida hasta que en 1973 los paleontólogos Allison, Mendoza y Pezia descubren una momia peruana con lesiones múltiples viscerales y óseas donde se encontraron múltiples bacilos ácido alcohol resistentes, comprobándose que los restos datan de 700 años A.C.

La temible infección tuberculosa fue traída como una epidemia al continente por los inmigrantes europeos produciendo estragos entre la población nativa ingenua ante la mortal enfermedad. El mismo fenómeno se presentó en el Sub sahara africano donde la enfermedad era casi desconocida a inicios del siglo XX y rara en Nueva Guinea, Papua e Indonesia.

En las Américas se presentan 400.000 casos nuevos por año de tuberculosis con 75.000 decesos anuales, siendo los países en desarrollo en los diferentes continentes los más afectados, ya que el 95% de los casos y el 98% de las muertes por tuberculosis ocurren en estos países, donde los fallecimientos representan un 25% de la mortalidad evitable.

Entre los factores críticos involucrados en este alarmante incremento se detectaron: la epidemia del HIV, deterioro de la infraestructura de salud pública para el control de la tuberculosis, el fenómeno de migración hacia los USA desde países con alta incidencia de la enfermedad, la alta transmisión en grupos cerrados como las cárceles.

Impulsados por la situación mundial, la OMS implementó diversas estrategias para afrontar el problema, entre ellas la Estrategia DOTS (Directly Observed Treatment) con los objetivos básicos de detectar al menos el 70% de todos los casos infectados estimados y de curar al menos el 85% de los casos dándose como fecha de cumplimiento el 2000. (9)

La estrategia DOTS se planteó para controlar la epidemia mundial de la tuberculosis dirigida a varios puntos cruciales:

- Organización de comités gubernamentales para el control de la enfermedad.
- Establecer el diagnóstico por medio del examen microscópico del esputo de buena calidad principalmente en los pacientes sintomáticos que acuden a los servicios de salud locales.
- Normatizar el tratamiento acortado bajo apropiadas condiciones de supervisión del caso donde se incluye directa observación de la toma de los medicamentos.
- Asegurar el uso de medicamentos antituberculosos de buena calidad y en cantidad apropiada según las necesidades locales.

- Establecer programas de vigilancia de la enfermedad con registro, seguimiento y evaluación de los resultados terapéuticos en forma continua con todos los pacientes detectados.

A pesar de las campañas emprendidas las metas de DOTS tuvieron que ser pospuestas hasta el 2005, dando un lapso de tiempo para fortalecer la implementación paulatina de la estrategia y poder acelerar su efecto; así la OMS publicó en el 2001 el Global DOTS Expansion Plan (GDEP) permitiendo la preparación para el programa DOTS en un lapso de 5 años y el establecimiento de un mecanismo coordinador en las diferentes nacionalidades para asegurarse el trabajo conjunto requerido para la implementación de la estrategia a nivel local. Se realizó la alianza Stop TB Partnership lanzado como Global Plan to Stop TB (GPSTB) y se creó el Global Drug Facility el cual facilita la adquisición de medicamentos antituberculosos de calidad en países pobres.

Entre los factores claves que han contribuido al aumento de la incidencia mundial se encuentran la alarmante situación en el sub-Sahara Africano y en los países que hacían parte de la Unión Soviética donde la coinfección con el HIV ha aumentado la incidencia de la tuberculosis en un 10% anual.

3.4 La enfermedad tuberculosa en Colombia

A partir de la descripción del *Mycobacterium tuberculosis* por Robert Koch en 1882 se reconoce la naturaleza transmisible de la enfermedad, iniciándose las campañas para su control y prevención. Entre los países pioneros se encuentra Francia quien inició la “Guerra contra el esputo”, en donde se afirmaba su transmisión por el esputo de los enfermos disperso en el ambiente y los objetos, de ahí que estos debían ser destruidos y depositados en escupideras o pañuelos: así se podía evitar la infección de otras personas y por ende la generalización de una patología evitable y curable.

Al país llegaron éstos mismos principios de control, en 1917 se dictó por la Dirección de Sanidad de Colombia el acuerdo No 33 con el objeto de evitar la transmisión

de la enfermedad por las secreciones orales y se establecía la desinfección de las habitaciones del enfermo tuberculoso.

Posteriormente por la ley 15 de 1925 se establecen hospitales a lo largo del territorio nacional con pabellones para atender los tuberculosos; estos sanatorios debían contar con todos los medios para su curación. (10)

El comportamiento de la enfermedad en el país sigue el modelo mundial, con disminución progresiva a partir de 1970 pero con enlentecimiento engañoso de las cifras desde los 90, afectando los grupos sociales más desprotegidos como los niños, ancianos, indígenas y los grupos poblacionales en constante migración. El ministerio de Protección Social calcula que hay 12 millones de infectados en el país, con 1,2 millones de personas quienes desarrollarán la enfermedad.(5)

El Ministerio de Salud reportó para 1970 una tasa de incidencia de 58,6 por cien mil habitantes, luego en 1999 una tasa de $26,5 \times 10^5$, con el último informe del 2001 con una tasa de incidencia de $26,2 \times 10^5$ para un total de 11.292 casos diagnosticados, siendo bacilíferos 7.906 casos, con 1.361 defunciones por tuberculosis. (11) (Figura 4)

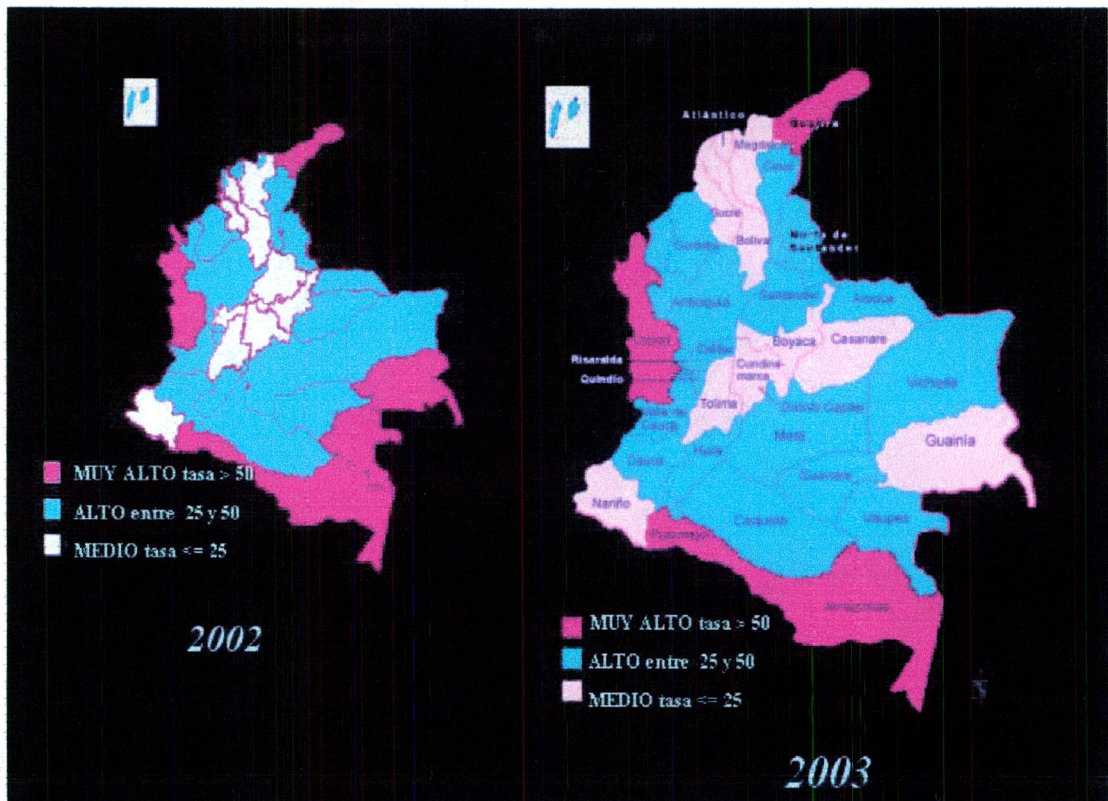


Fig 4. Incidencia global de la tuberculosis en Colombia.(Ref 12)

La aparente tendencia en disminución de los casos reportados se considera imprecisa debido a que en los hospitales regionales se nota un aumento en el registro que no se visualiza en la cifras reportadas en el país, en parte a la desaparición de los programas de control que funcionaban paralelos a los de notificación, vigilancia y búsqueda activa de casos, los cuales no se usan en el nuevo sistema de seguridad social en salud. Es así como hay una notable disminución en el número de sintomáticos respiratorios estudiados ejemplificados en cifras: en 1986 se estudiaron 206.577, mientras en 1999 se estudiaron 181.825 casos, además realizándose sólo 2 baciloscopias en promedio. (5)

Con estos datos se considera el subregistro nacional en aproximadamente 25% de casos nuevos anuales.

3.5 La asociación entre tuberculosis y el SIDA

La colaborativa asociación entre el HIV y la tuberculosis son el principal contribuyente al aumento mundial de los casos y al fracaso de las programas de control. De los dos millones de pesonas que fallecieron por tuberculosis en el 2000 el 13% estaban coinfectados con HIV. Se estima que el 11% de los casos nuevos de tuberculosis en los adultos reportados en el 2000, estaban infectados con el virus del HIV, con 38% de coinfectados en el sub-Sahara Africano y 14% en los países desarrollados. (13)

La difícil situación en el continente africano con la epidemia del sida explica el incremento en el numero de casos con tuberculosis, con tasas de infección por HIV entre los pacientes tuberculosos excediendo el 60% en Botswana, Sur Africa, Zambia y Zimbabwe.(figura 5)

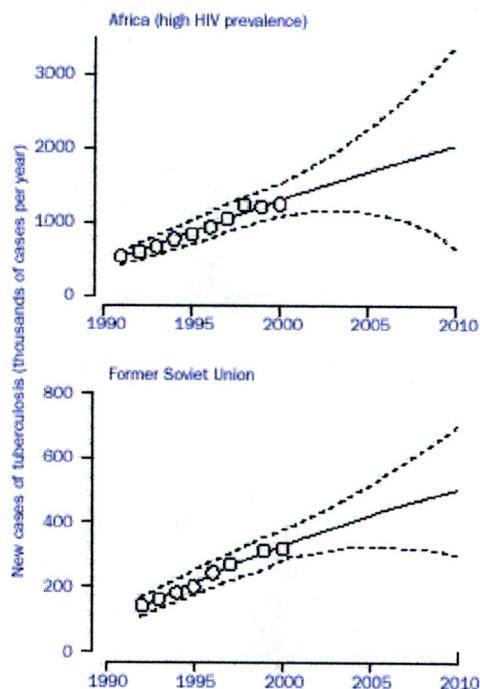


Figura 5. Incidencia y proyección de casos de tuberculosis hasta el 2010 en países con alta prevalencia de HIV en Africa y la antigua Unión Soviética. (Ref 7)

3.6 La tuberculosis multirresistente

El comportamiento epidemiológico de la enfermedad en los 80, marcado por un importante aumento de casos junto al brote de la infección epidémica por el virus de la inmunodeficiencia humana, contribuyó a la notoria tasa de tuberculosis resistente, definida como aquellos casos que no responden como mínimo a la isoniacida y a la rifampicina.

Desde 1944 ya se habían descrito cepas del *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a la estreptomycin, los pacientes se observaban con mejorías inicialmente para luego recurrir la enfermedad, aun con continuado tratamiento.

Esta resistencia del germen puede ser primaria o secundaria. En el primer caso consiste en la transmisión de una cepa con resistencia detectada a partir de un caso índice a otro caso índice secundario que nunca había recibido tratamiento. La secundaria ocurre cuando la resistencia se presenta durante el tratamiento en un paciente cuya infección fue producida por una cepa susceptible.

Los casos detectados como resistentes representan además de un problema terapéutico, un importante costo, ya que el esquema se encarece en aproximadamente 180.000 dólares por paciente, porque se necesitan como mínimo 4 medicamentos bactericidas, con obviamente mayor duración del esquema, con seguimientos prolongados hasta 10 años, siendo ésta situación una amenaza para la salud pública.

Los registros mundiales sobre la tuberculosis resistente son deficientes, se carecen en muchos países de técnicas de laboratorio estandarizadas para comprobar el fenómeno, no se tienen registros exactos del número de casos y no se hace la diferencia entre la resistencia primaria y secundaria. (14)

En los Estados Unidos las poblaciones inmigrantes de países en desarrollo representan un importante número de los casos con tuberculosis multirresistente. Se han reportado en estos grupos hasta 20% de cepas de bacilos tuberculosos resistentes a mínimo un medicamento, con valores mayores entre inmigrantes de Haití, América Latina y el sureste de Asia. (15)

En la situación mundial de la tuberculosis multirresistente se presentan las frecuencias más altas en Nepal con 48%, Gujarat en India con 34%, Nueva York con 30%, Bolivia y Corea con 15%.

Entre los factores más importantes que han contribuido a ésta situación se encuentran el no oportuno aislamiento respiratorio de los pacientes con infección activa, el inapropiado aislamiento de los recintos contra el bacilo, la cohabitación hospitalaria de pacientes con bacilos resistentes junto a los que tienen el VIH, la tardanza para realizar el diagnóstico y para identificar el germen junto con su patrón de sensibilidad, aunado a unas inadecuadas técnicas de aislamiento y finalmente el recibir un tratamiento incompleto.

3.7 El sistema inmunológico y la tuberculosis

Una vez adquirido el bacilo tuberculoso al inhalar las partículas infectantes, las más pequeñas de éstas que contienen 1 a 3 bacilos serán las capacitadas para iniciar la infección, desencadenándose en el individuo una confrontación entre su sistema inmunológico y los bacilos tuberculosos.

La capacidad de virulencia del bacilo depende de su determinación genética como fenotípica, ésta característica varía según las cepas del germen y permanecen según existan condiciones ambientales favorables: si el bacilo es expuesto al sol, por sus características fenotípicas no puede soportar este estrés ni comenzar una infección, pero si se mantiene húmedo en un sitio oscuro será más infectante.(16)

Una vez en el tracto respiratorio del huésped, éste puede iniciar una batalla inmune de desalojo por medio de los macrófagos alveolares, los cuales pueden aniquilar o inhibir el invasor, que al ser ingerido por estos fagocitos crea un ambiente intracelular con tejido caseoso sólido que detiene el crecimiento del bacilo. Ante esta situación el germen expone sus capacidades de multiplicación logarítmica dentro de los macrófagos inactivos con la capacidad de crecimiento en medio extracelular como en el material caseoso licuado.

3.7.1 El huésped sensible con el germen adecuado

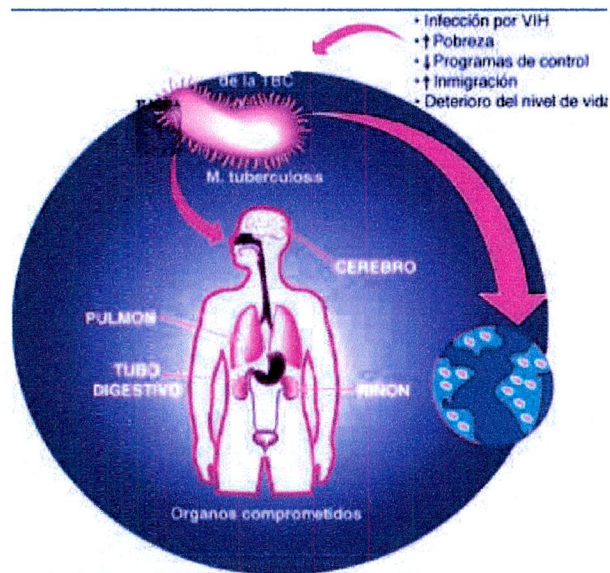


Fig 6. Huésped sensible, el germen y el medio ambiente favorecedor (Ref 15)

Al inhalar un sujeto las partículas bacilares infectantes se puede encontrar entre ellas el *Mycobacterium tuberculosis* con el fenotipo adecuado para infectar, que luego al enfrentarse con los macrófagos alveolares puede encontrar condiciones favorables debido a que éstas últimas células tienen una capacidad variable para destruir al bacilo; algunos están mejor equipados con respecto a la cantidad de enzimas y microbicidas, siendo esta capacidad determinada por la resistencia genética de los individuos. Por ejemplo se ha encontrado que los individuos de origen africano tienen macrófagos alveolares más débiles al enfrentar los bacilos tuberculosos, situación similar ocurre en los pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) ya que los macrófagos del alvéolo al ser infectados por el HIV pierden capacidades para enfrentarse a la tuberculosis, aunado a la alterada función inmune celular generalizada, permitiendo la reactivación de infecciones silentes o la presentación de las primas infecciones como casos severos. (16)

Al encontrar una situación favorable entre fenotipo del bacilo tuberculoso muy infectante el cual es fagocitado por un macrófago alveolar débil se inicia la infección pulmonar, con un promedio de partículas necesario para los humanos entre 5 a 200.

3.7.2 Etapas de la infección tuberculosa en pulmón

Se destacan en este proceso 5 etapas las cuales describen desde el primer encuentro entre el fagocito alveolar hasta la formación cavernosa.

La primera etapa comienza cuando el bacilo al ser inhalado llega al alvéolo, allí un macrófago alveolar ingiere el bacilo, este puede ser destruido en la vacuola fagocítica por las enzimas lisosomales y los fenómenos de oxidación o puede permanecer indemne por la virulencia genética y fenotípica del germen.

La segunda etapa es denominada simbiótica, se desarrolla entre 7 a 21 días después de la infección, en esta los bacilos se reproducen de manera logarítmica dentro de los macrófagos inactivos que migraron desde el torrente circulatorio hacia la nueva lesión, este es el denominado tubérculo en fase temprana. En esta fase los bacilos se multiplican sin ningún impedimento inmunológico porque estos macrófagos son incompetentes para enfrentarlos aunque si se acumulan.

En la siguiente etapa aparece la fase temprana de la necrosis caseosa en el centro del tubérculo con acumulación en la periferia de macrófagos ya parcialmente activados junto a linfocitos; quedan en la lesión los bacilos que pudieron sobrevivir a la inhibición inmune, y los fragmentos de los destruidos, así que el medio intracelular favorable al bacilo es sustituido por un medio caseoso sólido donde el bacilo no se puede reproducir; se presenta en la 2da a 3ra semana después de la infección. Esto es debido a la respuesta inmune temprana específica, la cual tiene como base una hipersensibilidad de tipo tardío dirigida a productos del bacilo, lesionando los tejidos y eliminando los macrófagos inactivos que permitieron el rápido crecimiento del bacilo. (16)

3.7.3 Reacciones específicas e inespecíficas del huésped contra el bacilo tuberculoso

Cuando el bacilo tuberculoso infecta un huésped, se desencadenan respuestas inmunes mediadas por células inmunológicas especializadas y una respuesta de hipersensibilidad de tipo tardío. Aparentemente el bacilo no lesiona al huésped hasta el momento que se presentan estos dos tipos de respuestas.

La inmunidad mediada por células se caracteriza por una mayor población de linfocitos T específicos que producen citoquinas locales, estimulados por los antígenos de los microorganismos tuberculosos. Hay un predominio de células tipo Th1 con sus citocinas que atraen monocitos, macrófagos de la circulación, activados por el IFN- γ , FNT- α , induciendo conjuntamente los receptores de la interleukina 2, la cual se vuelve una citosina adicional para la activación fagocitaria.

La respuesta hipersensible tardía involucra también las células T tipo Th1 con sus citocinas, inhibiendo también la multiplicación del bacilo tuberculoso.

Las células inmunes que participan cumplen papeles clave en la defensa inmunitaria. En los macrófagos inactivos se multiplica el bacilo tuberculoso, una vez completamente activados destruyen los bacilos; las células T que dan la específica defensa inmunitaria del huésped contra el bacilo tuberculoso son activadas por los antígenos produciendo citoquinas que activarán en cadena a los macrófagos. En este paso intervienen las células dendríticas, locales y circulantes, presentando los antígenos a los linfocitos en la lesión tuberculosa como en los ganglios linfáticos de drenaje. Intervienen también las células NK locales y circulantes, como mecanismo de defensa temprana, eliminan a los macrófagos cargados con bacilos y producen IFN- γ , el cual activa a los macrófagos y estimulando por ende la respuesta inmune tipo Th1. (17)

3.8 Tuberculosis e inmunosupresión

La inmunosupresión es un estado en el cual un sujeto tiene disminuidos sus mecanismos de defensa, ya sea por fenómenos primarios o secundarios. Entre las causas de inmunodeficiencia primaria están el síndrome de DiGeorge y la hipogamaglobulinemia.

Sin embargo son más frecuentes los casos de inmunodeficiencia secundaria como consecuencia de enfermedades que alteran el sistema inmunológico ó por medicamentos utilizados con fines terapéuticos.

Las defensas inmunológicas del huésped se pueden ver debilitadas al afectarse la inmunidad mediada por células o la inmunidad humoral. Estas alteraciones pueden ser consecuencia de enfermedades tumorales, el sida o por agentes terapéuticos inmunosupresores.

Las más frecuentes complicaciones como consecuencia de la inmunosupresión son las infecciones, las neoplasias, la hemorragia pulmonar y la enfermedad pulmonar inducida por drogas. (18)

3.8.1 Inmunosupresión por medicamentos

Los medicamentos inmunosupresores tienen diversas aplicaciones en la práctica clínica, destacándose su uso en enfermedades caracterizadas por el fenómeno de autoinmunidad como las enfermedades del tejido colágeno, en la medicina de trasplante donde se busca conservar la integridad del tejido nuevo en el huésped, al evitar la enfermedad injerto contra huésped en el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas como también el rechazo de órganos sólidos trasplantados. Estos medicamentos están asociados con un aumentado riesgo para contraer enfermedades infecciosas, el cual depende del medicamento usado, su dosis, su combinación con otros medicamentos y por supuesto de la enfermedad de base. (19)

3.8.1.1 Por Glucocorticoides

Usados en casi todas las subespecialidades médicas, los glucocorticoides son útiles por sus propiedades anti-inflamatorias e inmunosupresoras. Los esteroides se unen a su receptor en el citoplasma, trasladándose luego este complejo al núcleo donde se une a los

elementos de respuesta glucocorticoide de determinados genes, produciendo aumentada transcripción de genes que codifican proteínas anti-inflamatorias.

Inhiben la expresión de múltiples genes inflamatorios que codifican para citoquinas, enzimas, receptores y moléculas de adhesión. Entre estos efectos se encuentra la activación del complejo alfa-B-kappa-I, el cual actúa como el principal regulador negativo del factor nuclear kappa-B el cual es un importante factor de transcripción para genes que codifican interleukina (IL)-2, IL-6, IL-3, IL-4, factor de necrosis tumoral, el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos y el interferón- γ . (19)

Producen también reducción de los leucocitos circulantes, respetando los neutrófilos, sin embargo desvían éstas células de la pared vascular disminuyendo su habilidad para entrar a los sitios de infección, además de afectar su capacidad bactericida. Por todos estos mecanismos inmunes alterados se han asociado estos medicamentos a una mayor frecuencia de infecciones bacterianas, micóticas, virales y también por el *Mycobacterium tuberculosis*.

El meta análisis realizado por Stuck en 1989 sobre el riesgo de enfermedades infecciosas asociado al uso de corticosteroides, reportó una tasa de estas complicaciones del 12.7% en quienes recibieron esteroides sistémicos comparado con 8% en el grupo control para un riesgo relativo de 1.6 con un 95% de intervalo de confianza. Las infecciones específicas reportadas fueron neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergillosis invasiva y reactivación de la tuberculosis. (20)

Aunque los esteroides son considerados como un factor de riesgo para la reactivación de la tuberculosis con una ocurrencia bien documentada, la exacta magnitud del riesgo es desconocido. Estos casos reportados se asocian con una reactivación tuberculosa que produce infección diseminada con mayor mortalidad, con duraciones medias de la terapia de 2 meses a 7 años, con incluso dosis tan bajas como 10 a 20 mg por día como también asociado a pulsos de metilprednisolona. (19,21)

En la asociación cáncer y tuberculosis, Kaplan encontró que la reactivación de la enfermedad al recibir esteroides o tratamiento antineoplásico era más severa, con tasa de mortalidad de 17%. (2)

3.8.1.2 Ciclosporina y Tacrolimus

Estos medicamentos son potentes inmunosupresores utilizados en la medicina de trasplante de órganos. La ciclosporina se une a las proteínas citoplasmáticas ciclofilinas y el tacrolimus a la proteína de unión FK, el complejo formado inhibe la calcineurina fosfatasa cuya actividad es requerida para la formación del factor nuclear de las células T activadas involucrado en la transcripción de genes para citoquinas.

Reportes de pacientes con trasplante hepático recibiendo en forma crónica estos inmunosupresores los han asociado con infección en el 40% de casos, sepsis en 20% e infección con citomegalovirus en un 20%. (19)

3.8.1.3 Antagonistas del factor de necrosis tumoral α (FNT- α)

Usados por su importante potencia anti-inflamatoria, son medicamentos clave para el tratamiento de la artritis reumatoidea y la enfermedad de Crohn. Entre ellos se cuenta en la práctica clínica con el etanercept y el infliximab.

El etanercept es una proteína de fusión del receptor del FNT- α que une el FNT- α libre, mientras que el infliximab es un anticuerpo humanizado contra FNT- α . Con estos medicamentos se ha observado una reactivación de la tuberculosis, en países con baja prevalencia de la enfermedad, destacándose la enfermedad extrapulmonar. (22)

Entre las causas de esta asociación se ha implicado un papel protector del FNT- α con el huésped frente a la tuberculosis comprobado en modelos animales, además de que estos medicamentos alteran la apoptosis de macrófagos característica del granuloma asociado a la tuberculosis.

En una reciente revisión, Horsburgh establece el incrementado riesgo para enfermedad tuberculosa entre los pacientes con específicas condiciones médicas como la silicosis, la gastrectomía, la falla renal crónica, la diabetes insulina dependiente y el uso de drogas inmunosupresoras, esto debido a una incapacidad del sistema inmune para prevenir la infección, la progresión a enfermedad primaria y la reactivación. El riesgo relativo asociado para falla renal crónica es de 2.4, para el tratamiento con infliximab de 2, sin que existan apropiados estudios controlados para evaluar el riesgo asociado con los esteroides,

ciclosporina o otros inmunosupresores, por lo que éste autor considera que se debe asumir el riesgo relativo para estos medicamentos igual que para el infliximab. (23)

3.8.2 Inmunosupresión por trasplante de órganos

El trasplante de células madre hematopoyéticas es utilizado en una amplia gama de patologías malignas como las leucemias, el mieloma múltiple, los linfomas, para el tratamiento de tumores sólidos como el testicular y el neuroblastoma, como también en cuadros de falla medular como la anemia aplásica. Como es sabido esta modalidad terapéutica se usa como rescate de la inmunosupresión producida por una intensa quimioterapia condicionante previa, acortando el tiempo de recuperación medular, sin embargo durante el período necesario para que dichas nuevas células progenitoras proliferen en el medio medular el huésped está sometido a un sin número de agentes infecciosos.

Después del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas el receptor presenta déficit en la inmunidad celular como humoral, por lo que se esperaría alta incidencia de infecciones por micobacterias, sin embargo no se observa tal situación en este grupo de pacientes, tal vez debido a que el mayor número de trasplantes ocurre en países desarrollados con bajas tasas de la infección. El fenómeno opuesto se esperaría en los países en desarrollo con mayores tasas de infección donde estos pacientes post trasplante tienen mayor riesgo de presentar infecciones por micobacterias. (24)

3.9 Tuberculosis y enfermedades oncológicas

Nuestro sistema inmune es el encargado de la defensa contra un sin número de agresiones incluidas las enfermedades malignas. En las enfermedades tumorales hay un estado de inmunosupresión de base del huésped, ya sea por alteración en la función linfocitaria, por granulocitopenia, por función anormal de éstas células, como también por depresión de la inmunidad humoral mediada por los linfocitos B. A estas anomalías se suman los efectos producidos por las intervenciones quirúrgicas, la desnutrición, la alteración de las barreras anatómicas y los del tratamiento con medicamentos antineoplásicos.

Se han informado en reportes de autopsias en pacientes con leucemias, linfomas y post trasplante de médula ósea infecciones pulmonares entre un 60 a 75% y entre ellas la tuberculosis. (25)

Sin embargo el riesgo a lo largo de la vida para tuberculosis en los pacientes con cáncer no está bien definido, como tampoco con el largo uso de esteroides y otros inmunosupresores, debido a la falta de estudios bien diseñados dirigidos a evaluar esta asociación. Es por esto que autores como Horsburgh consideran que se debe asumir este riesgo como el equivalente al uso del infliximab, un antagonista del FNT- α . (23)

3.9.1 Tuberculosis, leucemia y linfomas

La alteración de los diversos mecanismos de defensa en los pacientes con enfermedades neoplásicas los hace mas susceptibles a complicaciones infecciosas. Esta inmunosupresión es importante en los pacientes con malignidades hematológicas como las leucemias y los linfomas, donde los esquemas de quimioterapia son intensos en cuanto a dosis y duración, aplicados sobre una médula infiltrada por las células malignas. (18)

Este huésped especial se encuentra sometido a un número de procedimientos que violan sus barreras anatómicas como son los catéteres venosos, los vesicales, las bombas de infusión de quimioterapia, condiciones que se convierten en determinantes factores de riesgo para las infecciones cuando se presente la neutropenia, junto con la mucositis, la obstrucción mecánica tumoral y la alteración del estado mental. (26)

Los pacientes con leucemias agudas no tratadas y con linfomas no Hodgkin presentan neutrófilos disfuncionales, así que estos pacientes están a alto riesgo de complicaciones infecciosas por agentes virales, bacterianos y por micobacterias. Debemos considerar además los efectos mielotóxicos de agentes antineoplásicos como la ciclofosfamida, los antracíclicos, los alcaloides de la vinca y la citarabina que producen agranulocitosis, alteración de la quimiotaxis, la fagocitosis y alteran la capacidad de los neutrófilos para eliminar los gérmenes intracelulares. Estas neutropenias prolongadas y profundas se presentan con frecuencia en pacientes quienes reciben esquemas de rescate para tumores refractarios o recurrentes. (26)

Si además el paciente recibe radioterapia, ésta contribuye a la disfunción de los neutrófilos con lenta recuperación medular. Otras condiciones asociadas a este estado anómalo inmune se presentan en los estados críticos de estos pacientes donde la hipoxemia prolongada, la acidosis, la hipovolemia, la hiperglicemia interfieren con funciones leucocitarias como la adherencia, la quimiotaxis y la fagocitosis. Sin embargo se debe tener en cuenta que son las alteraciones de la inmunidad celular en dichos pacientes las que aumentan el riesgo para la infección tuberculosa.

En ciertos subgrupos de leucemias ya se ha descrito en la literatura la alta frecuencia de tuberculosis como es el caso de pacientes con leucemia de células peludas, los que son tratados con fludarabina para la leucemia linfocítica crónica, presentándose la enfermedad en el primer grupo como enfermedad diseminada, mientras que la reactivación de la enfermedad tuberculosa en los pacientes con linfoma Hodgkin es un proceso focal pulmonar. (26)

En la revisión de Libshitz en el M.D.Anderson se encontraron en cinco años 56 casos de tuberculosis y cancer; los pacientes fueron clasificados de acuerdo al lapso de tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad maligna y el de la tuberculosis en tres grupos: **sincrónico** cuando se hizo el diagnóstico de la tuberculosis en los 3 meses del descubrimiento de la patología oncológica, **relacionado a la enfermedad** cuando éste se realizó durante el transcurso de la enfermedad o en los 18 meses de terminado el tratamiento oncológico y **distante** cuando el cuadro tuberculoso se presentó después de 18 meses de terminar el tratamiento. Se encontraron 17 pacientes con cuadro sincrónico siendo 2 casos con leucemia, 27 con diagnóstico relacionado con la enfermedad con 8 pacientes afectados por leucemia y 12 con tuberculosis distante de los cuales 3 presentaban malignidad sólida hematológica. (27)

En este estudio la frecuencia de la tuberculosis por enfermedades malignas fue más alta entre los pacientes con linfoma Hodgkin y no Hodgkin con 9 casos reportando la tasa por 100.000 registros en 209 y para las leucemias con 10 pacientes con una tasa por 100.000 registros en 319.

3.9.2 Tuberculosis y tumores sólidos

Se deben resaltar cuatro estudios importantes evaluando la relación entre la *mycobacteria tuberculosis* y las enfermedades malignas. El estudio mas importante por incluir el mayor número de pacientes es el del Sloan-Kettering Cancer Center. Este fue realizado en el Memorial Hospital entre 1950 a 1971, se encontraron 201 pacientes con concomitante tuberculosis y cáncer; se destacaron como principales enfermedades tumorales el cáncer de cabeza y cuello en 45 pacientes, el de pulmón en 44, el de seno en 28 enfermos y las enfermedades linfoproliferativas como el linfoma Hodgkin en 14. En cuanto al momento del diagnóstico de la tuberculosis con respecto al tumor, en 77 pacientes se hicieron los dos hallazgos al mismo tiempo, mientras en 180 la tuberculosis se diagnosticó durante el tratamiento de la enfermedad neoplásica. En este estudio la tuberculosis fue clasificada según cinco cuadros clinicos en pulmonar, neumónica, diseminada, adenitis tuberculosa y forma focal. En todos los tipos de tumores la forma pulmonar se destacó en 119 pacientes, seguido por la presentación diseminada en 33, la forma focal y con adenitis en 19 y la neumónica en 9 pacientes. Finalmente en este estudio la infección tuberculosa ocasionó el 17% de fallecimientos, en quienes predominaron las formas diseminada y neumónica. (2)

El segundo estudio a tener en cuenta es el realizado en el M.D. Anderson entre 1968 a 1973. En este se incluyeron 59 pacientes con comprobada enfermedad por micobacterias y procesos tumorales malignos, con una incidencia de micobacteriosis en los pacientes oncológicos de 65x100.000 mientras en la población general de Texas fue de 21 a 29x100.000. Entre los casos reportados, en 34 pacientes la micobacteria se diagnosticó después del tumor y en 15 casos el hallazgo fue concomitante; al identificar el germen 29 casos fueron causados por la *mycobacteria tuberculosis* y 30 por micobacterias atípicas. Al dividir los pacientes con infección tuberculosa según el tipo de neoplasia encabezó la lista por frecuencia el carcinoma de celulas escamosas de cabeza y cuello con 10 casos, seguido por el cancer de pulmón, el carcinoma de cervix y el de células basales de piel con 4 casos cada uno, luego las leucemias con 3 pacientes, el melanoma con 2, el linfoma, el adenocarcinoma de próstata y de seno con un caso cada uno. (1)

Otro estudio a destacar es el realizado en el hospital Pitie-Salpetrie en París con pacientes inmunosuprimidos entre 1978 a 1981. Entre los 232.185 pacientes admitidos en este período a esta entidad, 870 tuvieron diagnóstico de tuberculosis, entre los cuales 30 fueron inmunosuprimidos. Las causas de compromiso inmune se distribuyeron así: 11 con malignidad visceral destacando el cáncer de pulmón en 4, el de laringe en 5 y el digestivo en 2 pacientes; las neoplasias hematológicas en 7 pacientes, el trasplante renal en 6 enfermos y las enfermedades autoinmunes en los restantes 6 pacientes. Todos los pacientes recibieron tratamiento antituberculoso, falleciendo 2 directamente por esta enfermedad, 6 por la enfermedad de base y 3 por ambas patologías combinadas. Así en el seguimiento a largo plazo se encontró que éstos huéspedes inmunosuprimidos respondieron al tratamiento estándar como lo hacían los huéspedes normales, sin tener que modificar el tratamiento para las patologías oncológicas e inmunes. (28)

En la última actualización de tuberculosis y cancer del M.D. Anderson, de los 56 pacientes encontrados con los concomitantes diagnósticos en 3 diferentes períodos, se registraron 37 pacientes con tumores sólidos, destacándose 8 con neoplasias en pulmón y 7 con tumores en cabeza y cuello, con tasas por 100.000 registros en 136 para el primero y de 155 para los últimos. Al comparar estos resultados con los obtenidos por Kaplan entre 1950-1971, se nota una disminución importante entre esta asociación, ya que este reportó una frecuencia de tuberculosis en cáncer pulmonar en 916×100.000 . En cuanto a la relación temporal entre el diagnóstico de tuberculosis y el cáncer, a 27 casos se les hizo durante el tratamiento, a 17 pacientes fue dentro de 3 meses del hallazgo del tumor y a 12 después de 18 meses de terminar el tratamiento antineoplásico. Predominaron como neoplasias asociadas más frecuentes los tumores sólidos en 37 casos con una frecuencia por 100.000 registros en 68, con el cáncer de pulmón en 8 y el de cabeza y cuello en 7, seguidos por la leucemias en 10 y los linfomas en 9 con frecuencia por 100.000 para las primeras en 319 y para los segundos en 209. Estos resultados apoyaron la alta asociación entre la tuberculosis y el cáncer ya que en estos pacientes se reportaron mayores frecuencias que en la población general local, pero con distribución étnica y racial similar. (27,2)

3.9.3 La tuberculosis simulando enfermedad maligna

Al presentarse la enfermedad tuberculosa en forma de masas en cualquier órgano o cavidad y al comprometer los ganglios linfáticos puede ser confundida con cualquier enfermedad maligna como también alterar el proceso de estadificación de la enfermedad tumoral; es por esto que se requiere un minucioso examen clínico con las ayudas diagnósticas apropiadas, manteniéndose como principal instrumento para su diagnóstico la sospecha del clínico en base a las características epidemiológicas del huésped aunado a las circunstancias actuales de inmunosupresión. Se debe tener siempre presente por el clínico, que dichos cuadros pueden tener una presentación típica o atípica del tumor confundiendo aun más el proceso diagnóstico.

Entre los casos de erróneo diagnóstico se encuentran el cáncer de ovario y la tuberculosis peritoneal, ya que esta última puede incluso elevar marcadores como el CA 125, siendo necesario para un exacto diagnóstico obtener muestras de tejido para cultivo. (29)

Otros casos con masas en órganos como el páncreas, el compromiso infiltrativo de la vesícula y del arbor biliar y los nodulos pulmonares solitarios obligan al clínico a acudir rigurosamente a las imágenes diagnósticas y muestras de patología para llegar a un diagnóstico preciso. (30)

4. Objetivos

4.1. General

Determinar las características de la asociación de tuberculosis complicando cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología durante los años 1996 a 2004.

4.2. Específicos

Establecer el tipo de neoplasia que se asocia más frecuentemente a tuberculosis.

Determinar la asociación del uso de los esteroides en el paciente oncológico y el desarrollo de tuberculosis

Determinar en que estado clínico de la neoplasia es más frecuente que el paciente se complique con tuberculosis.

Determinar en que grupo de edad y género es más frecuente la tuberculosis.

Describir que antecedentes se asocian principalmente con la presencia de tuberculosis y cáncer

Determinar la hay relación en morbimortalidad entre el tratamiento antituberculoso y el Antineoplásico.

5. Variables

- Edad: Edad del paciente en números ordinales
- Sexo: Masculino o Femenino
- Antecedentes: Tabaquismo, tuberculosis, compromiso de la función inmune (enfermedad linfoproliferativa, artritis reumatoidea con tratamiento inmunosupresor, diabetes mellitus, quimioterapia, cáncer).
- Tipo de neoplasia: Dado el número de pacientes se agrupo así:

Cabeza y cuello: Cavidad nasal, senos paranasales, nasofaringe, cavidad oral, orofaringe, laringe, hipofaringe, glándulas salivales

Pulmón: Tumor de células pequeñas y no pequeñas.

Genitourinario: Agrupa los aparato urinario y órganos sexuales masculinos y femeninos así: riñón uréter, vejiga, próstata, uretra y pene, testículos, vulva, vagina, cervix, endometrio, ovario.

Linfomas: Linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin

Seno

Piel: Carcinoma escamocelular, basocelular, melanoma

Otras neoplasias: Cáncer del sistema endocrino, sarcoma de tejidos blandos, primario desconocido.

Histiocitosis X

Tumores benignos: Fibroma, quemodectoma, histiocitoma fibroso, quiste epidermoide

- Estado: In situ, I ó II, III ó IV
- Diagnóstico de la tuberculosis: indica el método por el cual se diagnosticó la infección, incluye:
baciloscopia, cultivo, lavado broncoalveolar, biopsia por fibrobroncoscopia, biopsia por cualquier otro método.
- Organó comprometido por la tuberculosis: Pulmón, miliar, adenitis cervical
- Tiempo de diagnóstico de la tuberculosis en relación al tratamiento antineoplásico: periodo menor de 18 meses luego de recibido el tratamiento antineoplásico, periodo mayor a 18 meses luego del tratamiento antineoplásico, Tuberculosis concomitante con el diagnóstico de la neoplasia.
- Protocolo de quimioterapia administrado: Usualmente expresado con siglas las cuales agrupan diferentes tipos de medicamentos antineoplásicos.
- Tratamiento con corticosteroides: indica la dosis total recibida y el periodo de tiempo.
- Tratamiento con radioterapia: recibió si ó no
- Tratamiento quirúrgico: si ó no
- Presentación clínica: Síntomas de presentación de la tuberculosis: Tos, fiebre, hemoptisis, disnea, adenopatías.
- Presentación radiológica:

Cavitación y otro hallazgo parenquimatoso
Cambios a nivel apical o biapical
Infiltrados multilobares
Derrame pleural y enfermedad parenquimatosa
Infiltrado tipo miliar
Cambios atípicos

- Fecha de diagnóstico: Se consideró como fecha de diagnóstico de la neoplasia la fecha de ingreso al INC
- Fecha de Diagnóstico de la tuberculosis: Fecha cuando se obtuvo el primer paraclínico positivo para tuberculosis
- Fecha de último control: corresponde a la última fecha en que se supo que el paciente estaba vivo
- Fecha de muerte: Fecha de fallecimiento de los pacientes, información obtenida en la historia clínica ó través del seguimiento telefónico.
- Seguimiento: vivo, muerto ó perdido

6. Diseño Metodológico

6.1 Tipo de estudio

Se trata de una serie de casos de pacientes con cáncer y tuberculosis atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología entre 1996 al 2004.

Se empleará como fuente, los datos registrados en el laboratorio clínico y el departamento de patología del Instituto Nacional de Cancerología.

6.2 Criterios de inclusión

- Paciente con diagnóstico de neoplasia comprobada histológicamente en el INC

- Historia clínica sugestiva de tuberculosis comprobada por uno o más de los siguientes estudios:

Bacteriológico: identificación del bacilo tuberculoso en esputo, orina, lavado broncoalveolar, líquidos corporales o tejidos del paciente enfermo. Cultivos bacteriológicos positivos, cuando estos esten disponibles.

Radiológico: lesiones sugestivas de tuberculosis pulmonar como infiltrados, cicatrices, cavernas, derrame pleural, adenomegalias.

Patológico: demostración de lesiones conteniendo bacilos ácido alcohol resistente y/o inflamación granulomatosa con necrosis de caseificación.

6.3 Criterios de exclusión

Paciente no tratado en el Instituto Nacional de Cancerología para la enfermedad neoplásica.

6.4 Diseño de la muestra

6.5 Procedimientos

El soporte bibliográfico se obtuvo a través de los sistemas medline, . Se revisaron los registros del laboratorio clínico, patología, entre los años 1996 y 2004 buscando los números de las historias clínicas de los diagnósticos sugestivos de tuberculosis. Con esta información se procedió a revisar en el departamento de archivo las historias clínicas

correspondientes, recogiendo la información en un formato como el ilustrada en la tabla No. 2. Información obtenida del registro de historias clínicas en el departamento de estadística. Para el seguimiento se pedirá la colaboración de el grupo de Trabajo Social.

7. Plan de tabulación y análisis

En el departamento de estadística se hará el análisis primero agrupando y posteriormente asignando códigos a las diferentes variables con lo cual se realizará la tabla de datos en el sistema excell, posteriormente el análisis se hará con la colaboración del grupo de epidemiología clínica.

El muestreo para esta serie de casos será no probabilística, consecutivo y tomado por conveniencia.

Para las variables numéricas se calculará la media y la mediana, cuyos datos serán presentados en tablas y/o gráficas según la relevancia.

8. Analisis de Implicaciones eticas

Según la resolución 008430 de 1993 mediante la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; éste protocolo propuesto cumple con los aspectos éticos de la investigación en humanos, donde “prevalece el respeto a la dignidad y la protección de sus derechos y bienestar”.

Por el tipo de estudio de serie de casos retrospectivo no habrá ninguna interacción directa con el paciente, la recolección de la información se hará a partir de la historia clínica, documento archivado en el archivo de historias del Instituto Nacional de Cancerología (INC). La información obtenida es confidencial, por lo que se respeta la identidad de los pacientes, la cual no será en ningún momento divulgada.

9. Analisis de factibilidad

Se dedicarán 2 horas semanales para la búsqueda, recolección de la información, aparte se programará una cita semanal con el asesor teórico el Dr Oswaldo Sánchez. Los

costos de papelería, impresión, fotocopias de material de búsqueda escrito y electrónico serán por autofinanciamiento.

Las historias se encuentran disponibles en el archivo del INC, teniendo acceso a ellas después de carta con autorización del grupo de epidemiología del INC.

El costo por hora calculado de los participantes es de \$7103.

Por lo anterior se considera que el protocolo es viable y factible.

10. Cronograma

Actividad	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3	Periodo 4	Periodo 5	Periodo 6
Actualización Protocolo, 1er borrador	26 abril-30abril/04					
Correcciones protocolo	1 de mayo al 30 de mayo/04					
Recolección información		Junio-Julio/04				
Codificación, Creación y limpieza base datos			Junio-agosto/04			
Análisis de información				Septiembre-Diciembre/04		
Primer borrador					Enero 2005	
Discusión					Enero 2005	
Elaboración					Febrero	

Informe final					2005	
Presentacion informe final					Febrero 2005	
Publicacion						Marzo 2005

Referencias bibliográficas

1. Feld R, Bodey G, Groschel D. Mycobacteriosis in patients with malignant disease. Arch Inter Med 1976; 136: 67-70.
2. Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P. Tuberculosis complicating neoplastic disease. Cancer 1974;33: 850-858
3. Lara L. La tuberculosis como problema de salud. En: Martínez F. Eds. Salud Publica. 1ra edición. España:McGraw-Hill-Interamericana;1998.p 735-751
4. CDC. Tuberculosis Elimination.Program in Brief[en línea]2003 February [fecha de acceso 26 de abril de 2004]; PDF 387 KB disponible en: www.cdc.gov.)
5. Ospina Sigifredo.La Tuberculosis, una perspectiva historico-epidemiologica. Infectio [en línea] 2001 [fecha de acceso 26 de abril de 2003];5(4):241-250. HTML 875 bytes disponible en: www.infectio.org.
6. CDC.Epidemiology Trends Division of Tuberculosis Elimination, Core Curriculum on Tuberculosis [en línea] 2000 [fecha de acceso 27 de abril de 2004]; HTML 4 páginas disponible en: www/cdc.gov)
7. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. Lancet 2003; 362:887-899.
8. www.WHO.org STOP TB
9. Elzinga G, Raviglione MC, Maher D. Scale up : meeting targets in global tuberculosis control. Lancet 2004; 363: 814-819
10. Romero A. Historia de la salud publica y la epidemiologia en Colombia. 1ra edición.Medellín: L. Vieco e hijas Ltda.; 1999
11. Ministerio de Salud, Republica de Colombia, Instituto Nacional de Salud.Salud en Colombia. Indicadores Básicos [en línea] 2002 [fecha de acceso 26 de abril de 2004]; www.ins.gov.co)
12. Instituto Nacional de Salud, Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Publica. Boletín Epidemiologico Semanal, Semana epidemiologica No11, marzo 9-15 de 2003
13. Corbett EEL, Watt CJ, Walker N, y cols. The growing burden of tuberculosis:global trends and interactions with the HIV epidemic. Arch Inter.

- Med 2003; 163:109-21)
14. Telsak Edward E, Sepkowitz Kent A. Tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos. En: Schlossberg David. Tuberculosis e infecciones por micobacterias no tuberculosas. 4ta edición. Mexico: Editorial McGRAW-HILL Interamericana; 2000. p. 95-106.
 15. Dutt AK, Stead WW. Epidemiología y factores del huésped. En: Schlossberg David. Tuberculosis e infecciones por micobacterias no tuberculosas. 4ta edición. Mexico: Editorial McGRAW-HILL Interamericana; 2000. p. 3-18
 16. Dannenberg Arthur. Fisiopatología, aspectos básicos, patogenia de la tuberculosis. En: Schlossberg David. Tuberculosis e infecciones por micobacterias no tuberculosas. 4ta edición. Mexico: Editorial McGRAW-HILL Interamericana; 2000. p. 19-32)
 17. Dannenberg Arthur. Inmunología de la tuberculosis. En: Schlossberg David. Tuberculosis e infecciones por micobacterias no tuberculosas. 4ta edición. México: Editorial McGRAW-HILL Interamericana; 2000. p. 33-45)
 18. Hiorns MP, Sreaton NJ, Muller NL. Acute lung disease in the immunocompromised host. Radiologic Clinics of North America 2001; 39(6): p 130-136
 19. White Dorothy. Drug induced pulmonary infection. Clin in Chest Med 2004; 25 (1): 228-236
 20. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticoids. Rev Infec Dis 1989; 11(6):954-963
 21. Millar JW, Horne NW. Tuberculosis in immunosuppressed patients. Lancet 1979; 1(8127):1176-1178.
 22. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica MD, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor- α neutralizing agent. N Engl Med 2001; 345(15):1098-1104.
 23. Horsburgh C. Robert. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in United States. N Engl Med 2004; 350:2060-2067
 24. Leather Helen L, Wingard John R. Infections following hematopoietic stem cell transplantation. Infect Dis Clin North Am 2001; 15(2):p)

25. Bergen GA, Shelhamer JH. Infectious complications on cancer therapy. *Infectious Disease Clinics of North America* 1996; 10(2): 297-325)
26. Saldar A, Armstrong D. Infectious morbidity in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin* 2001; 17(3): 322-329.
27. Libshitz HI, Pannu HK, Elting LS, Cooksley CD. Tuberculosis in cancer patients : an update. *Journal of Thoracic Imaging* 1997;12:41-46
28. Dautzenberg B, Grosset J, Fechner J, Lucciani J, Debre P, Herson S et al. The management of Thirty Immunocompromised Patients with Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:494-495
29. Bilgin T, Karabay , Dólar E, Develioglu OH. Peritoneal tuberculosis with pelvis abdominal mass, ascites and elevated CA 125 mimicking advanced ovarian carcinoma: a series of 10 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11(4):290-294.
30. Fischer G, Spengler U, Neubrand M, Sauerbruch T. Isolated Tuberculosis of the Pancreas Masquerading as a Pancreatic Mass. *Am J Gastroe* 1995; 90(12): 2227-2229.

13. Anexos

Cavoatrial Tumor Extension in Children With Wilms Tumor

A Retrospective Review of 17 Children in a Single Center

Canan Akyüz, MD,* Suna Emir, MD,† Nebil Büyükpamukçu, MD,‡ Lale Atahan, MD,§
Melda Çağlar, MD,¶ Tezer Kutluk, MD,* and Münevver Büyükpamukçu, MD*

Summary: The aim of this study was to evaluate the clinical characteristics and treatment results of 17 children with cavoatrial tumor extension of Wilms tumor. Of the 360 Wilms tumors diagnosed between 1980 and 2000, 17 patients with intracaval thrombus were identified from the medical records at the pediatric oncology department of Hacettepe University. The following data were collected and reviewed: age, sex, presenting symptoms, tumor site, presence of anaplasia, stage, associated congenital anomalies, localization of tumor thrombus, radiologic findings, type and duration of preoperative chemotherapy, response to preoperative chemotherapy, recurrences, and survival. The frequency of cavoatrial extension in this group was 4.7% (15 in the inferior vena cava and 2 in the right atrium). Fourteen patients received preoperative chemotherapy consisting of two-drug regimen (vincristine and actinomycin D) ranging from 1 to 12 weeks (median 4 weeks). Since intravascular invasion is often asymptomatic, a careful radiologic examination to detect tumor thrombus before surgery is essential. There is no need for aggressive surgery in the presence of tumor thrombus. It may be resolved by preoperative chemotherapy. Surgical removal of the thrombus should be considered in the presence of life-threatening tumor thrombosis at diagnosis and in patients who had residual thrombus after chemotherapy.

Key Words: Wilms tumor, tumor thrombus, cavoatrial extension

(*J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:267-269)

Wilms tumor (WT), the most common renal tumor of childhood, accounts for about 90% of renal malignancies in childhood. Tumor extension into the vena cava is an uncommon but well-known presentation in WT. Intravascular tumor thrombus reportedly occurs in 4% to 10% of cases.¹⁻⁴

It has been suggested that the presence of tumor thrombus does not cause a worse outcome if treated properly. Preoperative chemotherapy has been proposed by several authors as the primary treatment of patients with this condition.⁵⁻¹¹ Here we report the clinical characteristics and treatment results of 17 children with tumor thrombosis due to WT.

METHODS

We reviewed the medical records of 360 patients with WT treated and followed between 1980 to 2000 at the pediatric oncology department of Hacettepe University. Thirty-three patients with intravascular thrombosis were identified from these records. In 16 of them, intravascular tumor invasion was limited to the renal veins. Sixteen patients with renal vein thrombus were excluded from the analyses. In the remaining 17 patients with cavoatrial extension, the following data were collected and analyzed: age, sex, presenting symptoms, tumor site, presence of anaplasia, stage, associated congenital anomalies, localization of tumor thrombus, radiologic findings, type and duration of preoperative chemotherapy, response to preoperative chemotherapy, recurrences, and survival. Kaplan-Meier survival analyses were used to compute patient survival.¹²

RESULTS

The incidence of cavoatrial extension in our group was 4.7% (17/360 patients). The level of tumor thrombus was the inferior vena cava in 15 and the right atrium in 2 patients. Of the 17 patients with tumor thrombosis, 8 were boys and 9 were girls. Age of the patients ranged from 7 months to 7 years (average 4.1 years). The most common origin of the tumor was the right kidney. Fifteen of the tumors arose from the right kidney and only one tumor arose from the left kidney. The remaining one patient had bilateral tumors; in this case, since the larger tumor arose from the right kidney, the tumor thrombus also may have originated from the right kidney. Histopathologic type was favorable in 14 patients and anaplastic in 3. There were seven patients in stage III, nine in stage IV, and one in stage V. Table 1 shows some important characteristics of the patients.

An abdominal mass was the most frequent presenting symptom (17 patients). The other signs of tumor thrombosis were gross hematuria in three cases and abdominal pain in two cases. Only one patient presented with signs suggestive of

Received for publication September 26, 2004; accepted March 31, 2005.
From the *Department of Pediatric Oncology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey; †Department of Pediatric Oncology, SB Ankara Dişkapı Children's Training and Research Hospital, Ankara, Turkey; ‡Department of Pediatric Surgery, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey; §Department of Radiation Oncology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey; and ¶Department of Pediatric Pathology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey.
Address reprint requests to Dr. Emir, 58.sokak 41/6 Emek, Ankara 06510, Turkey (e-mail: suna@hacettepe.edu.tr).
© 2005 by Lippincott Williams & Wilkins

Instituto Nacional de Cancerología



INC002759