

Identificación de factores de riesgo y metodología diagnóstica en serositis por *M. tuberculosis*

Alejandro Hernández-Solis,^a Maribel González-Villa,^b Ernesto Ramírez-González,^b Arturo Reding-Bernal,^a Tania Sánchez-Valadez,^a Rocío de la Torre-Mata,^c Heledora González-González,^a Raúl Cícero-Sabido^a

Identification of risk factors and diagnostic methodology in serositis by *M. tuberculosis*

Background: Tuberculosis is a public health problem, extrapulmonary presentations have increased, it is difficult to diagnose because of the low bacillary load.

Objective: To identify risk factors and to evaluate the efficiency of diagnostic methods in pleural, meningial, peritoneal and pericardial tuberculosis.

Methods: Prospective study of cases and controls. A multiple conditional logistic regression model was used to identify risk factors. Biopsy was performed and 7 mL of fluid was extracted from the affected site, Löwestein-Jensen and MGIT1960 culture, Ziehl-Neelsen staining, adenosine deaminase and endpoint PCR directed to the insertion sequence 1S6110 for *M. tuberculosis* were performed.

Results: 116 patients were included, in 58 *M. tuberculosis* was confirmed by positive culture (meningeal Tb 34 cases, pleural 14, peritoneal 8, pericardial 2 cases) and 58 serositis of non-tuberculous etiology. Being a carrier of HIV and living with people infected with tuberculosis were the main risk factors OR = 3.6 and OR = 6.8. The staining had sensitivity of 25.9%, PCR of 65.5% and adenosine deaminase with 82.8%.

Conclusions: Conventional diagnostic methods had low efficacy, adenosine deaminase and molecular biology techniques are the most useful, in our environment these tests should be performed immediately in patients with risk factors and suspected serositis of tuberculous origin.

Keywords

Mycobacterium tuberculosis

Tuberculosis

Serositis

Diagnosis

Palabras clave

Mycobacterium tuberculosis

Tuberculosis

Serositis

Diagnóstico

Recibido: 31/03/2017

Aceptado: 06/07/2017

En México, en el año 2014 se diagnosticaron 19 703 casos nuevos de tuberculosis (Tb), 68% de localización pulmonar y 32% de formas extrapulmonares, estos últimos representan un aumento alarmante con respecto a décadas anteriores, lo cual se atribuye al incremento de enfermedades como diabetes mellitus (DM), virus de inmunodeficiencia humana (VIH), síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y desnutrición, entre otras.¹

La presencia de bacilos de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), presente a nivel pulmonar o en nodos linfáticos, puede presentar una reactivación después de la infección inicial, y eventualmente ingresar a la circulación sistémica, desencadenando una reacción de hipersensibilidad retardada por la ruptura de un foco caseoso y exposición a los antígenos de la micobacteria, originando diseminación extrapulmonar. Un sitio cada vez más frecuente de diseminación son las serosas, como pleura, meninges, pericardio y peritoneo, originando un exudado y acúmulo de gran cantidad de líquido.² Si bien estas pueden representar menos del 1% de todas las formas extrapulmonares, tienen una alta mortalidad, sobre todo en casos en donde el cultivo se encuentra positivo, como se ha observado en casos de Tb pericárdica.³ Debido a la gran reacción inflamatoria de la serosa se pueden presentar severas secuelas que son irreversibles en los pacientes que sobreviven. Otro problema es que los síntomas son inespecíficos y pueden ser causados por diversos agentes infecciosos.⁴

El diagnóstico de certeza en Tb se basa en la demostración de bacilos de *M. tuberculosis* en el sitio afectado. Sin embargo, la sensibilidad del frotis y del cultivo en líquidos no supera el 40%, esto por la naturaleza paucibacilar de las lesiones, en algunas series solo se establece el diagnóstico etiológico en el 20% de los pacientes y en más del 50% solo se encuentra presencia de líquido seroso, sin lesiones pulmonares evidentes.⁵

Se ha empleado, para el diagnóstico de Tb en serosas, la cuantificación de la enzima adenosina desaminasa (ADA) que participa en la degradación de purinas, convirtiendo la adenosina a inosina y la desoxiadenosina a desoxinosina. La cuantificación es indispensable para la

^aSecretaría de Salud, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Unidad de Neumología y Cirugía de Tórax. Ciudad de México, México

^bSecretaría de Salud, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, Departamento de Biología Molecular y Validación de Técnicas. Ciudad de México, México

^cInstituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Educación en Salud, División de Programas Educativos. Ciudad de México, México

Comunicación con: Alejandro Hernández Solís

Teléfono: (044) 55 6857 2559

Correo electrónico: drhernandezsolis@yahoo.com.mx

Introducción: la tuberculosis es un problema de salud pública, las presentaciones extrapulmonares han aumentado, siendo de difícil diagnóstico por su baja carga bacilar.

Objetivo: identificar los factores de riesgo y evaluar la eficacia de los métodos diagnósticos en la tuberculosis pleural, meníngea, peritoneal y pericárdica.

Métodos: estudio prospectivo de casos y controles. Se empleó un modelo de regresión logística condicional múltiple para identificar factores de riesgo. Se realizó biopsia y se extrajeron siete mL de líquido presente del sitio afectado, se realizó cultivo Löwestein-Jensen y MGIT960, tinción Ziehl-Neelsen, adenosina deaminasa y PCR en punto final dirigida a la secuencia de inserción 1S6110 para *M. tuberculosis*.

Resultados: se incluyeron 116 pacientes, en 58 se confirmó *M. tuberculosis* por cultivo positivo (Tb meníngea 34 casos, pleural 14, peritoneal 8, pericárdica 2 casos) y 58 serositis de etiología no tuberculosa. Ser portador de VIH y convivir con personas infectadas con tuberculosis fueron los mayores factores de riesgo OR = 3.6 y OR = 6.8. La tinción tuvo sensibilidad de 25.9%, PCR de 65.5% y adenosina deaminasa con 82.8%.

Conclusiones: los métodos diagnósticos convencionales tuvieron baja eficacia, la adenosina deaminasa y las técnicas de biología molecular son los de mayor utilidad, en nuestro medio estos estudios deben realizarse de inmediato en pacientes con factores de riesgo y sospecha de serositis de origen tuberculoso.

diferenciación de células linfocíticas e interviene en la maduración de monocitos a macrófagos. Su actividad es en tejido linfocítico y su concentración es elevada en procesos que interviene la inmunidad celular, estudios han revelado su utilidad en Tb meníngea y serosas con sensibilidad mayor del 84%.^{2,6}

Un método útil que ha surgido en los últimos años es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), técnica *in vitro* utilizada para amplificar enzimáticamente una región determinada situada entre dos regiones del ácido desoxirribonucleico (ADN), cuya secuencia es conocida, con resultados positivos en el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar,^{7,8} pero que desafortunadamente en algunas series de Tb meníngea su sensibilidad es menor al 60% en condiciones óptimas.^{9,10}

El estudio histopatológico está indicado en las serositis para buscar granulomas, células epitelioides con caseificación y células gigantes de Langhans, contando con el inconveniente de no ser específica, ya que puede compartir estos hallazgos con micosis, linfomas, reacción a cuerpos extraños, etc., además de ser una intervención invasiva y costosa.²

El objetivo de este estudio es identificar, en la población que acude a un hospital de concentración, los factores de riesgo más importantes relacionados con serositis tuberculosa y evaluar la efectividad de diferentes métodos diagnósticos en pacientes adultos que radican en el área metropolitana de la Ciudad de México, que cuenta con 20 millones de habitantes, siendo la cuarta más poblada a nivel mundial.

Material y métodos

Estudio prospectivo de casos y controles, en pacientes que ingresaron con sospecha de serositis por *M. tuberculosis* al Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", unidad de concentración de tercer nivel, de enero del 2012 a diciembre del 2014 en la Ciudad de México.

Los criterios de inclusión fueron pacientes que acudieron consecutivamente al servicio de neumología con las siguientes características: mayores de 18 años, temperatura > 37.5 °C, baja de peso, astenia, adinamia, presencia de derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis o síndrome meníngeo. Los criterios de exclusión fueron: carecer de diagnóstico previo de tuberculosis, no estar bajo tratamiento con drogas antituberculosas.

Se realizó el diagnóstico de certeza de tuberculosis activa por la presencia de cultivo positivo para micobacterias, quienes fueron considerados como los casos en este estudio. Los pacientes en quienes se identificó serositis no tuberculosa (diagnosticados con meningitis viral, meningitis bacteriana y enfermedad neoplásica metastásica), se clasificaron como controles del estudio.

A cada paciente se le realizó historia clínica, citometría hemática, química sanguínea, detección de VIH por prueba de ELISA, confirmación por *Western Blot*, radiografía de tórax, ecocardiograma y tomografía axial computarizada en cráneo, tórax y abdomen.

En 13 pacientes se realizó toma de biopsia de peritoneo por laparoscopia y pleural por toracoscopia, las muestras obtenidas fueron fijadas en formol al 10% e incluidas en parafina, seccionadas y teñidas con hematoxilina-eosina para examen microscópico. Se estableció la presencia de tuberculosis cuando se identificaron granulomas con focos de necrosis caseosa, fibrosis y presencia de células epitelioides.

A cada uno de los pacientes se le extrajeron, con técnica aséptica, siete mililitros de líquido de la serosa afectada, realizándose cultivo para micobacterias con el medio Löwestein-Jensen (L-J) y prueba de sensibilidad mediante tubo del indicador del crecimiento de *Mycobacterium*, (MGIT 960, Becton Dickinson, San José, California, Estados Unidos de América), siendo este el estándar de oro para el diagnóstico de tuberculosis.

Con cada muestra se realizó, de forma independiente y a ciegas, tinción de Ziehl-Neelsen (Z-N) para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), ADA, PCR en punto final para la detección de la secuencia de inserción 1S6110

presente en micobacterias del complejo de *M. tuberculosis* y una prueba cutánea con el derivado purificado de la proteína (PPD-RT23, Statens Seruminstitut, Copenhague, Dinamarca).

Los estudios bacteriológicos se aplicaron en los especímenes homogenizados en solución salina isotónica, buffer fosfato y descontaminada con solución de hidróxido de sodio al 4%. Después de la neutralización y la centrifugación, cada homogenizado fue suspendido de nuevo en agua destilada. Los BAAR fueron identificados por la tinción de Z-N. Para los cultivos, 0.2 mL de los homogenizados de las muestras fueron inoculados en botellas con el medio líquido fluorescente de MGIT 960 y en medio sólido L-J. Los cultivos fueron incubados a 37 °C por ocho semanas e inspeccionados semanalmente para valorar el crecimiento.

Un mililitro de cada muestra se concentró por centrifugación a 9200 rpm durante 10 min, el sedimento se resuspendió en 200 µl de regulador TE 1X (1mM Tris-HCl, 0.1 mM EDTA). La extracción de ADN se realizó utilizando el estuche QIAamp® DNA Blood Mini kit (Qiagen Inc., Valencia, California, Estados Unidos de América) donde se adicionaron 30 µl de proteinasa K (20mg/mL) y 200 µl de regulador AL y se incubaron a 60 °C durante 30 min en la etapa de lisis, la elución del ADN se hizo con 60 µl de regulador AE. La PCR fue desarrollada en el InDRE para un producto de amplificación 140 pb correspondiente a la secuencia de inserción IS6110 característica del complejo *M. tuberculosis*. Los iniciadores empleados fueron IS6110F (5'-GGATCCGCCAGCCAGGATCCTGCG-3') y IS6110R (5'-AGGTGCGGACCACCAGCACCTAAC-3'). La mezcla de reacción se hizo en un volumen de 50 µl, la cual contenía 10mM Tris-HCl, 1.5 mM MgCl₂, 50 mM, KCl (pH 8.3), 1 U Taq polimerase, 2 mM de una mezcla de dNTP (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania), 0.2 mM de cada iniciador y 3 µl de ADN. Las condiciones de reacción fueron: 1 ciclo de 1 min a 94°C, seguido de 45 ciclos de 15 s a 94°C, 50 s a 70 °C y un ciclo de 7 min a 72 °C.

La prueba de ADA se realizó por técnica colorimétrica de Giusti,¹¹ se consideró como positiva en líquido pleural un valor de corte de mayor a 40 IU/L, líquido cefalorraquídeo 7 IU/L, ascitis 30 IU/L, líquido pericárdico 50 IU/L.^{3,6}

Para el análisis de asociación con la presencia de serositis tuberculosa, se obtuvo del expediente clínico la

información de las siguientes variables: edad, género, VIH, DM y convivencia con personas previamente infectadas con tuberculosis. Se realizó un modelo de regresión logística condicional múltiple para identificar factores de riesgo asociados con la presencia de tuberculosis.

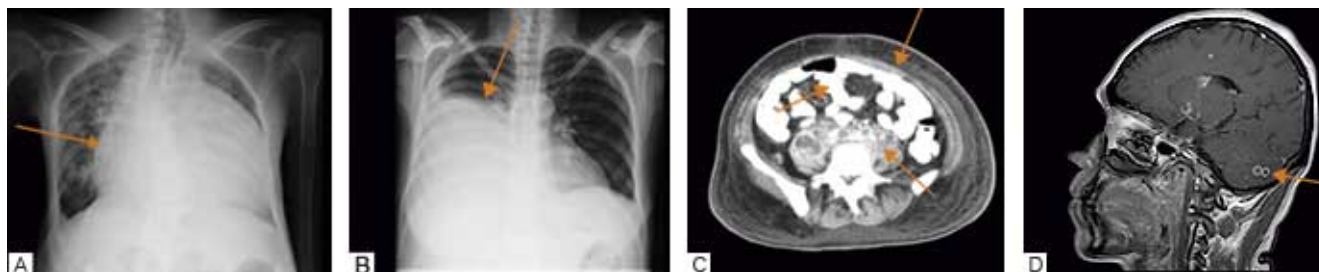
El estándar de oro para el diagnóstico de Tb fue por crecimiento de *M. tuberculosis* en los medios de cultivo. Adicionalmente, se realizaron pruebas diagnósticas como la prueba cutánea de tuberculina (PPD), ADA, BAAR y PCR, las cuales se contrastaron con el estándar de oro obteniendo su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo e índice kappa. También se estimaron todos estos indicadores con una prueba diagnóstica múltiple en paralelo en conjunto con ADA y PCR. El análisis estadístico fue realizado con el programa STATA versión 14.

Resultados

De un total de 528 pacientes que ingresaron con sospecha de serositis tuberculosa de enero del 2012 a diciembre del 2014, en 58 casos (11%) se confirmó *M. tuberculosis* por cultivo L-J y MGIT 960 positivo, con un crecimiento de 38 días en promedio, (34 Tb meníngea, 14 Tb pleural, 8 Tb peritoneal y 2 casos de Tb pericárdica) (figura 1). En 13 de los pacientes se practicó toma de biopsia, en los demás se omitió debido a las condiciones de gravedad que presentaban a su ingreso hospitalario. En este estudio se obtuvieron 58 controles, pacientes con cultivo para micobacterias negativo, es decir, con patología de origen no tuberculosa, de los cuales hubo 33 hombres y 25 mujeres, con un rango de edad de 22 a 65 años, la etiología correspondió a 30 pacientes con meningitis bacteriana, 4 con meningitis viral, 8 casos con derrame pleural maligno y 6 con empiema, 8 pacientes con cirrosis hepática y 2 casos con metástasis a pericardio.

Tres pacientes con Tb meníngea y dos con Tb pleural presentaron conjuntamente Tb miliar, un caso de Tb pleural se acompañó de Tb ganglionar. La respuesta clínica fue evaluada durante un año posterior al diagnóstico. El tratamiento iniciado en todos los casos diagnosticados con Tb, a base de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, fue estrictamente supervisado.

Figura 1 A. Derrame pericárdico masivo B. Derrame pleural derecho C. Engrosamiento del peritoneo parietal y visceral, ascitis libre, nodos linfáticos retroperitoneales D. Tuberculomas caseificantes



La media de edad en este estudio fue de 40.4, 50.2 y 45.3 años para casos, controles y el total respectivamente. En el **cuadro I** se muestran las características de la población estudiada comparada con los controles, los casos presentaron una mayor proporción de hombres VIH positivos y de convivencia con personas portadoras de Tb.

En el análisis de regresión logística condicional, el sexo masculino, positividad a VIH y convivir con personas infectadas con Tb, resultaron ser factores de riesgo importantes, con las razones de momios respectivas de OR = 3.02, OR = 3.58 y OR = 6.83, siendo estadísticamente significativas al 95% de confianza ($p < 0.05$) (**cuadro II**).

Cuadro I Comparación de las características de los casos y los controles

Variable	Total <i>n</i> = 116	Casos <i>n</i> = 58	Controles <i>n</i> = 58	Comparación <i>p</i>
Edad (años ± desviación estándar)	45.3 ± 16.0	40.4 ± 13.0	50.2 ± 17.2	< 0.001
Sexo				
Mujeres, número (%)	41 (35.3)	16 (27.6)	25 (43.1)	0.080
Hombres, número (%)	75 (64.7)	42 (72.4)	25 (43.1)	
Virus de inmunodeficiencia humana				
Negativo	75 (64.7)	30 (51.7)	45 (77.6)	0.004
Positivo	41 (35.3)	28 (48.3)	13 (22.4)	
Diabetes mellitus				
Negativo	95 (81.9)	50 (86.2)	45 (77.6)	0.228
Positivo	21 (18.1)	8 (13.8)	13 (22.4)	
Contacto con personas con tuberculosis				
No	104 (89.7)	49 (84.5)	55 (94.8)	0.067
Sí	12 (10.3)	9 (15.5)	3 (5.2)	

Cuadro II Modelo de regresión logística condicional de factores de riesgo asociados a serositis por *M. Tuberculosis*

Variable	Razón de momios ajustada	Intervalo de confianza al 95%	<i>p</i>
Edad (años ± desviación estándar)	0.96	(0.92 - 0.99)	0.048
Sexo			
Mujeres, número (%)	1.00	(1.04 - 8.77)	0.042
Hombres, número (%)	3.02		
Virus de inmunodeficiencia humana			
Negativo	1.00	(1.10 - 11.63)	0.034
Positivo	3.58		
Diabetes mellitus			
Negativo	1.00	(0.38 - 5.22)	0.604
Positivo	1.41		
Contacto con personas con tuberculosis			
No	1.00	(1.04 - 44.69)	0.045
Sí	6.83		

Cuadro III Análisis de pruebas diagnósticas en serositis por *Mycobacterium tuberculosis*

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)	Concordancia kappa
PPD	15.5	94.8	75.0	52.9	0.10
ADA	82.8	93.1	92.3	84.4	0.76
BAAR	25.9	100.0	100.0	57.4	0.26
PCR	65.5	100.0	100.0	74.4	0.66
ADA y PCR	93.1	93.1	93.1	93.1	0.86

PPD = Prueba cutánea de tuberculina; ADA = Enzima adenosina desaminasa; BAAR = Bacilos ácido alcohol resistentes;

PCR = Reacción en cadena de la polimerasa

El reporte de biopsia de 8 pacientes con sospecha de Tb en pleura y 5 en peritoneo, fue compatible con tuberculosis en 9 casos (69%), en los casos restantes el material fue insuficiente para establecer el diagnóstico. Los hallazgos histopatológicos encontrados en los casos compatibles fueron: granulomas, necrosis caseosa e hiperplasia linforreticular.

En los métodos diagnósticos para la identificación de tuberculosis, la prueba diagnóstica con la menor sensibilidad fue el PPD (15.5%) con un índice de kappa de 0.1, mientras que la cuantificación de ADA presentó la mayor sensibilidad (82.8%) con una especificidad de 93.1%, valor predictivo positivo de 75% y negativo de 52.9%, y la mayor concordancia con kappa = 0.76. Al emplear una prueba diagnóstica múltiple en paralelo con ADA y PCR se logró la mayor sensibilidad para el diagnóstico de Tb con 93.1% y un índice kappa de 0.86 (cuadro III).

Discusión

La tuberculosis sigue siendo una de las enfermedades transmisibles con mayor mortalidad a nivel mundial, debido a la pandemia de VIH/SIDA y al incremento de enfermedades crónicas degenerativas. Se calcula que 9 millones de personas en 2013 a nivel mundial contrajeron Tb, de las cuales 1.1 millones eran VIH positivas.¹

México es un país emergente y no es ajeno a esta problemática. En el último año se diagnosticaron 19 703 casos nuevos de Tb y se realizaron 14 188 pruebas para detectar VIH/SIDA, resultando positivas en 1068 pacientes (7.5%). En nuestra serie el 48.3% de los pacientes fueron positivos, con un promedio de CD4 < 100 células/mm³, el género masculino fue más afectado, siendo este un factor de riesgo importante para presentar serositis por *M. tuberculosis* con una OR de 3.58.

En nuestro estudio se identificó que el 80% de los pacientes positivos a VIH no se conocían portadores de la

enfermedad, por lo que es imprescindible otorgar tratamiento antirretroviral y quimioprofilaxis con isoniacida.^{1,12} Esto es relevante ya que en pacientes con serositis y negativos a VIH, la mortalidad es del 25% y se incrementa hasta en el 67% en casos con VIH/SIDA.¹³

El incremento de DM ha aumentado los casos de Tb, los pacientes presentan un cuadro clínico más agresivo que los no diabéticos y requieren manejo hospitalario, en nuestra serie encontramos que el 13.8% de los casos con serositis presentaron el binomio DM/TB con una OR de 1.41. En nuestra población se requiere realizar estudios de tamizaje rutinarios de esta patología para disminuir complicaciones por la presencia de micobacterias.^{14,15}

La convivencia con personas con infección activa por Tb, la encontramos en el 15.5% de los casos de serositis por Tb, representando un importante factor de riesgo con una OR de 6.83. La tuberculosis latente es un riesgo importante, sobre todo en personal médico, diabéticos y fumadores,¹⁶ en quienes se puede encontrar la prueba cutánea con PPD positiva hasta en el 59% de los casos, provocando que se incremente de manera importante la reactivación de *M. tuberculosis* por infección latente.^{17,18}

La Tb se presenta frecuentemente en hombres en edad productiva, como ocurrió en este estudio, la cual se observó en 72.4% del género masculino, con baja escolaridad, recursos económicos reducidos y edad promedio de 40 años, comportamiento epidemiológico semejante al de otros países similares al nuestro.^{19,20}

En cuanto a las pruebas diagnósticas, los métodos convencionales otorgaron pobres resultados, a diferencia del ADA que resultó ser un excelente biomarcador, en el estudio se encontró una sensibilidad del 82.8%, especificidad del 93.1% e índice de kappa del 0.76. En la literatura, en estudios comparativos con métodos convencionales en pleuritis, el ADA ha sido satisfactorio para el diagnóstico, con una sensibilidad del 93%.^{21,22} La combinación de ADA y la toma de biopsia pueden mejorar el diagnóstico, en la presente serie solo se realizaron 13 biopsias, encontrando hallazgos compatibles con tuberculosis en únicamente nueve pacientes, dejando un

importante número de casos sin diagnóstico.^{23,24} El ADA ofrece un valor por debajo del nivel discriminativo óptimo, pues descarta la infección por *M. tuberculosis*, sin embargo, podemos encontrar falsos negativos en presencia de tratamiento antituberculoso y de VIH/SIDA, que alteran los resultados por afectación de los linfocitos T. Se pueden encontrar falsos positivos en pacientes con neoplasias, enfermedades autoinmunes y empiema.^{2,6}

En nuestro estudio encontramos que el PCR tuvo una sensibilidad del 65.5%, especificidad del 100%, e índice de kappa 0.66. Los métodos como el PCR superan en algunas series los métodos convencionales, por lo que algunos estudios recomiendan utilizar más de un método diagnóstico, sobre todo en casos de tuberculosis extrapulmonar.²⁵ En esta investigación, al combinar pruebas diagnósticas múltiples en paralelo con ADA y PCR, se logró aumentar la sensibilidad hasta 93.1%, demostrando ser un excelente método diagnóstico en serositis por *M. tuberculosis*.

En 2013, un 58% de los 4.9 millones de casos de Tb notificados en el mundo se confirmaron bacteriológicamente y mediante pruebas de biología molecular recomendadas por la Organización Mundial de la Salud. El uso creciente de nuevas técnicas diagnósticas está permitiendo diagnosticar correctamente a un número significativamente mayor de pacientes con Tb, pero desafortunadamente estas siguen siendo costosas y poco accesibles, por lo que continúan habiendo grandes deficiencias en materia de tratamiento, sobre todo en países emergentes.^{26,27}

La confirmación de Tb y de resistencia al fármaco mediante pruebas de laboratorio son fundamentales para que las personas con signos y síntomas de la enfermedad sean diagnosticadas y tratadas correctamente. El diagnóstico tardío incrementa las secuelas hasta en el 25% de los casos, sobre todo en Tb meníngea y pericárdica.^{28,29}

Cifras de la Organización Mundial de la Salud y de la Organización Panamericana de la Salud, confirman que únicamente 14 países tienen un laboratorio de cultivo por millón de habitantes y solo diez países han implementado pruebas de biología molecular, por lo que en países con una alta prevalencia de la enfermedad se tienen que incrementar los laboratorios para la detección de micobacterias.³⁰

Conclusiones

Los hallazgos encontrados en este estudio indican que la presencia de VIH/SIDA y la convivencia con personas infectadas con tuberculosis son factores de riesgo para la presencia de serositis causada por *M. tuberculosis*. En este estudio se encontró que los métodos de bacteriología convencionales tuvieron baja eficacia, la ADA y los estudios de biología molecular (PCR) resultaron ser los de mayor utilidad, por lo que deben realizarse a la brevedad en todo paciente que ingrese con sospecha de serositis tuberculosa.

Agradecimientos

A Elizabeth Luis Martínez y Marco Gudiño Zayas, por su ayuda en la edición de las fotografías.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Dirección General de Epidemiología, CENAPRECE. Epidemiología y Determinantes Sociales en Tuberculosis, Hospital General de México. México; 2014. Disponible en: <http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/TByDSSMexicoCursoTB2014.pdf>
- Baumann MH, Nolan R, Petrini M, Lee YC, Light RW, Schneider E. Pleural tuberculosis in the United States: incidence and drug resistance. *Chest*. 2007;131(4):1125-32.
- Pasipanodya JG, Mubanga M, Ntsekhe M, Pandie S, Magazi BT, Gumedze F, et al. Tuberculous Pericarditis is Multibacillary and Bacterial Burden Drives High Mortality. *EBioMedicine*. 2015;2(11):1634-9.
- Christensen AS, Andersen AB, Thomsen VO, Andersen PH, Johansen IS. Tuberculous meningitis in Denmark: a review of 50 cases. *BMC Infect Dis*. 2011;22(11):47.
- Verma SK, Dubey AL, Singh PA, Tewerson SL, Sharma D. Adenosine Deaminase (ADA) Level in Tubercular Pleural Effusion. *Lung India*. 2008;25(3):109-10.
- Cho BH, Kim BC, Yoon GJ, Choi SM, Chang J, Lee SH, et al. Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid and serum for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(9):1831-6.
- Mehta PK, Raj A, Singh N, Khuller GK. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by PCR. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;66(1):20-36.
- Wiener RS, Della-Latta P, Schluger NW. Effect of nucleic acid amplification for *Mycobacterium tuberculosis* on clinical decision making in suspected extrapulmonary tuberculosis. *Chest*. 2005;128(1):102-7.
- Takahashi T, Tamura M, Takasu T, Kamei S. Current advancement of the PCR-based molecular diagnosis for tuberculous meningitis. *Rinsho Shinkeigaku*. 2013;53(11):1187-90.
- Caws M, Dang TM, Torok E, Campbell J, Do DA, Tran TH, et al. Evaluation of the MODS culture technique for the diagnosis of tuberculous meningitis. *PLoS One*. 2007;2(11):e1173.
- Giusti G, Galanti B. Adenosine deaminase. *Methods of Enzymatic Analysis*. New York: Academic Press; 1974. p. 1092-1099.
- Dirección General de Epidemiología – CENSIDA. Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México. Registro

- Nacional de Casos de SIDA. México, D.F.: Secretaría de Salud; 2014. Disponible en: http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/epidemiologia/RN_CIERRE_2014.pdf
13. Brancusi F, Farrar J, Heemskerck D. Tuberculous meningitis in adults: a review of a decade of developments focusing on prognostic factors for outcome. *Future Microbiol.* 2012;7(9):1101-16.
 14. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and Associated Factors of Diabetes Mellitus among Tuberculosis Patients in South-Eastern Amhara Region, Ethiopia: A Cross Sectional Study. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147621.
 15. Gil-Santana L, Almeida-Junior JL, Oliveira CA, Hickson LS, Daltro C, Castro S, et al. Diabetes Is Associated with Worse Clinical Presentation in Tuberculosis Patients from Brazil: A Retrospective Cohort Study. *PLoSOne.* 2016;11(1):e0146876.
 16. El-Sokkary RH, Abu-Taleb AM, El-Seifi OS, Zidan HE, Mortada EM, El-Hossary D, Farag SE. Assessing the Prevalence of Latent Tuberculosis among Health Care Providers in Zagazig City, Egypt Using Tuberculin Skin Test and QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test. *Cent Eur J Public Health.* 2015;23(4):324-30.
 17. Ruan Q, Zhang S, Ai J, Shao L, Zhang W. Screening of latent tuberculosis infection by interferon- γ release assays in rheumatic patients: a systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2016;35(2):417-25.
 18. Mancuso JD, Diffenderfer JM, Ghassemieh BJ, Horne DJ, Kao TC. The Prevalence of Latent Tuberculosis Infection in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(4):501-9.
 19. Gunal S, Yang Z, Agarwal M, Koroglu M, Arici ZK, Durmaz R. Demographic and microbial characteristics of extrapulmonary tuberculosis cases diagnosed in Malatya, Turkey, 2001-2007. *BMC Public Health.* 2011;11:154.
 20. Gesesew H, Tsehaineh B, Massa D, Tesfay A, Kahsay H, Mwanri L. The role of social determinants on tuberculosis/co-infection mortality in southwest Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMC Res Notes.* 2016;9:89.
 21. Shen YC, Wang T, Chen L, Yang T, Wan C, Hu QJ, et al. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *Arch Med Sci.* 2013;9(4):601-7.
 22. Farhana A, Ghosh CK, Rehena Z, Ferdousi S, Alam MB, Mahmuduzzaman M, et al. Comparative Study of Adenosine Deaminase and Other Conventional Diagnostic Parameters in Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion. *Mymensingh Med J.* 2015;24(3):550-7.
 23. Behrsin RF, Junior CT, Cardoso GP, Barillo JL, de Souza JB, de Araújo EG. Combined evaluation of adenosine deaminase level and histopathological findings from pleural biopsy with Cope's needle for the diagnosis of tuberculous pleurisy. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(6):7239-46.
 24. Kocaman O, Danalioglu A, Ince AT, Tozlu M, Şentürk H. Diagnosis of tuberculous peritonitis using endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the peritoneum. *Turk J Gastroenterol.* 2013;24(1):65-9.
 25. Xie DL, Cheng B, Sheng Y, Jin J. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for tuberculous pericarditis: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(22):4411-8.
 26. Du J, Huang Z, Luo Q, Xiong G, Xu X, Li W, et al. Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by Xpert MTB/RIF assay using pleural biopsy and pleural fluid specimens. *J Res Med Sci.* 2015;20(1):26-31.
 27. Pandie S, Peter JG, Kerbelker ZS, Meldau R, Theron G, Govender U, et al. Diagnostic accuracy of quantitative PCR (Xpert MTB/RIF) for tuberculous pericarditis compared to adenosine deaminase and unstimulated interferon- γ in a high burden setting: a prospective study. *BMC Med.* 2014;12:101.
 28. Gupta BK, Bharat V, Bandyopadhyay D, Chambial S. Role of cerebrospinal fluid adenosine deaminase level estimation in diagnosis of tuberculous meningitis. *J Indian Med Assoc.* 2013;111(9):603-5.
 29. Ntsekhe M, Shey Wiysonge C, Commerford PJ, Mayosi BM. The prevalence and outcome of effusive constrictive pericarditis: a systematic review of the literature. *Cardiovasc J Afr.* 2012;23(5):281-5.
 30. Organización Panamericana de la Salud - Organización Mundial de la Salud: Oficina Regional para las Américas. Tuberculosis. México: OPS; 2010. Disponible en: <http://www.paho.org/tuberculosis>

Cómo citar este artículo:

Hernández-Solis A, González-Villa M, Ramírez-González E, Reding-Bernal A, Sánchez-Valadez T, de la Torre-Mata R, González-González H, *et al.* Identificación de factores de riesgo y metodología diagnóstica en serositis por *M. Tuberculosis*. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018; 26(4): 364-70.