

TUBERCULOSIS Y CANCER EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
1991-1995

Tuberculosis and Cancer in the National Cancer Institute

Estudio Retrospectivo

JESUS OSWALDO SANCHEZ CASTILLO
Medicina Interna

Director
Dr. OTTO SUSSMAN
Infectólogo

Co-Director
Dr. PLUTARCO GARCIA HERREROS
Neumólogo

Co-Director
Dra. MARITZA REY
Epidemiologa

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE MEDICINA ~~INTERNA~~
Santafé de Bogotá, enero de 1997

RESUMEN

Con el objetivo de buscar alguna asociación entre tuberculosis y neoplasias en el Instituto Nacional de Cancerología, se hizo un estudio de casos y controles entre 1991 a 1995. Se encontraron 33 pacientes con esta asociación, con una edad promedio de 51.5 años y una relación hombre - mujer de 1:1.2. La incidencia de tuberculosis para los 24.132 nuevos pacientes atendidos en este período fue de 58/100.000, casi dos veces mayor que la notificada para nuestro país. Cinco pacientes tenían antecedentes de tuberculosis y ocho factores de riesgo para desarrollarla, diferentes de la neoplasia, hallazgos que fueron significativos. Las neoplasias sólidas más frecuentes fueron 4 Ca de cérvix, 3 Ca de testículo, 3 Ca de pulmón cnp, 3 ca de piel, 3 melanomas y entre las neoplasias hematológicas la más frecuente fue la E. de Hodgkin. No se demostró asociación con el uso de esteroides. Los pacientes en un 45% fueron asintomáticos o con pocas manifestaciones y la impresión diagnóstica se hizo a través de la radiografía de tórax. El diagnóstico se hizo por medio de baciloscopia en un 40%, Fibrobroncoscopia 42%, cultivo 9%, biopsia periférica 9%. La tuberculosis no modificó la sobrevida en los pacientes con neoplasias.

LISTA DE TABLAS Y GRAFICOS

	Página
Tabla No. 1 Notificación de casos y tasas de tuberculosis OMS 1989 a 1991	2
Tabla No. 2 Estimación de la incidencia y mortalidad global de tuberculosis en 1990	2
Tabla No. 3 Distribución por sexo y edad en los grupos de casos y controles	53
Tabla No. 4 Agrupación por antecedentes	53
Tabla No. 5 Distribución según el tipo de neoplasia	55
Tabla No. 6 Clasificación de los pacientes según el estado de la neoplasia	56
Tabla No. 7 Tratamiento antineoplásico administrado en cada grupo	57
Tabla No. 9 Método de diagnóstico de la tuberculosis	58
Tabla No. 10 Presentación clínica de la tuberculosis	59
Tabla No. 11 Hallazgos radiológicos	61
Tabla No. 12 Tiempo de aparición de la tuberculosis en relación al tratamiento antineoplásico	61
Tabla No. 13 Seguimiento de casos y controles	62
Figuras No 1 y 2	

TABLA DE CONTENIDO

	Página
1. Marco teórico	
1.1 Epidemiología de la tuberculosis	1
1.2 Aspectos de la tuberculosis	4
1.2.1 Factores de riesgo individual	4
1.2.2 Mecanismos de resistencia celular y humoral	5
1.2.2.1 Reacción inicial del huesped	6
1.2.2.2 Desarrollo de la inmunidad celular	7
1.2.2.3 Inmunidad humoral	12
1.2.3 Clínica de la tuberculosis	13
1.2.3.1 Tuberculosis pulmonar	13
1.2.3.2 Tuberculosis en el SNC	20
1.2.3.3 Tuberculosis Pleural	22
1.2.3.4 Pericarditis tuberculosa	23
1.2.3.5 Tuberculosis ósea	23
1.2.3.6 Tuberculosis genitourinaria	24
1.2.3.7 Otras localizaciones	24
1.3 Micobacterias atípicas	25
1.4 Tuberculosis y cáncer	27
1.4.1 Psiconeuroinmunología	27
1.4.2 Esteroides y tuberculosis	28
1.4.3 Leucemia y tuberculosis	31
1.4.4 Tuberculosis y linfoma	33
1.4.5 Tuberculosis y tumores sólidos	34
1.4.6 Tuberculosis en otros pacientes inmunosuprimidos	35
1.4.7 Micobacterias y cáncer	37
1.4.8 Cáncer y tuberculosis, una aproximación terapéutica	40
2. Justificación	43
3. Objetivos	43
4. Hipótesis	44
5. Diseño metodológico	45
6. Variables	48
7. Resultados	52
7.1 Distribución por edad, sexo y antecedentes	52
7.2 Distribución de casos y controles según el tipo de neoplasia, el estado y el tratamiento recibido	54
7.3 Método de diagnóstico, presentación clínica y localización de la tuberculosis	58
7.4 Hallazgos radiológicos, tiempo de aparición de la tuberculosis y seguimiento de casos y controles	60
8. Discusión de resultados	63

1. MARCO TEORICO

1.1 EPIDEMIOLOGIA DE LA TUBERCULOSIS

De acuerdo a estimaciones recientes, aproximadamente 90 millones de nuevos casos de tuberculosis ocurrirán en todo el mundo durante la década de 1990 a 1999¹. Se calcula que 1.7 billones de personas, una tercera parte de la población del mundo, esta infectada con *Mycobacterium tuberculosis*. Este reservorio de personas infectadas resulta en 8 millones de nuevos casos de tuberculosis y 2.9 millones de muertes anualmente. La inmunosupresión por VIH se ha convertido en el más potente factor de riesgo en el desarrollo de tuberculosis y 3.1 millones de personas estas coinfectas con VIH y tuberculosis^{2,12}. En 1990, 4,6% de todas las muertes por tuberculosis fueron atribuidas a infección por VIH. Cerca del 90 % de las infecciones por VIH ha ocurrido en países en desarrollo, y la mayoría a ocurrido en el grupo de edad entre 15 y 49 años. En 1994 hubo 5.6 millones de personas infectadas con VIH y tuberculosis en el mundo.

La tuberculosis es una causa principal de morbilidad en países en desarrollo, donde ocurre el 95% de los casos. 80% de los casos compromete a personas en sus años reproductivos (15 a 59 años). La tabla 1 y 2 ilustra mejor la situación mundial de la tuberculosis.

Tabla 1. Notificaciones de casos y tasas de tuberculosis OMS 1989 a 1991

REGION OMS	CASOS	FRECUENCIA %	TASA POR 100.000
Africa	365.465	10	79.6
América	207.790	5	32.7
Mediterraneo Oriental	281.182	8	74.7
Europa	242.643	6	29.6
Asia Suroriental	1.874.950	49	146.2
Pacífico Occidental	826.507	22	54.5
Total	3.798.537	100	74.6

Tabla 2. Estimación de la incidencia y mortalidad global de tuberculosis en 1990

REGION	INCIDENCIA TUBERCULOSIS		MORTALIDAD POR TUBERCULOSIS	
	CASOS	TASA	MUERTES	TASA
Asia Suroriental	3.106.000	237	1.087.000	84
Pacífico Occidental**	1.839.000	136	644.000	78
Africa	992.000	191	393.000	76
Mediterraneo Oriental	641.000	165	249.000	64
Américas***	569.000	127	114.000	25
Europa Oriental	194.000	47	29.000	7
Países Industrializados=	196.000	23	14.000	2
Todas las Regiones	7.537.000	143	2.530.000	48

* tasas por 100.000

**No incluye Australia, Japon, Nueva Zelanda.

***No incluye Cánada y USA

=Europa occidental, Australia, Cánada, Japon,, Nueva Zelanda, USA

Un nuevo problema que esta emergiendo asociado a la tuberculosis es la multirresistencia a la droga y se consideran factores contribuyentes la epidemia del sida, el aumento de incidencia de la tuberculosis, especialmente en poblaciones con fácil acceso a los medicamentos antituberculosos, el deterioramiento de la salud pública y el inadecuado entrenamiento de los proveedores de salud en la epidemiología de la tuberculosis^{4,5}.

En Colombia cada año se reportan más de 10.000 nuevos casos y no menos de 1.000 muertes. Adicionalmente se calcula que entre la tercera y cuarta parte de la población se encuentra infectada¹³. De acuerdo al Ministerio de Salud en 1993 se diagnosticaron 11143 casos nuevos, en 1994, 8827 y en 1995, 9912, para una incidencia de 31.9, 24.8 y 37.4 por 100.000³.

El grupo de edad más comprometido es el de 60 y más años. En cuanto a la mortalidad, se ha observado una sensible disminución de la tasa, teniéndose para el último año reportado (1991) 3.71 muertes por 100.000 habitantes. Vale la pena destacar que durante los últimos diez años se ha disminuido la búsqueda de casos mediante las baciloscopias de esputo, pues de 127.000 se pasó a 202.000 personas examinadas por año, lo que no representa un aumento real de la pesquisa por enfermedad, debido a un mayor aumento de la población¹³.

1.2 ASPECTOS DE LA TUBERCULOSIS

El *M. tuberculosis* es el prototipo de micobacteria acidorresistente de crecimiento lento. Es un bacilo aerobio, inmóvil, que no forma esporas y tiene su reservorio en el ser humano. El tiempo de generación es de 15 a 20 horas. Aunque la tuberculosis es causada básicamente por dos tipos de micobacterias, *M. tuberculosis* y *M. bovis*, es también causada por otras micobacterias atípicas. Las micobacterias de importancia médica las podemos agrupar en el llamado complejo tuberculoso y el complejo MAIS. El primero lo conforman el *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. ulcerans*, *M. africanum*, que son fenotípica y genotípicamente similares, aunque ^{→ los 3 últimos} rara vez provocan enfermedad en el ser humano, la segunda la conforman el *M. avium*, *M. intracelulare* y *M. scrofulaceum* (MAIS) que dada la población creciente de sujetos con inmunodeficiencia se ha transformado en un problema médico.⁶

1.2.1 FACTORES DE RIESGO INDIVIDUAL

Los factores de riesgo que afectan la inmunidad celular incluyen adrenocorticosteroides y otros agentes inmunosupresivos por un periodo largo; enfermedades hematológicas y reticuloendoteliales que suprima la inmunidad celular, tales como la enfermedad de

Hodgkin, diabetes mellitus y silicosis. También se ha reportado la gastrectomía como factor de riesgo.^{7,8}

1.2.2 MECANISMOS DE RESISTENCIA CELULAR Y HUMORAL

La tuberculosis es el típico ejemplo donde se muestra los mecanismos de inmunidad celular²⁰. El producto final de la inmunidad celular es el macrófago activado o monocito, importante para la ingestión y eliminación del germen. El precursor de estas células, el promonocito, es estimulado para que se diferencie en monocito por factores tales como GM-CSF y M-CSF. Estos monocitos rápidamente dejan la médula y circulan en la sangre por 3 a 5 días antes de migrar a los tejidos. Factores tisulares específicos producen la transformación a macrófagos, los cuales persisten en el sitio por cerca de 3 meses. La activación (por ejemplo una aumentada capacidad para destruir microbios facultativos intracelulares) del macrófago depende de linfoquinas derivadas de los linfocitos T ayudadores luego de la estimulación antigénica: gama interferon, factor de necrosis tumoral y GM-CSF⁹. El M. tuberculosis puede eludir los mecanismos microbicidas del macrófago, presuntamente por factores de virulencia como sulfatidos (sulfatos glucolípidos de alto peso molecular), dinicolato de trehalosa y otros lípidos ácidos. Además se ha demostrado que el incremento de las concentraciones del adenosinmonofosfato cíclico (AMP) dentro de los fagosomas protege algunas micobacterias de ser digeridas. Algunas micobacterias evitan la digestión por bombeo

de iones amoniacos en el espacio vecino inmediato del microorganismo. Una vez que se desencadena la inmunidad celular, grupos de células T activadas y macrófagos forman granulomas que tabican *M. tuberculosis*. Los macrófagos activados producen enzimas y toxinas como peróxido de hidrógeno y radicales de oxígeno para matar al microorganismo que ingieren. Enzimas hidrolíticas, como fosfatasa ácida y lisozima, atacan la pared celular produciendo ácidos grasos libres que inhiben la proliferación de la micobacteria. Es probable que mecanismos oxidativos y no oxidativos participen en la muerte de la micobacteria¹¹.

A continuación se detallará como se desarrolla la inmunidad a la tuberculosis.

1.2.2.1 REACCION INICIAL DEL HUESPED

Poco después de la infección por *M. tuberculosis* puede haber una reacción inflamatoria ó exudativa dentro del pulmón, que se caracteriza por vasodilatación, edema, exudado fibrinoso y entrada de leucocitos, incluso células polimorfonucleares, linfocitos y monocitos . Puede haber varios tipos de reacciones una fibrinosa con un número pequeño de bacilos, otras con predominio de PMN con un número alto de bacilos, estos PMN atraídos por macrófagos alveolares se encuentran en mayor estado de activación pero aún no hay plena certeza que puedan eliminar eficazmente el *M. tuberculosis*.

1.2.2.2 DESARROLLO DE LA INMUNIDAD CELULAR

1.2.2.2.1 INMUNIDAD CELULAR EN COMPARACION CON HIPERSENSIBILIDAD TARDIA.

La inmunidad celular aparece cuando las células T son sensibilizadas después de identificar su antígeno específico. Posteriormente, son liberados mediadores que regulan la función de los macrófagos. Se considera que la inmunidad celular produce macrófagos activados capaces de contener o acabar con *M. tuberculosis*. La inmunidad celular y la hipersensibilidad tardía (DTH) son fenómenos estrechamente relacionados que se presentan en el huésped como resultado de activación específica de células T. La DTH es una reacción inmunitaria a la infección, pero no participa en la muerte o contención del microorganismo infeccioso, por ejemplo es causa de la cutirreacción positiva a tuberculina. Además se considera factor causal de muchos de los efectos deletéreos observados en tuberculosis, sobre todo si el antígeno está presente en cantidades excesivas. Se ha vinculado DTH en caseificación y cavitación

1.2.2.2.2 FUNCION DE LOS LINFOCITOS T

Cerca del 90% de células T periféricas tienen un receptor de célula T compuesto por una cadena α y otra β , en tanto que menos del 10% de las células T expresan un receptor compuesto por cadenas γ y δ . Las células T se subdividen en grupos que

expresan antígenos de designación de cúmulos (CD), CD4 auxiliar-inductor o CD8 citotóxico-supresor. Las células citotóxicas que expresan el antígeno CD4 usualmente tienen importante función en la lisis de macrófagos que contienen micobacterias. Las CD4+ identifican el antígeno en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II, en tanto que las células CD8+ identifican el antígeno relacionado con productos genéticos MHC clase I¹¹. En los modelos con ratones en un estudio cinético de la emergencia de células T que secretaban interferon gama en ratones infectados con *M. tuberculosis* virulento, células CD4+ y en menor extensión células CD8+, secretan interferon gama in vitro luego de la presentación de un filtrado de proteínas del bacilo. La emergencia de esta población de células coincidió con la represión inicial del crecimiento bacteriano y fue luego seguido, unas pocas semanas más tarde por la emergencia de una segunda población de CD4+ que tiene una fuerte actividad citolítica. Similarmente en dos estudios usando bacilo de Calmette Guerin (BCG), la secreción de IFN γ se correlaciona fuertemente con la inmunidad protectora.

En un estudio en humanos un cuadro ligeramente diferente ha emergido: La mayoría de los clones de clones de células T generados de los paciente con infección con *M. tuberculosis* tienden a producir un amplio especto de citoquinas, incluyendo IFN γ , factor de necrosis tumoral (TNF)- α , e interleukina IL-10 (correspondiente a las células Th0-like). En este estudio, sin embargo, los clones fueron expandidos usando un sonicado de micobacterias muertas, no pudiendo excluir completamente el efecto adyudante de tales células¹⁰.

En los modelos animales se ha encontrado una respuesta celular fuerte a proteínas secretadas por el *M. tuberculosis*. Es claro que múltiples partes de las proteínas secretadas por el bacilo son también fuertemente reconocidas por las células T de los humanos y puede haber un efecto protector en animales inmunizados.

Mientras los modelos murinos son primariamente dirigidos a la respuesta de la célula $\alpha\beta$ T, hay trabajos considerando el papel posible de las células T $\gamma\delta$ en la inmunidad contra tuberculosis. Se ha observado que las células T $\gamma\delta$ se acumulan en gran número en ratones infectados con *M. tuberculosis*. Un estudio evidenció que reconocían in vivo secuencias peptídicas de 16 aminoácidos en la proteína de choque al calor 60 (HSP). En las células T $\gamma\delta$ obtenidas de humanos parece que HSP 60 no es un objetivo primario de la inmunidad. Estas células responden intensamente a la infección por bacilos vivos si los antígenos son presentados. Se ha observado que el grado de acumulación expansión de las células T $\gamma\delta$ en lesiones infecciosas se relaciona directamente con el grado de protección. La células T $\gamma\delta$ es entonces una fuente profusa de citoquinas bajo tales condiciones y se ha demostrado que las células $\gamma\delta$.

Se han demostrado clones de células T CD8+ de ratones inmunizados contra *M. tuberculosis*. Estas células T provocarán lisis de macrófagos del huésped por influencia de proteínas micobacterianas, lo que indica que tal vez dichas células T CD8+ participen en la inmunidad contra micobacterias.

1.2.2.2.3 FUNCION DE LOS MACROFAGOS

El macrófago es una célula efectora en la inmunidad mediada por células y depende de la interacciones con linfocitos activados. El procesamiento de antígenos para presentación a las células T es una función importante de los macrófagos para que la inmunidad celular sea eficaz. Los antígenos bacterianos son fagocitados y procesados en el compartimiento endosómico del macrófago. Aunque las células T CD4+ son las que predominan en la inmunidad micobacteriana, pueden identificar el complejo y activarse, secretando linfoquinas que activan el macrófago.

Los antígenos bacterianos que entran en el compartimiento citoplasmático de los macrófagos pueden relacionarse con moléculas MHC clase I. Este complejo antigénico estimula entonces las células T CD8+ y es posible que las células T CD8+ activadas faciliten la liberación de bacterias atrapadas en los macrófagos que son incapaces de matar sus micobacterias intracelulares. La activación de monocitos depende de linfoquinas, pero se ignora cuáles son las requeridas específicamente. Se ha demostrado que el IFN γ , secretado de manera predominante por células T CD 4+ activa macrófagos, pero se considera que se requieren otras citoquinas solas o en combinación, para acentuar los efectos de IFN γ in vivo. Los factores estimulantes IL-4 e IL-6 de células B también participan en la activación de macrófagos. Otros activadores de macrófagos que no son linfoquinas pueden participar en la inmunidad contra micobacterias. Al parecer, el calcitrol, es el más eficaz activador de procesos antifímicos

en los monocitos humanos ya definidos, pero su función en la patología humana no es clara. Cuando la inflamación granulomatosa se encuentra activa, la enzima 1-hidrolasa dentro de los macrófagos convierte la forma inactiva circulante de vitamina D₃(25 OH colecalciferol) en calciferol, que activa macrófagos e incrementa la respuesta a IFN γ en macrófagos humanos.

La activación de macrófagos no sólo resulta en control de la infección sino también incluye la secreción de moléculas dañinas. El TNF α puede actuar en forma sinérgica con IFN γ en la activación de macrófagos para provocar la muerte de *M. tuberculosis*. Sin embargo, también es la causa de muchas de las manifestaciones sistémicas de la TBC. La fiebre, pérdida de peso y necrosis tisular son atribuibles a los efectos conocidos de TNF α . Si la reacción del huésped es muy vigorosa, la respuesta inmunitaria misma puede provocar la muerte del individuo.¹¹

Con respecto a las interacciones parasito-huesped, el glicolípido mayor del *M. tuberculosis*, lipoarabinomano (LAM), tiene una actividad inmunobiológica a nivel del macrófago. En el ratón, LAM induce secreción de TNF α por el macrófago y el grado de secreción puede influenciar la subsecuente sobrevivencia del bacilo. Esto es demostrado por un estudio que mostró que LAM de una cepa virulenta de *M. tuberculosis* caracterizado por un capping de manosa con abundantes cadenas de arabinosa, indujo pobremente la producción de TNF. En contraste la de una cepa virulenta en la cual las cadenas de arabinosa están desnudas, fue un potente inductor de TNF de macrófagos. Así parece ser que la cepa más virulenta de *M. tuberculosis* puede haber evolucionado

como una forma estructural biológicamente inerte de la LAM, para evitar así la secreción de citoquinas por parte del macrófago huésped. Estos datos han sido confirmados para demostrar que LAM de la cepa virulenta tiene la capacidad de evitar la activación de numerosos genes de respuesta temprana en macrófagos que pueden estar involucrados en las actividades antimicrobiales de la célula. En contraste a nivel humano los macrófagos parecen ser diferentes, ya que el fosfatidil-inositolmanosa (región core de LAM) parece ser el origen primario de la actividad biológica (Usando macrófagos de ratón esta molécula core es inerte).

1.2.2.3 INMUNIDAD HUMORAL

Las infecciones micobacterianas estimulan las respuestas humorales, pero al parecer las inmunoglobulinas tienen un papel muy modesto ó ninguno en la inmunidad de la tuberculosis. Al añadir un antisuero inmune específico a una suspensión de micobacterias justo antes de su exposición a macrófagos normales pueden incrementar el grado de fusión lisosómica con la membrana del fagosoma, pero esto no tiene efecto en la ulterior tasa de muerte intracelular. Sin embargo los anticuerpos específicos serían importantes en la respuesta de PMN a la infección micobacteriana. Se desconoce la función de PMN en tuberculosis, pero en experimentos se ha demostrado que esas células pueden disminuir el crecimiento de *M. tuberculosis* por procesos no oxidativos, sobre todo cuando hay suero autólogo presente. Se ignora si esto tiene importancia

general en la protección contra micobacterias. Las pruebas contra anticuerpos antituberculosos específicos han sido de poca utilidad clínica. Se está trabajando en la medición de las concentraciones de anticuerpos secretados por las micobacterias, en un esfuerzo para diferenciar esa población de pacientes.

Se encuentran complejos inmunes circulantes en el suero de individuos con tuberculosis activa. Estos complejos están compuestos por IgG, IgM e IgA, y contienen antígenos micobacterianos. Las crecientes concentraciones de complejos inmunitarios circulantes se correlaciona con mal pronóstico. Puede presentarse nefritis por complejos inmunitarios en individuos con tuberculosis, como consecuencia de los complejos inmunitarios circulantes^{7,11}

1.2.3 CLINICA DE LA TUBERCULOSIS

1.2.3.1 TUBERCULOSIS PULMONAR

En la infancia con frecuencia la tuberculosis es sintomática dado que hay tendencia a hacer linfadenitis regional y en los individuos más jóvenes puede progresar a diseminación linfohematológica con enfermedad meningea miliar. El foco inicial es más frecuente en las zonas bajas y medias del pulmón. Pero también puede ocurrir en los lóbulos superiores en los segmentos anteriores. Cuando sucede la conversión de la tuberculina, fiebre y astenia pueden presentarse por corto tiempo. Otras manifestaciones

raras que se pueden ver son eritema nodoso y queratoconjuntivitis flictenular. Durante los 3 a los 15 años la mayoría de los infectados el proceso se limita con curación, encapsulamiento y con frecuencia calcificaciones. En forma poco usual el foco neumónico inicial puede progresar con o sin calcificación y formación de cavidad.

La tuberculosis crónica empieza como un foco de neumonitis rodeando una colonia bacteriana en crecimiento en el ápice del lóbulo superior en el aspecto posterior. Otra forma de presentación es el ápice del lóbulo inferior. Esta lesión en individuos hiperreactivos llevará a caseificación y encapsulación o eventualmente puede drenarse entre el árbol bronquial, esto dá lugar a la cavidad que favorece la multiplicación bacilar a grandes títulos, 5 a 6 veces mayor que en las lesiones no cavitadas. La diseminación desde la cavidad inicial puede dar lugar a nuevos focos en el lóbulo inferior y porción anterior del lóbulo superior, que son usualmente no progresivos curando como tuberculo sólido y fibrosis, mientras que el ápice contralateral comprometido mediante este mecanismo si dá lugar a la formación de cavidad. La diseminación linfohematógica por erosión de un vaso es limitada, ya que por un fenómeno de hipersensibilidad se induce trombosis. Se piensa que la ubicación en ápices es debida al déficit en la producción de linfa y drenaje a este nivel. La ubicación apical es más común en adolescentes y adultos mientras que en los ancianos, similar a los niños, lo hace a nivel del lóbulo inferior como una neumonitis. Otras presentaciones en el anciano son en el lóbulo medio o segmento anterior del lóbulo superior, algunas veces asociado con derrame pleural con un compromiso mediastinal menor que el visto en los niños. Hay aspectos

interesantes en la tuberculosis, como lo es el hecho de que la infección previa no protege al paciente contra una nueva infección, aunque comparado con el paciente tuberculino negativo el riesgo es menor. Entre los 3 y los 15 años el proceso es no progresivo, curando en corto tiempo. Los mecanismos de curación son los mismos ya sea que ocurran espontáneamente o por efecto de la quimioterapia. Los focos caseosos rodeados por tejido fibroso, se inactivan pero pueden persistir bacilos viables que pueden reactivarse espontáneamente. Las cavidades abiertas nunca curaban en la era preantibiótica, con la terapia lo hacen y se reepitalizan con el riesgo que en el futuro sea asiento de germen como *Aspergillus* o micobacterias no tuberculosas.

Dos presentaciones atípicas que se pueden confundir con cáncer son la enfermedad en el lóbulo inferior en las personas ancianas y la enfermedad endobronquial. La primera ya descrita ocurre como una nueva infección de TBC en paciente anciano como una neumonitis no resuelta, mientras la segunda se presenta más usualmente por ruptura de un ganglio infectado en el árbol bronquial. Otra lesión que también puede ser confundida con cáncer son los tuberculomas, formados alrededor del residuo de la infección primaria o como encapsulamiento de una lesión caseosa en el lóbulo superior.

1.2.3.1.1 SINTOMAS

Inicialmente no hay síntomas pero luego que alcanza cierto tamaño se producen síntomas constitucionales como anorexia, fatiga, pérdida de peso, escalofrío, fiebre

vesperal, diaforesis nocturna. Los síntomas indican la presencia de una enfermedad avanzada usualmente. La tos y el esputo indican producción a partir de una cavidad e irritación bronquial, la hemoptisis usualmente leve, indica infección avanzada y se produce por erosión bronquial o desprendimiento parcial de una lesión caseosa. La hemoptisis masiva (aneurisma de Rasmussen) debida a la erosión de una arteria pulmonar por el avance de una cavidad era un evento terminal no infrecuente en la era pretratamiento. En la enfermedad inactiva la hemoptisis puede ser por sobreinfección con *aspergillus*.

El compromiso pleural adyacente a una cavidad se tiende a asociar con unión de las dos pleuras sin efusión (pleuresia seca). El derrame pleural usualmente ocurre temprano en el curso de la infección aunque puede tambien ser manifestación de una infección crónica establecida. Algunos pacientes consultan con manifestaciones altas por el contacto de la secreciones infectas como lo es el compromiso de ulceras en faringe, boca o lengua, disfonia, disagia, otitis media. Otras presentaciones incluyen síntomas gastrointestinales debidos a ulceración entérica, perforación, masas, dolor anal por la presencia de abscesos peri-rectales y fístulas.

1.2.3.1.2 EXAMEN FISICO

Es inespecifico y puede ser normal en presencia de una enfermedad extensa. La disminución del murmullo vesicular y la disminución del fremito puede indicar

engrosamiento pleural o fluido. Los estertores pueden ser apreciados luego de los y pueden persistir luego de la curación por la distorsión de los bronquiolos. Las grandes lesiones pueden producir signos de consolidación. Los sonidos producidos sobre cavidades se conocen como anóricos.

1.2.3.1.3 HALLAZGOS RADIOLOGICOS

Las opacidades o infiltrado nodular en lóbulo superior en áreas apicales o subapicales o segmento superior del lóbulo inferior es altamente sospechoso. Infiltrado bilateral en lóbulos superiores con opacidad especialmente con cavitación también son muy sospechosos. La cavitación en el segmento superior del lóbulo inferior puede ser difícil de apreciar por la sombra del corazón en la exposición PA y por la columna en la lateral. Los niveles hidroaéreos en las cavidades es más común en las cavidades del lóbulo inferior. La diseminación a partir de una cavidad aparece como infiltrados blandos adyacentes a la cavidad o en sitios más distantes de esta. Estas usualmente no progresan y curan como lesiones de bordes regulares.

Otros hallazgos útiles en la placa que pueden tener correlación con la histopatología son: Las lesiones productiva (granulomatosas) tienen a ser pequeñas y nodulares son de forma definida, indicando pocos organismos y una buena respuesta. Las lesiones exudativas (pneumónicas) tienden a ser blandas, bordes mal definidos y más inestables. La caseificación produce aumento de la densidad.

La tuberculosis del lóbulo inferior es bastante inespecífica radiográficamente p.e. neumonia parcialmente resuelta, masa, cavidades con nivel hidroaereo.

1.2.3.1.4 OTROS HALLAZGOS DE LABORATORIO

Anemia normocítica, normocromica en pacientes con enfermedad avanzada. En 40 pacientes con tuberculosis miliar los hallazgos hematológicos fueron en este orden: solo anemia 14 pacientes, anemia y leucopenia 74 pacientes, sin hallazgos hematológicos 22 solo leucopenia 4; en los pacientes con leucopenia se debe buscar otra causa diferente a la tuberculosis y en los pacientes con blastos en sangre periférica y médula se debe considerar el diagnóstico de leucemia¹⁶. Otros datos de los laboratorios son baja albúmina y elevación de globulinas. Leucocitos normales o discretamente elevados entre 10.000 y 15.000. Monocitosis en menos del 10% de los pacientes. Hematuria o piuria en el compromiso renal, hiponatremia por SIADH (TBC pulmonar o meningea) o por enfermedad de Addison. Hipercalcemia en algunos pacientes en las primeras semanas del tratamiento de la TBC pulmonar.

1.2.3.1.5 DIAGNOSTICO

El diagnóstico puede ser sospechado cuando la radiografía de torax muestra un patrón típico, pero en el paciente inmunosuprimido puede ser atípica o normal. Las

baciloscopias positivas son casi siempre conclusivas, usualmente tres son suficientes y se deben tomar temprano en la mañana. Cuando no es posible tomar la muestra de esta forma el aspirado gástrico es una buena opción y se debe tomar tomarse antes de levantarse y aun mejor antes de despertarse el paciente. Sin embargo no se debe olvidar la posibilidad de contaminación con bacterias saprofitas del agua y los alimentos. Mejor que esto es el esputo inducido con solución salina tibia aerolizada. Una PPD negativa aun con 250 UT no descarta una tuberculosis y aun la evidencia histológica de granuloma en formación con bacilos ácido alcohol resistentes es solo una fuerte evidencia presuntiva, ya que puede corresponder a una micobacteria atípica. El diagnostico definitivo requiere identificación del germen mediante cultivo.

La fibrobroncoscopia es una forma eficiente para obtener muestras a través de lavado y biopsia sin embargo se recomienda que sólo se envíe para cultivo de TBC cuando se sospeche fuertemente infección por este germen, pues se pueden aislar micobacterias diferentes a la tuberculosis no causantes de la enfermedad. Su utilidad mayor está para estudiar la tuberculosis del lóbulo inferior, en donde el número de bacterias es pequeño y el compromiso endobronquial es común. Igualmente es de utilidad para el diagnóstico a través de biopsia de la TBC miliar en la cual el diagnóstico es fuertemente sospechado a través del estudio del espécimen histológico.

El diagnóstico en ocasiones sólo se hace después de la autopsia, en un paciente usualmente anciano con otro proceso patológico al cual se atribuye su estado. Los

hallazgos son en un proceso pulmonar no resuelto y a nivel extrapulmonar como una TBC miliar.

Otro elemento auxiliar es el test de tuberculina o PPD, donde se propone en paciente infectados con VIH un valor mayor a 5 mm de induración y en los pacientes sin VIH mayor a 10 mm para ser considerado positivo. No se debe olvidar que la respuesta puede estar deprimida en estados de desnutrición, pacientes caquéticos, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin y quimioterapia citotóxica. En los pacientes con tuberculina negativa y sospecha clínica alta, los paneles de de anergia son de utilidad (Trichophyton, Candida , antígeno de paperas, etc)^{14,15}

También las técnicas de la biología molecular han sido aplicadas para el diagnóstico de las infecciones por micobacterias, entre ellas los análisis de los polimorfismos de longitud de los fragmentos de Restricción (RFLP) , el IS1081 que tiende a ser estable en las micobacterias y el IS6110 que es altamente variable y lo hace un buen marcador es los estudios epidemiológicos de TBC, por ejemplo detectar contactos de casos positivos o la determinar reinfecciones^{19,21}

1.2.3.2. TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

Se da a través de tres vías. La primera es la diseminación intracanalicular, en la cual las infecciones comprometen las mucosas a través del aparato respiratorio o tracto digestivo, responden bien a la terapia. La segunda es la diseminación linfohematológica

usualmente como infección primaria y menos comun a través de un foco antiguo. La tercera forma es diseminación contigua de un foco pulmonar a uno extrapulmonar.

1.2.3.2.1 TUBERCULOSIS MILIAR

La diseminación hematológica de la tuberculosis ocurre en diferentes circunstancias: primero, antes del desarrollo de respuesta de hipersensibilidad que en algunos pocos casos puede progresar al síndrome de TBC miliar. Segundo: focos de TBC crónica y órganos comprometidos que puede ser recurrente y prolongado dependiendo del estado inmune del paciente.

La forma más frecuente de TBC miliar se presenta en la infancia temprana asociada a meningitis, derrame pleural, peritonitis. Se asocia a condiciones subyacentes como cirrosis, alcoholismo, neoplasia y embarazo. La presentación puede ser muy sintomática y no hay que olvidar que el paciente, en especial el anciano puede sucumbir antes de presentarse los cambios radiológicos. Los cultivos de esputo y contenido gástrico son positivos en la mitad de las ocasiones, el método más eficiente es la biopsia, la cual se obtiene usualmente a nivel transbronquial.

La TBC a partir de focos crónicos, usualmente extrapulmonares y silentes, se puede manifestar como fiebre de origen desconocido y el diagnóstico usualmente es hecho en la autopsia.

1.2.3.2.2. TUBERCULOSIS EN EL SNC

La tuberculosis se manifiesta a nivel meningeo por la ruptura de un tubérculo en el espacio subaracnoideo. Se ubica más hacia la base del cerebro. Cuando es manifestación de una enfermedad miliar lo hace luego de varias semanas. En la medida que el proceso se cronifica puede semejar una masa fibrosa que envuelve nervios y arterias, lo cual puede dar lugar a isquemia o infarto. Las manifestaciones clínicas son varian, desde una cefalea pasando por cambios mentales hasta un cuadro de meningitis severa. El LCR será positivo en la primera muestra hasta un 37% y luego de cuatro muestras en un 87%. El TAC puede mostrar el compromiso basal, infarto cerebral, hidrocefalia o tuberculomas. La mortalidad es mayor por debajo de los 5 años y por encima de los 50 años.

1.2.3.2.3. TUBERCULOSIS PLEURAL

Se produce por gran diseminación de un foco primario a nivel subpleural antes del desarrollo de hipersensibilidad, luego de esta por la liberación de antígenos y exudación en la cavidad. El cuadro se puede autolimitar luego de varios meses. El líquido usualmente linfocitario, raramente produce tinciones positivas para bacilo ácido alcohol resistente, el cultivo es positivo en 25 a 35% de los casos. La biopsia pleural con aguja

muestra pleuritis granulomatosa en 75% de los casos. Con la biopsia a cielo abierto es diagnóstica hasta en un 100%.

1.2.3.2.4. PERICARDITIS TUBERCULOSA

Es producida por la ruptura de un nódulo adyacente en el saco pericárdico y menos frecuente por diseminación hematológica. El inicio puede ser sutil o abrupto. Usualmente no hay evidencia de compromiso por la enfermedad en otro lugar, por lo cual el examen de elección es la biopsia. Las tinciones son raramente positivas en el líquido pericárdico y los cultivos lo son en un 25 a 50% de los casos.

1.2.3.2.5. TUBERCULOSIS OSEA

Se puede presentar a nivel espinal y articular. En el primer caso inicia en la parte anterior del cuerpo vertebral y destruye el disco intervertebral. Dado que a este nivel está rodeado por ligamentos, estas colecciones pueden disecar y dar lugar a masas en zonas distantes, p.e. supraclavicular, por encima de la cresta iliaca posterior, etc.

A nivel articular es una combinación de osteomielitis y monoartritis en articulaciones que soportan peso como cadera y rodilla.

1.2.3.6. TUBERCULOSIS GENITOURINARIA

Inicia con focos en la corteza que en la mitad de los casos se asocia a enfermedad extrarenal usualmente inactiva. Cuando la infección alcanza la medula renal, progresa, dado que el ambiente hipertónico a este nivel aminora las defensas del huesped. Se presenta en adultos de mediana edad o mayores que no aparentan estar enfermos. La mayoría de los pacientes son tuberculino positivos. La enfermedad va a causar una serie de distorciones que se pueden valorar con la urografía excretora, que inicialmente son los de una pielonefritis pero que tardamente da lugar a cavidades en la papila, estrecheces ureterales, calcificación focal, hidronefrosis, autonefrectomía.

También se ve el compromiso genital que en el hombre se asocia en un 80% a un foco renal, se presenta como una masa escrotal que puede tener un crater de drenaje. Comúnmente se asocia a oligoespermia. En la mujer inicia con un foco por vía hematogena en el endocervix, desde el cual se extiende a la vecindad. Cuando compromete el cervix da lugar a una lesión ulcerada que se puede confundir con un carcinoma.

1.2.2.7. OTRAS LOCALIZACIONES

Como se aprecia casi toda la economía puede ser comprometida. Las secreciones bronquiales pueden dar lugar a compromiso en el tracto gastrointestinal desde la boca

hasta el ano. En cavidad oral se puede presentar como úlceras que no sanan, puede presentar infiltración, estrechez, fístulas en cualquier segmento del tubo digestivo dando manifestaciones de obstrucción, mala absorción según el nivel en que se encuentren. En ano se puede presentar como úlceras, abscesos o fístulas, usualmente en línea media posterior. En hígado y vía biliar, obstrucción, colangitis, hepatitis granulomatosa. Puede haber compromiso peritoneal por ruptura de un ganglio caseoso.

Otra presentación es el compromiso ganglionar que periféricamente se ubica usualmente a nivel de cuello y región supraclavicular en pacientes aparentemente sanos. La PPD es usualmente positiva, el diagnóstico se hace en la biopsia, la tinción es positiva en la mitad de los casos. El cultivo identificará si se trata de *M. tuberculosis* o una micobacteria atípica, frecuente en esta ubicación. Las adenopatías mediastinales son más usuales en los niños, usualmente unilateral.

La piel, la laringe, oído medio, las mamas⁴⁵ son sitios que también pueden ser comprometidos por la tuberculosis y que pueden prestarse a ser confundidos con otras patologías como neoplasia.

1.3. MYCOBACTERIAS ATÍPICAS

Se clasifican en cuatro grupos mayores: fotocromogena, escotocromogena, no cromogena y micobacterias de crecimiento rápido. Dado su lento crecimiento, la identificación definitiva puede tardar por los métodos convencionales. Se han preparado

derivados proteicos purificados de las diferentes cepas para las pruebas cutaneas p.e PPD-A de *M. avium*.

La infección por estos gérmenes es usualmente por aspiración o inoculación del organismo desde el reservorio natural, hay poca evidencia de la transmisión persona a persona y en general se considera que las micobacterias atípicas son menos virulentas que el *M. tuberculosis*, excepto en individuos con condiciones predisponentes. Antes de 1980 la infección por micobacterias atípicas era rara y se presentaba como linfadenitis cervical en niños por demás sanos¹⁷. El CDC reportó hasta un 35% de aislamientos de *M. atípicas* en casos de micobacterias potencialmente patógenas¹⁸.

El diagnóstico puede ser difícil, pues la micobacterias atípicas pueden colonizar la superficie corporal y las secreciones, además se pueden encontrar en el agua o el suelo. Por tal motivo se deberá tener en cuenta si el cuadro es compatible con los síndromes producidos por *M. atípicas*, excluir *M. tuberculosis* y hongos, tener en cuenta el tipo de germen aislado, su número y el lugar de aislamiento.

Describiré brevemente algunos síndromes causados por *M. atípicos*:

El *M. kansasii* usualmente encontrado en el agua, infecta preferentemente hombres en áreas urbanas, ciertas ocupaciones son de mayor riesgo como mineros, soplador de vidrio, pintores. Condiciones como EPOC y neumoconiosis también están asociadas. Puede afectar los pulmones produciendo un cuadro que semeja la TBC pulmonar, puede comprometer ganglios periféricos y piel.

El *M. marinum* produce lesiones usualmente superficiales en las extremidades. El *M. simiae* que se encuentra en monos produce cuadros difíciles de diferenciar de la tuberculosis pulmonar, característicamente es resistente a la mayoría de antibióticos. *M. escrofulaceum* coloniza fácilmente las secreciones respiratorias y es resistente a muchos agentes antifúngicos, causa frecuentemente adenopatías a nivel submaxilar de crecimiento lento. *M. Szulgai* produce cuadros similares a los de la TBC. El *M. Avium* y el *M. intracelular* son similares y se consideran conjuntamente. Se han aislado de agua, animales y comestibles. Produce un cuadro pulmonar poco sintomático en adultos cuyo curso es indolente. También produce linfadenitis y es resistente a muchos antibióticos. Se constituye en un problema para el paciente con sida produciendo cuadros pulmonares y gastrointestinales muy sintomáticos.

1.4 TUBERCULOSIS Y CANCER

1.4.1. PSICONEUROINMUNOLOGIA

Los estados de estrés o lesiones en el SNC pueden deprimir el sistema inmune en el paciente con cáncer. Se sabe por ejemplo, que la noradrenalina inhibe la activación del complemento y la lisis de células tumorales o infectadas por virus herpes simple mediana por macrófagos. Las lesiones en el núcleo preóptico/anterior del hipotálamo suprimen la citotoxicidad de las células NK. En ratones el daño del hemisferio cerebral

izquierdo suprime la función de las células T. La secreción de glucocorticoides influye en la producción de IL-1, IL-2, IL-6, interferón gama y el factor de necrosis tumoral. Los estados de depresión emocional están asociados con un aumento en el número de neutrófilos circulantes, disminución en células NK, linfocitos T y B, disminución de la actividad de las células NK y la respuesta a la estimulación con mitógenos.

El estrés activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales e incrementa los glucocorticoides circulantes y está asociado con la alteración de la función inmune y aumento de la susceptibilidad a infección y neoplasias. Hay muchos otros cambios en la función inmune no asociados a los niveles de glucocorticoides. Los péptidos opioides y catecolaminas, sujetos a la influencia hipotálamo-hipofisis, son también parte de la respuesta a las experiencias estresantes y ejercen efectos inmunomoduladores. El tipo de respuesta va a depender de la magnitud y duración del estímulo²²

1.4.2. ESTEROIDES Y TUBERCULOSIS

Los esteroides producen supresión de la respuesta inflamatoria aguda y crónica, alteraciones de la capacidad de respuesta inmunológica, sobre todo de hipersensibilidad tardía, que previamente era manifiesta, trastorno del mecanismo intracelular normal para disponer del material extraño ingerido por células fagocitarias. Los esteroides bloquean la adquisición y la expresión de inmunidad celular, ejemplificada por la respuesta de

hipersensibilidad tardía a la tuberculina, disminuyen el número de linfocitos y monocitos circulantes, bloqueando la sensibilización primaria de los linfocitos y disminuyendo la capacidad de respuesta de los monocitos a las sustancias quimiotácticas e inmovilizantes producidas por los linfocitos. Los esteroides disminuyen la formación de monocitos en la médula ósea, también se puede disminuir el número de células fagocíticas fijas. El aumento de neutrófilos observado con los esteroides se debe a una mayor liberación de la médula ósea y menor salida de la sangre. Son también efectos de los esteroides disminución de la síntesis de interferón, trastorno de la curación de heridas y supresión de la fiebre. Las complicaciones por infecciones van a depender de la duración del tratamiento con esteroides²³. La terapia de días alternos con prednisona disminuye las complicaciones infecciosas²⁶.

Las especies animales se pueden dividir en glucocorticoide sensible y resistente dependiendo de la facilidad en producir depleción linfocítica. El hombre es considerado resistente. La linfopenia descrita en los órganos linfoides periféricos no es fácil de alcanzar y no siempre ocurre. En el hombre no hay datos conclusivos de que los esteroides puedan inhibir la producción de anticuerpos circulantes. El cerdo de guinea, considerado también como glucocorticoide resistente, suprime la respuesta a la tuberculina cuando recibe 5 a 10 mg de acetato de cortisona por 30 días. En humanos se requiere 13.6 días para hacerse tuberculino negativo recibiendo 40 mg día de prednisona²⁴.

Las células linfoides muestran respuesta diferente a los esteroides; hay una destrucción selectiva de las células en la corteza del timo, esto en especies esteroide sensibles²⁵. En el hombre los linfocitos leucémicos son más sensibles a los efectos tóxicos de los esteroides que los linfocitos normales²⁴. Altos niveles de cortisol reducen la respuesta primaria a células extrañas mientras que tiene poco efecto en la respuesta a un segundo reto²⁴

En los pacientes inmunosuprimidos se hace más énfasis en el riesgo de infección por *Pneumocistis carinii* que por tuberculosis. Posiblemente porque las grandes series que revisaron el tema de pacientes recibiendo corticosteroides no encontraron tuberculosis entre ellos. Sin embargo es de mencionar que la mayoría de los pacientes estudiados eran asmáticos y recibían en promedio prednisona 10 mg día. Las otras revisiones que han abordado el tema concluyen que el riesgo es menor pero que se deben vigilar los pacientes que los reciban por largo tiempo.. En el trabajo de Millar³² se describen 11 casos de tuberculosis en pacientes recibiendo terapia inmunosupresiva, en todos el diagnóstico fue demorado porque los síntomas estaban disminuidos por la terapia con esteroides, la tos, el esputo, la disnea y la pérdida de peso fueron comunes. El diagnóstico se hizo por radiología y bacteriología. Solo uno tenía placa normal. 5 pacientes tenían Rx normal antes del tratamiento. En el análisis final se destaca la relación entre la severidad de la tuberculosis y las altas dosis de drogas inmunosupresivas al momento del diagnóstico. El riesgo es mayor para pacientes

recibiendo dosis mayores a 10 mg día, particularmente en asociación con otros agentes inmunosupresores.

En nuestro medio el Dr. Latorre del Hospital San Juan de Dios, informó 11 casos de tuberculosis en pacientes que recibían esteroides. Se destacan 3 pacientes con enfermedad de Hodgkin. De los 11 pacientes 6 fallecieron antes de 1 mes, dos no tenían cambios radiológicos, 3 no presentaban síntomas de compromiso pulmonar y en los restantes eran reducidas las manifestaciones clínicas. Nueve murieron y de estos 4 fué por causa directa de la tuberculosis ⁴⁴.

1.4.3. LEUCEMIA Y TUBERCULOSIS

En el estudio de Dupuy²⁷ en 146 pacientes con diferentes tipos de leucemia aguda, se valoró la respuesta inmune humoral y celular. En el grupo de hipersensibilidad tardía antes del tratamiento 48 de 50 respondieron por lo menos a un antígeno, los que no lo hicieron no mostraron curso clínico diferente. El porcentaje de pacientes con leucemia que mostraron respuesta positiva por test fue 53%, comparado con 69% del grupo control, (P menor a 0.01). La diferencia más significativa fue con el PPD, con el que el 33% de los pacientes con leucemia reaccionó, contra 79% en el grupo control. Cabe anotar que el diámetro del eritema fue menor en los pacientes con leucemia. El grupo que mostró más baja reactividad fueron los pacientes con LLA. La respuesta de

hipersensibilidad tardía (HST) no se modificó por el recuento de blancos. Esta baja reactividad no tiene explicación pues la fagocitosis y la respuesta inflamatoria ha sido encontrada normal en los pacientes con leucemia que se ha explicado por el déficit de células efectoras por el compromiso medular. La otra posibilidad es que el carcinógeno este además, inmunosuprimiendo la respuesta. Durante el tratamiento de inducción probaron 4 antígenos en 32 pacientes, 3 de los cuales fueron anérgicos. El diámetro del eritema fué menor que en el grupo anterior, pero en general se mantuvo el mismo porcentaje de respuesta. La HST se abolió en los periodos de aplasia inducida por quimioterapia y se recuperó al nivel previo durante el periodo de remisión completa²⁷

Diversos trabajos realizados en el pasado han mostrado que la incidencia de tuberculosis no es mayor en los pacientes con leucemia que en la población general. Incluso en un trabajo en 1903 en una revisión de los reportes de necropsias de los cuatro mayores hospitales de Londres, en 7200 reportes se encontraron 877 casos de tuberculosis, 41 casos de leucemia, de estos uno tenía concomitantemente tuberculosis. En 1958 Lowther revisó 27.104 informes de necropsias encontrando tuberculosis en 6.5% de ellos. Se encontraron 285 casos de leucemia y en ellos 5.6% presentaban concomitantemente tuberculosis²⁸. Igualmente Abbatt²⁹ estudiando 691 pacientes con leucemia concluyó que la asociación de tuberculosis pulmonar y leucemia es coincidental.

El tratamiento inmunosupresor puede predisponer a infecciones oportunistas y es así como en los pacientes con leucemia linfocítica aguda, la radioterapia craneoespinal altera

la capacidad bactericida de los macrófagos sin alterar la fagocitosis durante dos a cuatro semanas. Esto no se presenta en pacientes recibiendo radioterapia holoencefálica y metotrexate intratecal³⁰.

La combinación de prednisona, vincristina, asparaginasa y methotrexate pueden producir disminución de la opsonización, inadecuada aglutinación, lisis de bacterias y deficiente neutralización de toxinas bacterianas⁴⁶.

1.4.4. TUBERCULOSIS Y LINFOMA

Varios estudios han mostrado que los pacientes con enfermedad de Hodgkin (EH) tienen alteración en la respuesta de hipersensibilidad tardía, demora en el rechazo a homoinjertos de piel, función linfocítica defectuosa, anomalía en la formación de rosetas y en la proliferación linfocítica inducida por mitógenos. Young³¹ estudio 103 pacientes con EH, en 13.5 % no hubo respuesta a ninguna prueba de hipersensibilidad tardía, la incidencia de anergia aumento con el estado, no se presentó en el estado I y en el estado IV 26.6% eran anérgicos. La reactividad de las pruebas de hipersensibilidad se relacionan con la ausencia de síntomas y con el tipo histológico, es mayor en pacientes con esclerosis nodular y patrones predominantemente linfocíticos y en pacientes con mayores recuentos de linfocitos periféricos. Los pacientes curados de EH pueden persistir con anomalías de la inmunidad celular, no se observa anergia, pero

el porcentaje de formación de rosetas en sangre periférica es menor comparado con los controles, igualmente la respuesta proliferativa de las células T a la fitohemaglutinina y concanavalina está disminuida³¹

1.4.5 TUBERCULOSIS Y TUMORES SOLIDOS

La inmunidad celular está alterada en neoplasias sólidas, localizadas ó avanzadas que no comprometen directamente el sistema inmune. Esto se puede demostrar a través de la reacción con dinitroclorobenceno (DNCB). Este es un hapteno que reacciona con la piel sensible de pacientes inmunocompetentes formando un complejo hapteno-proteína. Los pacientes con neoplasias controladas pueden ser sensibilizados con DNCB, mientras que los que no están controlados no son sensibilizados. Esta prueba se puede usar como factor pronóstico en cirugía oncológica, pues 72% de los pacientes con neoplasias localizadas y que son sensibles a la prueba permanecen libres de enfermedad por lo menos seis meses después de la cirugía. Por el contrario, los que son anérgicos tienen un pronostico poco favorable. Esta correlación es más evidente con carcinomas escamo-celulares de cervix, boca, faringe, laringe.

Las grandes masas de sarcómas óseos y de tejidos blandos, son otro ejemplo de como la inmunidad puede comprometerse y retornar a la normalidad después que han sido resecados ⁴³.

1.4.6 TUBERCULOSIS EN OTROS PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS

La revisión del hospital Pitié-Salpêtrier entre 1978 y 1981, encontró 870 casos de tuberculosis, dentro de estos 30 estaban inmunocomprometidos por las siguientes causas: 11 cánceres viscerales (4 pulmón, 5 laringe, 2 digestivos) y 7 neoplasias hematológicas. Se observa que 48% de los afectados tienen cáncer, 6 trasplante renal, 6 enfermedades misceláneas (poliarteritis nodosa, LES, Enfermedad de Cushing). De los 11 pacientes con neoplasia visceral 5 fueron tratados con quimioterapia, 3 sólo con radioterapia, 1 con cirugía solamente, 1 con cirugía y radioterapia y 1 con corticoterapia. De los 7 pacientes con neoplasias hematológicas, 2 fueron tratados con corticoterapia y quimioterapia y 5 con sólo quimioterapia. El síntoma más común fue fiebre. 24 tuvieron compromiso torácico (18 pulmonar y 6 pleural), 2 enfermedad extratorácica y 4 mixta. En este trabajo se hace un aporte notable y es que se muestra que la tuberculosis que ocurre en los pacientes inmunocomprometidos responde bien al tratamiento estándar, que si no se aplica puede llevar rápidamente a un desenlace fatal. Además muestra que el tratamiento para la enfermedad subyacente no se debe modificar³³.

Como mostró el anterior estudio, la fiebre puede ser el síntoma más prominente y en ocasiones el único. Böttiger³⁴, revisando los registros de patología en el Instituto Karolinska, en donde realizan cerca de 900 necropsias al año, en un período de 6 meses reportó 5 casos de fiebre de origen desconocido donde se demostró que eran

producidos por tuberculosis. Los 5 casos fueron tuberculosis miliar con rayos X negativos. Tres de estos pacientes recibían esteroides.

En el paciente inmunosuprimido con fiebre, el enfoque inicial debe tener en cuenta el diagnóstico de base o el tratamiento recibido, por ejemplo nos orientaría para tuberculosis la leucemia de células peludas en donde está deprimida la inmunidad celular, la función de los monocitos y hay leucopenia (monocitos y neutrófilos) así como el tratamiento con esteroides³⁴

La epidemia del sida ha despertado el interés por la tuberculosis a nivel mundial. En el África sub-Sahariana, las tasas de infección por VIH en pacientes con tuberculosis varían de 20 a 67%. En Estados Unidos la seroprevalencia promedio de VIH en clínicas de tuberculosis fue de 3.4 (límites de 0 a 46.3%). El macrófago infectado por el virus tiene una función anormal además no recibe los estímulos de las células CD4+ también infectadas por el VIH. El riesgo de contagio para este paciente es alto, 37% de los pacientes infectados por VIH que estén en contacto con pacientes con tuberculosis, desarrollarán la enfermedad en 5 meses. El riesgo de reactivación de la tuberculosis en pacientes infectados por VIH que previamente sufrieron infección por M. tuberculosis es de 8 a 10% al año. El panorama se ha complicado por el surgimiento de bacilos multirresistentes, 96% de los pacientes infectados por este tipo de germen también son VIH positivo, lo que causó una tasa de mortalidad del 80%, con un promedio de vida de 4 a 16 semanas. En cuanto a las pruebas diagnósticas, el 64% de los pacientes infectados por VIH y TBC con un recuento de CD4+ de más de 100/mm³ reaccionaron a 5 TU de

PPD con más de 5 mm de induración . Hay una frecuencia alta de TBC extrapulmonar, 62% de los pacientes por CD4+ por debajo de 100 tenían esta presentación. Los cambios radiológicos estarán de acuerdo con el recuento de CD4+. Con recuentos de más de 200cel/ mm³ la cavitación y el derrame pleural son más comunes, con recuentos menores a 100 cel/ mm³ son más comunes la adenopatía hiliar y patrón miliar. Los frotis de esputo son positivos entre el 31 y 82% de los casos, la broncoscopia dá un diagnóstico presuntivo de TBC entre 34 y 48% de los casos. La biopsia transbronquial puede ser el método exclusivo de diagnóstico en un 10 al 23% de los pacientes¹².

1.4.7 MICOBACTERIAS Y CANCER

Realmente no son muchos los trabajos tratando este tópico. Se mencionará los trabajos de dos instituciones oncológicas conocidas, el del MD Anderson y el del Memorial Sloan Kettering Cancer Center. En el primero el Dr. Ronald Feld revisó los registros de 5 años, en el período anterior al SIDA, los años 1968 a 1973, encontrando 59 pacientes con ambas patologías. La incidencia en esta institución fué 65 por 100.000, en la población general 21 a 29 por 100.000 y para el grupo de 45 a 65 años, en el cual se encontraban la mayoría de los pacientes, fué de 45 por 100.000. En 15 pacientes el diagnóstico fue concomitante y en 34 posterior al diagnóstico de neoplasia. 29 infecciones fueron causadas por M. tuberculosis y en 30 por micobacterias atípicas principalmente M. Kansaii y M. fortuitum. El 86% de las infecciones fueron a nivel pulmonar. Las

neoplasias más comunes fueron: carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma de pulmón, linfoma, leucemia y carcinoma escamocelular de cervix. De los pacientes con M. tuberculosis, a 5 se les diagnosticó la infección durante períodos de neutropenia febril, y a 5 pacientes mientras recibían quimioterapia. La tuberculina se practicó a 12 pacientes del grupo con M. tuberculosis, de los cuales el 67% reaccionó. En este estudio se destacan los siguientes hallazgos: La tuberculosis fue 3 veces mayor que en la población general y las infecciones por micobacterias atípicas 5 veces mayor. En este estudio la mayoría de infecciones fueron en pacientes con tumores sólidos³⁵. En el segundo centro, el Dr. Kaplan revisó 201 historias de pacientes que desarrollaron TBC activa complicando enfermedades neoplásicas entre 1950 y 1971. Las patologías más frecuentemente asociadas fueron en su orden: Ca de pulmón, Ca de cabeza y cuello, Ca de seno y enfermedad de Hodgkin. Al tener en cuenta la prevalencia de acuerdo a las neoplasias más frecuentes, el orden fue Ca de pulmón, E. de Hodgkin, linfosarcoma, LSA (LNH de célula pequeña no clivada) y linfoma de células reticulares, RCS, (EH de depleción linfocítica). En relación al tratamiento antineoplásico, se presentaron antes de este en Ca de cabeza y cuello y en Ca de pulmón. Hay evidencia que las cicatrices pulmonares de diferentes etiologías pueden jugar un rol en la génesis de algunas neoplasias pulmonares y/o la neoplasia puede activar TBC existentes, y aumentar la susceptibilidad luego del tratamiento en Ca de seno, ovario, EH, LSA y RCS. Las que se presentaron antes del tratamiento estaban localizadas mientras que

las que se diagnosticaron después estaban diseminadas. Entre mayor tratamiento inmunosupresivo, más severa la infección ³⁶.

Un trabajo que pone de relieve el efecto de la quimioterapia y los esteroides fue el realizado en el Hospital Universitario de Kyushu³⁷. En este centro, se revisaron 304 reportes de necropsias e historias clínicas de los pacientes con Ca pulmonar quienes fallecieron entre 1976 y 1990 buscando las infecciones pulmonares terminales en estos pacientes. Los pacientes se dividieron en 3 grupos, primero los que recibieron tratamiento antineoplásico sin esteroides, segundo los que recibieron ambos tratamientos y tercero los que recibieron solamente corticosteroides. El análisis mostró que las infecciones terminales por micobacterias fueron mayores en el grupo 2 y 3; y significativamente mayor en el último. Se presentaron 6 casos en el grupo 2, de los cuales uno fue fatal y cuatro en el grupo 3, en donde todos fueron fatales. Varios pacientes recibieron corticosteroides por períodos menores a un mes. La presentación clínica en los cinco casos fatales fué de cambios radiológicos en la placa y fiebre. La infección se desarrolló en un periodo menor de 18 meses después de iniciada la quimioterapia y en los casos fatales entre 2 semanas y un mes. Cuatro de los casos fatales se consideraron como reactivación de TBC porque tenían cicatrices en la radiografía o PPD positiva³⁷.

En un trabajo comparando la tuberculosis del adulto joven y del anciano (edades promedio 41.2 años y 75 años respectivamente), en el Hospital General de Vancouver,

los cánceres diferentes del pulmonar, fueron el único factor de riesgo significativo en el grupo de los ancianos que los diferenciaba del otro grupo, (probabilidad 3.98, intervalo de confianza 1.49-10.65). Los adultos jóvenes manifestaban con más frecuencia hemoptisis, fiebre, tos y tenían una respuesta positiva a la PPD; el porcentaje para esta última fue 86.2% vs 67.6 ($p=0.03$). En cuanto los hallazgos radiológicos, el patrón milliar fue más común en el paciente anciano³⁹.

Hay otra asociación entre tuberculosis y cáncer que vale la pena mencionar y es el seguimiento de 1742 mujeres con tuberculosis tratadas en Massachusetts entre 1930 y 1956. A 1044 se le practicaron en promedio 101 veces fluoroscopias durante la terapia de colapso. En este grupo se observaron 55 cánceres de seno contra 35.8 esperados. El exceso de riesgo para cáncer no apareció sino hasta 15 años después de la exposición inicial y estuvo presente hasta el final de los cincuenta años de observación, el riesgo parece disminuir como aumenta la edad de exposición. La dosis de radiación promedio sobre el seno fue de 96 rad y hubo una relación lineal entre la dosis y el riesgo de Ca de seno hasta los 400 rads³⁸.

1.4.8 CANCER Y TUBERCULOSIS, UNA APROXIMACION TERAPEUTICA

Una aproximación terapéutica entre tuberculosis y cáncer fue publicada en The Lancet en 1995⁴⁰, en ella el Dr. Grange explica como la micobacteria puede producir dos tipos

de respuesta inmune: una protectora que se basa en el reconocimiento y lisis de células cargadas de bacilos expresando proteínas del choque térmico y la otra que suprime este reconocimiento y en su lugar lleva a una necrosis indiscriminada de los tejidos que contienen las bacterias. El tipo de respuesta depende del linfocito T helper predominante que es determinado por el contacto previo con micobacterias. La vacunación con BCG produce cualquiera de las dos respuestas. Hay trabajos que han mostrado que la vacunación infantil con BCG produce algún grado de protección contra leucemia y otros cánceres infantiles.^{41,42} En contraposición a la vacunación en adultos jóvenes ofrece poca protección contra la TBC y pareciera producir un ligero incremento en la frecuencia de cáncer.

La inmunidad protectora contra *M. tuberculosis* es mediada por la respuesta Th1, en la cual el factor de necrosis tumoral alfa actúa como un factor adicional para la activación de los macrófagos, pero si llega a haber una respuesta Th1 y Th2, el tejido inflamado llega a ser extremadamente sensible al FNT-alfa y se liberan citoquinas que causan necrosis que primero comprometen la microvasculatura y posteriormente todo el tejido. Los pacientes con tuberculosis progresiva parecen tener un componente Th2 en su respuesta, pues sus células periféricas expresan el gen de la IL-4 y tienen anticuerpos IgE. La variación en la eficacia de la vacunación con BCG puede ser atribuida como reto del sistema inmune con micobacterias ambientales, llevando a una respuesta Th1 o una mezcla Th1/Th2.

El Complejo Mayor de Histocompatibilidad juega un papel muy importante en la respuesta contra micobacterias. Se sabe que el DR3 se asocia con una respuesta fuerte a los antígenos de las micobacterias. Este marcador no está asociado a la LLA en la infancia, pero sí a la leucemia de los adultos.

Los autores sugieren que usando micobacterias diferentes a las de la BCG, como por ejemplo el *Micobacterium vaccae* es posible suprimir la necrosis indiscriminada y mejorar la destrucción regulada y selectiva de las células tumorales por Th-1.

2. JUSTIFICACION

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. OBJETIVOS

3.1. GENERAL

Determinar la asociación de tuberculosis complicando cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología durante los años 1991 a 1995.

3.2. ESPECIFICOS

3.2.1 Identificar la asociación entre el esquema antineoplásico y la tuberculosis

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

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

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

3.2.5 Determinar en que grupo de edad, sexo, es más frecuente la tuberculosis.

3.2.6 Establecer si la aparición de tuberculosis se encuentra relacionada con la sobrevida del paciente con neoplasia

4. HIPOTESIS

4.1 La tuberculosis es más frecuente en pacientes que tienen compromiso de la inmunidad como en las neoplasias linfoproliferativas, pulmonares y en los que se administran esteroides.

4.2 Los pacientes con cáncer pulmonar, cabeza y cuello desarrollan tuberculosis más temprano en el curso de la enfermedad que los pacientes con enfermedades linfoproliferativas, cancer de seno y tumores ginecológicos quienes desarrollan la tuberculosis después del tratamiento antineoplásico.

5. DISEÑO METODOLOGICO

Se trata de un estudio de casos y controles, por lo cual se hace inicialmente una descripción de la tuberculosis en los pacientes con cáncer y posteriormente se compara con un grupo de controles con cáncer pero sin tuberculosis.

Como en el Instituto Nacional de Cancerología no se lleva un registro que agrupe las patologías benignas fué necesario revisar los libros del departamento de Neumología, Patología y Laboratorio Clínico, buscando los diagnósticos sugestivos de tuberculosis que se comprobaron con la revisión de las historias clínicas correspondientes.

Se define como caso el paciente con algún tipo de neoplasia a quien en forma concomitante se le diagnostique tuberculosis activa, y como control al paciente con el mismo diagnóstico oncológico que el caso pero sin tuberculosis.

5.1. CRITERIOS DE INCLUSION DEL CASO

- 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 estén 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.

5.2. CRITERIOS DE EXCLUSION

- **Paciente sin neoplasia o tuberculosis comprobada por los métodos anteriores.**

5.3. METODOS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS

El soporte bibliográfico se obtuvo a partir de los sistemas Oncodisc, Sibra y Lilacs. Se revisaron los registros del laboratorio clínico, patología, neumología entre los años 1991 y 1995 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 ilustrado en la tabla No. 2. Luego de obtenidos los casos se revisaron los estudios radiológicos y se hizo seguimiento de los pacientes remitidos al programa de tuberculosis del Hospital San Juan de Dios. Los controles fueron los pacientes con el mismo diagnóstico oncológico cuyo número de historia clínica fuera el inmediatamente anterior al del caso. Información obtenida del registro de historias clínicas en el departamento de estadística. El seguimiento de los casos y controles se hizo a través de llamadas telefónicas con la colaboración del departamento de Trabajo Social.

El formato de recolección de datos (Tabla 2) consta de las siguientes casillas:

- HC: Historia Clínica
- Edad: Edad del paciente
- Organo TBC: órgano comprometido por tuberculosis,
- T Dx TBC: tiempo de diagnóstico de la tuberculosis en relación con el tratamiento antineoplásico.
- TTO QMT: Protocolo de quimioterapia recibido.
- TTO GC: Dosis de glucocorticoides recibido
- TTO RTP: tratamiento con radioterapia
- Clínica: Síntomas de presentación
- Rx: Presentación radiológica
- Seguimiento

5.4. PLAN Y TABULACION DE DATOS

En el departamento de estadística se hizo el análisis primero agrupando y posteriormente asignando códigos a las diferentes variables con lo cual se realizó la tabla de datos en el sistema Dbase, posteriormente el análisis se realizó con el programa Epi-info y el de tablas de sobrevivencia con el programa Epistat.

6. VARIABLES

- **Edad:** Edad del paciente en números ordinales
- **Sexo:** Masculino o Femenino
- **Antecedentes:** Tabaquismo, tuberculosis, compromiso de la función inmune (enfermedad linfoproliferativa, artritis reumatoidea, diabetes mellitus, quimioterapia).
- **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 y paragangliomas ✓

Pulmón: Tumor de células pequeñas y no pequeñas.

Genitourinario: Riñón ureter, 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.

Tumores benignos: Histiocitosis X, 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.

- **Organo 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,**
- **Tratamiento con corticosteroides:** indica la dosis total recibida
- **Tratamiento con radioterapia:** recibió si ó no
- **Tratamiento quirúrgico:** si ó no
- **Presentación clínica:** Síntomas de presentación de la tuberculosis: Tos, fiebre, hemoptisis, disnea, adenopatias.

- **Presentación radiológica:**

Cavitación y otro hallazgo parenquimatoso

Cambios a nivel apical o biapical

Infiltrados multilobares

Derame 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 a través del seguimiento telefónico.
- **Seguimiento:** vivo, muerto ó perdido

7. RESULTADOS

Luego de revisar los registros del Laboratorio Clínico, Patología y Neumología entre los años 1991 a 1995, se encontraron 222 impresiones diagnósticos de tuberculosis ó enfermedad granulomatosa crónica y posterior a la revisión de las historias clínicas, 33 casos de neoplasia concomitante con tuberculosis, 67 casos con solo tuberculosis, las demás historias correspondían a reacción granulomatosa a cuerpo extraño, micosis, leishmania ó simple inflamación granulomatosa sin etiología aparente. Dentro de este último grupo llamó la atención la presencia de varias mastitis granulomatosas.

7.1 DISTRIBUCION POR EDAD, SEXO Y ANTECEDENTES

El grupo de casos se compone de 15 hombres (45%) y 18 mujeres (55%) y el grupo control de 14 hombres (42%) y 19 mujeres (58%). El promedio de edad en el grupo de casos fué de 51.5 y el del grupo control 51.4, observandose que no hay diferencias significativas por sexo ($P= 0.804$), ni entre los promedios de edad de los dos grupos ($P= 0.9776$). En el grupo de casos la edad mínima fué de 22 años, la máxima de 85 años, la mediana de 53 años y la moda de 38 años (Tabla No. 3).

Con relación a los antecedentes, cinco de los pacientes del grupo de casos tenía como antecedente tuberculosis en algún momento de su vida, mientras que en el grupo control

ninguno tenía antecedente de tuberculosis ($p=0.027$). Ocho de los pacientes del grupo de casos tenían antecedentes que se pueden considerar de riesgo (2 diabetes mellitus, 1 linfoma linfocítico tratado con ciclofosfamida, vinblastina, procarbazona y prednisona 26 años antes, 1 Contacto con enfermo con tuberculosis, 1 farmacodependencia, 1 reclusión carcelaria, 1 Artritis reumatoidea en tratamiento con Methotrexate y prednisona y tenía SIDA). Por el contrario, en el grupo control solamente un paciente tenía como antecedente diabetes mellitus. La probabilidad obtenida al comparar las proporciones de pacientes con antecedentes en los dos grupos fué $P=0.013$. El porcentaje de tabaquismo, 27.3 % , fué igual para ambos grupos (Tabla No. 4).

Tabla No. 3. Distribución por sexo y edad en los grupos de casos y controles

VARIABLE		CASOS	CONTROLES	P
SEXO	MASCULINO	15	14	0.804 ⁽¹⁾
	FEMENINO	18	19	
EDAD	PROMEDIO	51.48	51.36	0.978 ⁽²⁾

⁽¹⁾ Valor P asociado al chi-cuadrado 0.08 ; gl = 1

⁽²⁾ Valor P asociado a T-student

Tabla No. 4 Agrupación por Antecedentes

ANTECEDENTES		CASOS	CONTROLES	P
TABAQUISMO	SI	9	9	1.0 ⁽¹⁾
	NO	24	24	
TUBERCULOSIS	SI	5	0	0.027 ⁽²⁾
	NO	28	33	
RIESGO	SI	8	1	0.013 ⁽²⁾
	NO	25	32	
OTROS	SI	9	2	0.021 ⁽¹⁾
	NO	24	31	

⁽¹⁾ Valor P asociado al chi-cuadrado no corregido ; gl = 1

⁽²⁾ Valor P asociado al test exacto de Fisher ; gl = 1 ; 1 cola

7.2 DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES SEGUN EL TIPO DE NEOPLASIA, EL ESTADO Y EL TRATAMIENTO RECIBIDO

La agrupación de los tipos de neoplasias encontradas en el grupo de casos y que dado el tipo de estudio se hace extensiva al grupo de controles es la siguiente:

- Cabeza y cuello 2 Ca de laringe
- Pulmón 3 Ca pulmón de célula no pequeña
- Genitourinario 3 Ca de testículo
 4 Ca de cérvix
 2 Ca de endometrio
- Hematológico 3 Enfermedad de Hodgkin
 1 Linfoma no Hodgkin
 1 Leucemia linfoide aguda
- Piel 3 Ca piel (escamocelular y basocelular)
 3 Melanoma
- Seno 2 Ca de seno
- Otros 1 Ca papilar de tiroides
 1 Sarcoma de tejidos blandos
 1 Ca de primario desconocido
- Benignos 1 Fibroma

1 Quemodectoma

1 Histiocitosis X

La proporción de neoplasias malignas sólidas y hematológicas fue de 5 a 1. En la tabla No. 5 se presenta la distribución global según el tipo de neoplasia

Tabla 5. Distribución según el tipo de neoplasia

NEOPLASIA	CASOS Y CONTROLES
CABEZA Y CUELLO	2 (6%)
PULMON	3 (9%)
GENITO URINARIO	9 (27%)
LINFOMAS	5 (15%)
BENIGNOS	3 (9%)
SENO	2 (6%)
PIEL	6 (18%)
OTROS	3 (9%)
TOTAL	33 (100%)

Para analizar el estado de la neoplasia se clasificaron los pacientes en dos grandes grupos: Temprano que incluye los estados in situ, I y II y Avanzado que incluye los estados III y IV. En estado temprano se encontraron 16 pacientes en el grupo de casos y 13 en el grupo control, en estado avanzado se encontraron 13 y 16 respectivamente (Tabla No. 6). Al realizar la comparación entre los dos grupos, no se encontraron diferencias significativas ($X^2 = 0.62$, $DF=1$, $p=0.431$).

Tabla 6. Clasificación de los pacientes según el estado de la neoplasia

ESTADO	CASOS	CONTROLES
0 (In situ)	2	1
I	4	4
II	10	7
III	7	8
IV	5	9
No aplica	4	4
Desconocido	1	0
TOTAL	33	33

Los esquemas de quimioterapia utilizados fueron en total 10:

- Vrc+Cbx=Vincristina y Ciclofosfamida
- PEB=Platino, etopóxido, bleomicina
- CMF=Ciclofosfamida, Methotrexate,5 Fluoracilo
- Cbp+VP16=Carboplatino, etopóxido
- MOPP=Mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona, prednisona
- CMOPP=igual al anterior más ciclofosfamida
- CHOP=Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona,
- Vnb+Pred=Vinblastina y Prednisona
- VAB-6=Ciclofosfamida, vinblastina, Actinomicina D, Bleomicina, DDP
- Vcr-Pred=vincristina, prednisona

El esquema más frecuente fué el tratamiento para la enfermedad de Hodgkin con 2 MOPP y 1 CMOPP. Esto se podría explicar porque entre las neoplasias que son tratadas con quimioterapia, la enfermedad de Hodgkin fué la de mayor representación.

En el grupo de control 10 recibieron quimioterapia con el mismo hallazgo con respecto a la enfermedad de Hodgkin.

En el grupo de casos cinco pacientes recibieron dentro de su esquema de tratamiento esteroides con una dosis promedio de 4484 mg. En el grupo de control también cinco pacientes recibieron esteroides con una dosis promedio de 2890 mg. Al realizar el análisis de varianza, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la dosis de esteroides suministrada a los dos grupos ($F=1.586$, $DF=1$, $p=0.2425$).

En el grupo de casos, 16 pacientes recibieron radioterapia y en 14 el tratamiento incluyó cirugía, mientras que en el grupo control fueron 17 y 14 respectivamente.

En la tabla No. 7 se presenta un resumen del número de pacientes de cada grupo que recibieron cada tipo de tratamiento.

Tabla No. 7 Tratamiento antineoplásico administrado en cada grupo

TRATAMIENTO		CASOS	CONTROLES	P*
QUIMIOTERAPIA	SI	9	8	0.778
	NO	24	25	
RADIOTERAPIA	SI	16	17	0.806
	NO	17	16	
CIRUGIA	SI	19	19	1.0
	NO	14	14	
ESTEROIDES	SI	5	5	1.0
	NO	28	28	

* Valor P asociado al chi-cuadrado no corregido ; $gl = 1$

7.3 METODO DE DIAGNOSTICO, PRESENTACION CLINICA Y LOCALIZACION DE LA TUBERCULOSIS

En el diagnóstico se tuvo en cuenta el primer examen positivo para tuberculosis p.e. si la baciloscopia fue positiva y el cultivo también, se tomó como elemento de diagnóstico la baciloscopia pues con ella se definió la conducta a seguir. En la tabla No. 9 se presenta la frecuencia para cada uno de los métodos diagnósticos.

Tabla No. 9 Método diagnóstico de la tuberculosis

MÉTODO	FRECUENCIA	PORCENTAGE
Baciloscopia	13	40%
Cultivo	3	9%
LBA	6	18%
Bx - FBC	8	24%
Bx periférica	3	9%
TOTAL	33	100 %

LBA=Lavado broncoalveolar, Bx-FBC= Biopsia obtenida a través de fibrobroncoscopio, Bx periférica=Biopsia de tejido periférico.

La baciloscopia fue el método diagnóstico más común. Los cultivos fueron obtenidos de baciloscopias que habían sido negativas en los tres casos. A través del fibrobroncoscopio se hizo el diagnóstico en el 42% de los casos, 18% por lavado broncoalveolar y 24% por medio de biopsia obtenida en el procedimiento. Por biopsia de tejido periférico,

exactamente en adenopatias, el diagnóstico se hizo en el 9% de los casos. El 33% de los diagnósticos se hicieron en patología.

El síntoma más frecuente fué la tos, 36% de los pacientes, seguido por otros (astenia, adinamia, anorexia) 21% y la fibre en un 18%. Se resalta que 45% de los pacientes no manifestaron sintomatología clínica y la sospecha diagnóstica se hizo a través de los rayos X (Tabla No. 10). Sin embargo de estos quince pacientes, siete fueron diagnosticados por baciloscopia y uno por cultivo de esputo, lo que hace pensar en que el síntoma tos era poco relevante o no se anotó.

Tabla No. 10 Presentación Clínica

Síntoma	Frecuencia	Porcentaje
Tos	12	36%
Fiebre	6	18%
Hemoptisis	3	9%
Disnea	5	15%
Adenopatias	3	9%
Disnea <i>Disfonía</i>	5	15%
Otros	7	21%
Sin Manifestaciones	15	45%

.En cuanto a la localización predomina la tuberculosis pulmonar con 28 casos (85%), seguida por la miliar, 3 casos (9%) y las adenitis, 2 casos (6%).

7.4 HALLAZGOS RADIOLOGICOS, TIEMPO DE APARICION DE LA TUBERCULOSIS Y SEGUIMIENTO DE CASOS Y CONTROLES

La tabla No. 6 resume los hallazgos radiográficos y su frecuencia. Se observa que solamente el 6% tuvieron radiografías completamente normales y fueron los pacientes con adenopatía tuberculosa. El 52% presentó los cambios clásicos, o sea cavitación y cambios parenquimatosos apicales.

De los cinco pacientes con neoplasias hematológicas, los tres pacientes con E.Hodgkin tuvieron enfermedad localizada a nivel radiológico.

De los siete pacientes con estado III, seis tuvieron enfermedad localizada con hallazgos típicos (cambios a nivel apical y cavitación) y uno radiografía normal. De los cinco pacientes estado IV solamente dos tuvieron cambios típicos a nivel apical, uno tenía infiltrado multilobar, uno infiltrado miliar y uno era atípico[?]. La agrupación de cambios radiológicos de acuerdo tratamiento recibido no mostró el predominio de una forma de presentación en particular. De los cinco pacientes tratados con esteroides, tres mostraron una presentación típica; de los otros dos, uno tenía infiltrado multilobar y el otro derrame pleural con cambios parenquimatosos

Con el fin de comparar la aparición de la tuberculosis y el tratamiento antineoplásico con trabajos reportados en la literatura, los pacientes fueron clasificados en tres grupos:

concomitante, menor de 18 meses y mayor de 18 meses (Tabla No. 12). La distribución en los tres fue similar pero llama la atención que en el periodo menor a 18 meses del tratamiento apareció tuberculosis en 2 pacientes con enfermedad de Hodgkin y uno con linfoma no Hodgkin similar a lo informado por Kaplan³⁶

Cinco pacientes del grupo de casos recibieron tratamiento con radioterapia y quimioterapia, mientras solo uno en el grupo de control recibió esta combinación (p=0.098 ; test exacto de Fisher ; gl = 1)

Tabla 11. Hallazgos radiográficos en los pacientes con tuberculosis

CARACTERISTICA	PACIENTE	FRECUENCIA %
Normal	2	6
Cavitación y otro hallazgo parenquimatoso	8	24
Infiltrados apicales y biapicales	9	28
Infiltrado multilobular	5	15
Derrame pleural y otro hallazgo parenquimatoso	2	6
Miliar	2	6
Atípico	5	15

Tabla 12. Tiempo de aparición de la tuberculosis en relación al tratamiento antineoplásico

Tiempo	Pacientes	Porcentaje
Concomitante	13	39.4%
Menor de 18 meses	10	30.3%
Mayor de 18 meses	10	30.3%

De las historias clínicas se obtuvieron las fechas de diagnóstico de la neoplasia, de la tuberculosis, fecha del último control y fecha de muerte con cuya información se elaboró las curvas de sobrevida. El seguimiento se hizo a través de llamada telefónica, gracias a la colaboración del departamento de Trabajo Social (Tabla No. 13). Se encontró que el 39% de los pacientes de los casos habían fallecido comparado con 22% de los controles, pero no se tenía reporte actualizado del 39% de este grupo, mientras que en el grupo de casos solo habían desaparecido el 18% ; sin embargo estas diferencias no fueron significativas. Las curvas de sobrevida fueron similares entre los casos y controles ya sea incluyendo los pacientes de los que no se tuvo información actualizada o eliminándolos (Fig 1 y 2).

Tabla No. 13 Seguimiento de casos y controles

Seguimiento	Casos	Control
Vivo	14 (43%)	13 (39%)
Muerto	13 (39%)	7 (22%)
Perdido	6 (18%)	13 (39%)

Chi-cuadrado 2 gl = 4.42 ; p = 0.11

Se consultó con el departamento de Neumología del Hospital San Juan de Dios y específicamente la Unidad de Tuberculosis con el fin de conocer la evolución, adherencia al tratamiento de los pacientes remitidos y buscar otros pacientes remitidos por el Instituto Nacional de Cancerología y que no hubieran sido detectados en el

continuado en Leticia. El segundo, recibió tratamiento durante nueve meses y se consideró curado. En el tercero, el diagnóstico no fué claro pues sólo se halló un bacilo y dado su pésimo estado funcional no se le administró tratamiento. El cuarto, inició tratamiento antifímico y lo continuó en Girardot. El quinto paciente, completó tratamiento antifímico. El sexto y séptimo paciente, completaron tratamiento y se les consideró curados. El porcentaje de deserción del tratamiento antituberculoso es en general del 3%. Es de anotar que no se encontraron nuevos pacientes.

Durante el tiempo del estudio se practicaron 224 necropsias de las cuales solamente una tenía diagnóstico presuntivo de linfoma y tuberculosis, pero no se documentó ninguna lesión compatible y se puso en duda el antecedente.

Dentro de la búsqueda se encontraron 67 pacientes que fueron remitidos al Instituto con lesiones con impresión diagnóstica de cáncer que resultaron ser tuberculosis. Su distribución fué la siguiente:

- 39% Pulmón
- 25% Ganglio cervical
- 9% Laringe-Pulmón
- 8% Miliar
- 5% Osteoarticular
- 3% Laringe

3% Genitourinario

3% Ganglio mediastinal

5% Otros (Pericardio, boca, retroperitoneal, tejidos blandos)

Llama la atención que el diagnóstico se hizo en el 52% de los pacientes por patología.

Otro hallazgo interesante en la revisión de las historias clínicas fue el manejo de la mastitis granulomatosa con Rifampicina por largos periodos.

8. DISCUSION

Se calcula que una tercera parte de la población mundial esta infectada por el M. tuberculosis, 1.7 billones. Esto produce 8 millones de nuevos casos cada año y 2.9 millones de muertes anualmente¹, siendo los paises en desarrollo los más afectados con un 95% de los casos, esto nos coloca en una situación de riesgo, pero si además le sumamos la inmunosupresión del cáncer, su tratamiento y situaciones adicionales como antecedentes del paciente, desnutrición, estrés tendríamos entonces una situación propicia para complicar las neoplasias con tuberculosis.

En nuestro pais se considera que hay subregistro de los casos de tuberculosis³ y posiblemente el Instituto Nacional de Cancerología no escapa a esta situación. Durante el periodo de 1991 a 1995 el instituto atendió 24.132 nuevos pacientes y la busqueda en los registros mostró 222 posibles casos, de los cuales 33 correspondían a tuberculosis junto con una neoplasia y 67 tenían tuberculosis solamente. La incidencia de tuberculosis complicando procesos neoplásicos entre los pacientes nuevos (catorce) en el periodo de 1991 a 1995 fue de 58/100.000, cifra mayor a la informada en los estudios nacionales de 31/100.000³.

En el presente trabajo se demostró que en los pacientes con tuberculosis y neoplasia la edad promedio fue 51,5 años, la relación hombre a mujer fue 1:1.2 en el estudio de Kaplan³⁶ fue 54.3 años y 1.5:1 respectivamente.

El 15% de los pacientes tuvieron antecedente de tuberculosis en algún momento de su vida, mientras que ninguno en el grupo de control ($p=0.027$), en el estudio de Kaplan el 18.4 % tenía antecedente de tuberculosis. Lo que hace pensar que la infección se reactiva a partir de los macrófagos de los granulomas por factores que alteran la inmunidad del Huesped.

El 24% tuvieron antecedentes que los ponían en riesgo para adquirir una infección por micobacterias, como fue antecedente de linfoma no Hodgking, SIDA, artritis reumatoidea en tratamiento inmunosupresor, farmacodependencia, reclusión carcelaria; mientras que en el grupo de control solamente el 3% tenían antecedente de este tipo ($p=0.013$). Lo que indicaría que la suma de factores predisponentes permiten que el paciente reactive una infección antigua o se reinfecte y obliga a que se tomen medida preventivas cuando se tiene conocimiento de estas⁴⁹.

Las neoplasias sólidas que más frecuentemente se complicaron con tuberculosis fueron el Ca de cérvix, Ca de testículo, Ca de pulmón CNP y Ca de piel, pero estos datos pueden estar afectados por la mayor frecuencia de pacientes de Ca de cérvix y piel que consultan esta institución, de los pacientes con Ca de testículo dos presentaban antecedentes importantes, uno tenía antecedentes de TBC y el otro estaba recluido en una prisión. Ahora la asociación de TBC y Ca de pulmón ha sido informada y se ha dicho que en la cicatriz por TBC puede tener asiento la neoplasia ó que la neoplasia puede oradar un granuloma y dar lugar a la reactivación de la infección⁵⁰. En el estudio del MD Anderson³ la infección por micobacterias se asoció a Ca escamocelular de cabeza y

cuello, Ca de pulmón, linfoma, leucemia, Ca de cérvix. En el estudio del MSKC³⁶ Ca de pulmón, Ca de cabeza y cuello, Ca de seno. Ca de cérvix.

En las neoplasias hematológicas el linfoma de Hodgkin fue el que más afectado por tuberculosis, asociación que ha sido informada por la literatura^{35,36,44,47}

Cuando se clasificaron por estados temprano o tardío tratando de buscar asociación entre los estados avanzados y la mayor frecuencia o severidad de la tuberculosis como lo informa la literatura, no se encontró ninguna asociación. El 57% tenía un estado temprano (in situ, OI, II) y 43% avanzado (III-IV). Los tratamientos con quimioterapia citotóxica fueron variados, pero el más frecuente fue el MOPP, CMOPP, pues de las neoplasias a las que se les administró quimioterapia, la E. de Hodgkin fue la más frecuente. Se destaca la presencia de esteroides en este esquema aunque no se pudo demostrar asociación entre el uso de esteroides y el desarrollo de tuberculosis como ha sido informado ($p=0.62$)^{23,37,44}. Tampoco se pudo determinar asociación entre la suma de tratamiento antineoplásicos y el tipo de manifestación de la tuberculosis.

La tuberculosis más frecuente fue la pulmonar, los métodos diagnósticos empleados fueron fibrobroncoscopia en el 42%, baciloscopia en el 40%, biopsia periférica 9%. Lo que muestra una gran participación de la fibrobroncoscopia posiblemente porque los pacientes son menos bacilíferos. El 33% de los diagnósticos se hizo por medio de patología que estaría en favor del concepto anterior. En los informes de cultivos revisados no se encontraron micobacterias atípicas ni estudios de resistencia a antifímicos.

Entre los pacientes que manifestaron síntomas los más frecuentes fueron tos, fiebre, astenia, adinamia y anorexia, el 45% de los casos no tenían síntomas o eran poco relevantes y la sospecha de tuberculosis se hizo por los cambios radiológicos. Todo esto permite decir que hay un estado de inmunosupresión que no permite un cuadro florido de tuberculosis por lo cual se puede confundir con otra entidad o pasar desapercibida.

El patrón típico de la tuberculosis con infiltrado nodular o exudativo localizado en el segmento apical posterior de uno o ambos lóbulos superiores con o sin caverna se presentó en el 52% de los casos, o sea hay un alto porcentaje de patrones atípicos⁴⁸

En el seguimiento no se obtuvo información actualizada de 13 pacientes de los controles y de 6 de los casos, esto se explica porque los últimos son controlados por diferentes consultas como son el servicio de base, neumología, la institución a donde es remitido para la administración del tratamiento antituberculoso

La sobrevida del paciente con neoplasia no se modificó cuando se complicó con tuberculosis en este trabajo posiblemente por la administración del esquema antituberculoso pudo controlar la enfermedad y la mortalidad terminó siendo dada por la enfermedad de base y su estado. En el estudio del MSKC la mortalidad fué del 17% y se presentó principalmente en el grupo con enfermedad linfoproliferativa

9. CONCLUSIONES

- 1. La incidencia de tuberculosis aunque baja, 58/100.000, es mayor que la reportada para el país de 31/100.000**
- 2. La edad promedio de presentación de la tuberculosis fue de 51.5 años y en el compromiso por sexo, estadísticamente no hay diferencia.**
- 3. Las neoplasias sólidas más frecuentemente asociada a tuberculosis fueron el Ca de cérvix, Ca de testículo, Ca de pulmón, Ca de piel y de las neoplásias hematológicas la más frecuente fue la Enfermedad de Hodgkin.**
- 4. No se demostró asociación significativa entre el uso de esteroides y el desarrollo de tuberculosis.**
- 5. El tratamiento más frecuente entre los pacientes que recibieron quimioterapia fue el esquema MOPP y CMOPP para la Enfermedad de Hodgkin.**
- 6. No se demostró asociación significativa entre el estado de la neoplasia y el desarrollo de tuberculosis.**

7. No se demostró relación entre la administración de quimioterapia y el tiempo transcurrido para el diagnóstico de la tuberculosis.

8. La tuberculosis en los pacientes con cáncer es un alto porcentaje poco sintomática y con patrones radiológicos atípicos

9. Las características del paciente oncológico hizo que un porcentaje importante el diagnóstico de tuberculosis se hiciera a través de fibrobroncoscopio y con la participación del laboratorio de patología.

10. La tuberculosis no modificó la sobrevida de los pacientes con neoplasia.

BIBLIOGRAFIA

1. Ravigliones MC, Sneider DE and Kochi A. *Global Epidemiology of Tuberculosis. Morbidity and Mortality of a Worldwide Epidemic*. JAMA, 1995; 273(3): 220-226.
2. Barnes PF, Barrows SA. *Tuberculosis in the 1990s*. Annals of Internal Medicine, 1993 Sept; 119(5): 400-410.
3. Ministerio de Salud. Programa de Patologías Infecciosas y Tropicales. *Informe de Actividades*. 1996
4. Riley LW. *Drug -Resistant Tuberculosis*. Clinical Infectious Diseases, 1993; 17(Suppl 2): S442-6
5. Kent JH. *Epidemiología de tuberculosis resistente a diversos fármacos en Estados Unidos*. Clinicas Medicas de Norteamérica 1994: 1455-1473.
6. Marks LG. *Genética de la tuberculosis*. Clinicas Medicas de Norteamérica. 1994: 1289-1303.
7. Bates JH. *Tuberculosis: Susceptibility and Resistance*. American Review of Respiratory Disease, 1982 Mar; 125(3):20-24.
8. Banyal AL. *Diabetes and Tuberculosis*. Diseases Chest, 1959; 36: 238-242.
9. Des prez RM and Heim CR. *Mycobacterium tuberculosis*. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Douglas RG and Bennett JE, editors. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1877-1906.
10. Orme IM. *Immunity to mycobacteria*. Current Opinion in immunology, 1993; 5:497-502.
11. Dulap EN, Brites DE. *Inmunología de la tuberculosis*. Clinicas Medicas de Norteamérica. 1994: 1305-1319.

12. Barnes PF, Quoc Le H and Davison PT. *Tuberculosis en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana*. Clinicas médicas de Norteamérica. 1994; 1435-1453.
13. Ministerio de Salud. *Tuberculosis, Prevención y Control*. 1995.
14. Pesanti EL. *The negative Tuberculin test*. Am J Respir Crit Care Med, 1994; 149: 1699-1709.
15. Dikensheets DL. *Tuberculosis makes a comeback. Fiving and interpreting the Mantoux test*. Postgraduate Medicine, 1989; 86(2): 97-108.
16. Glasser RM, Walker RI, Herion JC and Hill Chapel. *The Significance of Hematologic Abnormalities in Patients With Tuberculosis*. Arch Intern Med, 100970 april. 125: 691-695.
17. Cleary KR and Batsakis JG. *Mycobacterial disease of the Head and Neck: Current perspective*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 199. 104: 830-833.
18. Good RC, Snider DE Jr. *Isolation of nontuberculous mycobacteria in the United States*. Journal of infectious diseases, 1982, 146:829-33
19. Guerrero MI. *Análisis de RFLP en micobacterias: La biología molecular al servicio de los programas de control*. Rev Colomb Neumol. 1994 Marzo; 6(1), 40-44.
20. Dannenberg AM. *Pathogenesis of Pulmonary Tuberculosis*. American Review of Respiratory Diseases., 1982 March; 125(3): 25-30.
21. Kiehn TE. *The Diagnostic Mycobacteriology Laboratory of de 1990s*. Clinicial Infectious Diseases, 1993; 17(Suppl 2): S447-54.
22. Ader RA, Cohen N, Felten D. *Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system*. The Lancet, 1995 Jan, 345: 99-103.

23. Dale DC, Petersdorf RG. *Corticosteroides y enfermedades infecciosas*. Clinicas Medicas de Norteamerica, 1973 Sept; 9: 1269-1279.
24. Claman HN. *Corticosteroids and lymphoid cells*. The New England Journal of Medicine, 1972 Aug; 287(8): 388-397.
25. Craddock CC- *Corticosteroid-Induced Lymphopenia, Immunosuppression, and body defense*. Annal of Internal Medicine, 1978; 88: 564-566.
26. Dale DC, Fauci AS and Wolff SM. *Alternate-day prednisone. Leukocyte Kinetics and Susceptibility to Infections*. The New Wngland Journal of Medicine, 1974 Nov; 291(22); 1154-1158
27. Dupuy JM, Kourilsky, Fradeelizzi et al. *Depression of immunologic reactivity of patients with acute leukemia*. Cancer, 1971 Feb; 27: 323-331.
28. Lowther CP. *Leukemia and tuberculosis*. Cancer, 1959 Jul; 51(1): 52-56
29. Abbatt JD and Lea AJ. *Leukemia and pulmonary tuberculosis*. The Lancet, 1957 Nov: 917-918
30. Baehner RL, Neiburger RG, Johnson DE et al. *Transient Bactericidal Defect of Peripheral Blood Phagocytes from Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Receiving Craniospinal Irradiation*. The New England Journal of Medicine. 1973 Dec; 289(23): 1209-1213
31. Fisher RI, DeVita VT, Bostick F et al. *Persistent Immunologic Abnormalities in Log Term Survivos of Advanced Hodkin's Disease*. Annals of Internal Medicine, 1980; 92: 595-599.
32. Millar JW and Horne NW. *Tuberculosis in Immunosuppressed patients*. The Lancet, 1979 Jun: 1176- 1178.

33. Dautzenberg B, Grosset J, Fechner J et al. *The Management of Thirty Immunocompromised Patients with Tuberculosis*. Am Rev Respir Dis, 1984; 129: 494-496
34. Donowitz GR. *Fever in the Compromised Host*. Infectious Disease Clinics of North America., 1996 March; 10(1): 129-148
35. Feld R, Bodey GP, Groschel D. *Mycobacteriosis in Patients with malignant Disease*. Arch Intern Med, 1976 Jan; 136: 67-70.
36. Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P. *Tuberculosis complicating neoplastic disease*. A review of 201 cases. Cancer, 1974 March; 33: 850-858.
37. Nagata N, Nikaido Y, Kido M et al. *Terminal Pulmonary Infections in Patients with Lung Cancer*. Chest, 1993 Jun; 103(6): 1739-1742.
38. Hrubec Z, Boice JD, Monson RR et al. *Breast Cancer after Multiple Chest Fluoroscopies: Second Follow-up of Massachusetts Women with Tuberculosis*. Cancer Research, 1989 Jan; 49: 229-234.
39. Korzenieweska - Losela M, Krsl J, Müller N, Black W et al. *Tuberculosis in Young Adults and the Elderly. A prospective comparison study*. Chest, 1994 Jul; 106(1): 28-32.
40. Grange JM, Stanford JL, Rook GA. *Tuberculosis and cancer: parallels in host responses and therapeutic approaches?* The Lancet, 1995 May; 345: 1350-1352.
41. Grange JM and Stanford JL. *BCG vaccination and cancer*. Tubercle, 1990; 71: 61-64
42. Comstock GW. *BCG vaccination and cancer*. Tubercle, 1991; 72: 304
43. Morton DI, Economou J. *Cancer immunology and immunotherapy*. In: Principles and Modalities of Cancer Treatment.. Haskell CM, editor. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990: 102-119

44. Latorre P. *Tuberculosis en pacientes inmunosuprimidos. Papel de la quimioprevención.* Hospital San Juan de Dios.
45. Symmers WS. *Tuberculosis of the Breast.* British Medical Journal, 1984 Jul; 289:48-49
46. Pizzo PA, Meyers J, Freifeld AG. *Infections in the Cancer Patients.* In: Cancer Principles and Practice of Oncology. DeVita VT, Hellman S and Rosenberg S, editors. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1993: 2292-2337.
47. Uoung RC, Corder MP, Haynes HA et al. *Delayed Hypersensitivity in Hodgkin s Disease. A Study of 103 Untreated Patients.* The American Journal of Medicine, 1972; 52: 63-72
48. Chalem F, Esguerra Roberto y Hernández C, editores. Y Curso Bianual. Departamento de Medicina Interna. Hospital San Juan de Dios. Universidad Nacional de Colombia; 1982 Julio 12 al 16. Bogotá: 146-157
49. Miller B. *Tratamiento Profilactico de la tuberculosis.* Clinicas Medicas de Norteamérica, 1994: 1331-1343
50. Des Prez, RM and Heim CR. Mycobacterial diseases. In: Principles and Prctice of Infectious Diseases. Mandel Gerald, Douglas RG and Bennett JE, editors. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1877-1906.

44. Tuberculosis en pacientes inmunocomprometidos. *Revista Colombiana de Neumología*, Hospital San Juan de Dios, 1984.

45. Tuberculosis of the Breast. *British Medical Journal*, 1984.

46. Fiebre PA, Meyers J, Fiebel AO. Infections in the Cancer Patients. In: *Cancer Principles and Practice of Oncology*. DeVita VT, Hellman S and Rosenberg S, editors. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1993: 2292-2327.

47. Uchino H, Corder MP, Haynes HA et al. Delayed Hypersensitivity in Tuberculosis. A Study of 103 Untreated Patients. *The American Journal of Respiratory Medicine*, 1972; 52: 63-72.

48. Ospina F, Esquerro Roberto y Hernández C, editors. Y Casos Clínicos. Departamento de Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios, Universidad Nacional de Colombia, 1982. Julio 12 al 18. Bogotá, 146-157.

49. Fiebel B. Tratamiento Profilático de la tuberculosis. *Clinica Médica de Neumología*, 1994; 18: 174-175.

50. Des Prez RM and Heim CR. Mycobacterial diseases. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Mandel Gerald, Douglas RG and Bennett JL, editors. New York: Churchill Livingstone, 1995; 1877-1908.

I/303/97

- TUBERCULOSIS
- NEOPLASMAS
- NEOPLASMAS DEL CUELLO UTERINO
- NEOPLASMAS PULMONARES
- NEOPLASMAS CUTANEOS
- NEOPLASMAS TESTICULARES.
- LINFOMA
- MELANOMA.

Instituto Nacional de Cancerología



INC002611