



Título del proyecto:

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGICA DE LA TUBERCULOSIS CUTÁNEA EN UNA SERIE DE PACIENTES DE BOGOTÁ-COLOMBIA.

CYNTHIA TEJADA CÁRDENAS

Universidad Nacional de Colombia
Departamento de Medicina interna
Especialidad Dermatología
Bogotá
2017



Título del proyecto:
**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LA TUBERCULOSIS
CUTÁNEA EN UNA SERIE DE PACIENTES DE BOGOTÁ-COLOMBIA.**

CYNTHIA TEJADA CARDENAS

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Dermatología

MICHEL FAIZAL GEAGEA
DIRECTOR DE TESIS

MARTHA ISABEL MURCIA ARANGUREN
CODIRECTORA DE TESIS

Universidad Nacional de Colombia
Departamento de Medicina interna
Especialidad Dermatología

Bogotá

2017



*A mi familia por ser mi motor
A Juan por su apoyo incondicional*



AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Michel Faizal Geagea, médico dermatólogo y cirujano dermatólogo, profesor titular de la Universidad Nacional de Colombia, por su papel como tutor de este trabajo, su orientación, supervisión y paciencia.

A la Dra. Martha Isabel Murcia Aranguren, bacterióloga, microbióloga médica. Msc, PhD. Profesora Asistente del departamento de microbiología, facultad de medicina, Universidad Nacional de Colombia, por su asesoría y colaboración en este trabajo.

Al Dr. Juan Camilo Barrera Gamboa, médico dermatólogo de la Universidad Nacional de Colombia, fellow de dermatología oncológica, docente del Hospital Universitario de la Samaritana, por su papel como par evaluador y su apoyo incondicional en este trabajo.

A Nina Rodríguez Moya, técnico laboratorio de micobacterias, departamento de microbiología, facultad de medicina, Universidad Nacional de Colombia, por su colaboración.

Al laboratorio de micobacterias adscrito al departamento de microbiología de la Universidad Nacional de Colombia por su ayuda para para la realización de las pruebas de reacción en cadena de polimerasa y la información otorgada.

A la Dra. Luisa Fernanda Montenegro, residente de dermatología de la Universidad Nacional de Colombia, por su valiosa colaboración.



RESUMEN

Objetivos: Describir las características clínicas y epidemiológicas de una serie de pacientes con tuberculosis cutánea en Bogotá Colombia diagnosticados entre enero de 2012 y septiembre de 2017.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo, tipo serie de casos en pacientes con diagnóstico de tuberculosis cutánea confirmado por PCR en la ciudad de Bogotá entre enero de 2012 y septiembre de 2017.

Resultados: Se recolectaron 8 pacientes, La media de edad fue de 53,3 años con DE 14,2 años, afectando al sexo masculino y femenino por igual (50%), en su mayoría procedentes de Bogotá (75%) y pertenecientes con mayor frecuencia al estrato II (62,2%).

La mediana de tiempo de evolución fue de 18 meses con un rango intercuartil de 41 meses, la forma clínica de presentación más frecuente fue gomas tuberculosas con 62,5%, las regiones del cuerpo más afectadas fueron tórax anterior, antebrazos, muslos y piernas, cada una con un 25% de frecuencia.

No se observó ningún caso de inmunosupresión, TB pulmonar u otra TB extrapulmonar asociada, la comorbilidad más frecuente fue la diabetes mellitus presentándose en un 25%.

La PCR- IS6110 fue positiva en el 100% de los casos seguida de la Biopsia de piel con 87,5%, la PPD y el cultivo de la biopsia fueron positivos en el 25% de los casos y la tinción de Ziehl Neelsen solo en el 12,5%, la baciloscopia y la radiografía de tórax fueron negativas en el 100% de los participantes.

Con respecto al tratamiento los pacientes fueron manejados con medicación farmacológica de primera línea en el total de los casos obteniendo respuesta favorable en el 87,5%.

En cuanto a la forma clínica más frecuente, gomas tuberculosas, se encontró una media de edad de 53.3 años, con predominio en el sexo femenino 60%, el estrato socioeconómico más prevalente fue el II, la mediana de tiempo de evolución de los síntomas fue de 18 meses, los muslos y el tórax anterior son los sitios de presentación más comunes, la comorbilidad más vista fue la diabetes, ninguno curso con TB pulmonar u otra forma de TB extrapulmonar, los pacientes presentaron PCR- IS6110 positiva en el 100% de los casos, seguido de la biopsia con 80%, la PPD fue positiva solo en el 40% y el cultivo fue positivo solo en el 20%, la baciloscopia, la tinción de Ziehl Neelsen en la patología y la radiografía de tórax fueron negativas en todos los casos, el 100% de los pacientes fue tratado con medicación farmacológica de primera línea con mejoría en el 80%.

Conclusiones: Se describieron las características epidemiológicas y clínicas de una serie de pacientes con TB cutánea.

Se encontraron similitudes y diferencias con la literatura mundial.

Se considera que este estudio contribuye a la divulgación de la utilidad de la PCR en nuestro medio y sirve como punto de referencia del conocimiento nacional de la tuberculosis cutánea.

Palabras clave: tuberculosis, cutaneous tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, erythema induratum



ABSTRACT

Objectives: To describe the clinical and epidemiological characteristics of a series of patients with cutaneous tuberculosis in Bogotá Colombia diagnosed between January 2012 and September 2017.

Materials and methods: Retrospective descriptive study, type case series in patients with diagnosis of cutaneous tuberculosis confirmed by PCR in the city of Bogotá between January 2012 and September 2017.

Results: 8 patients were collected. The mean age was 53.3 years with SD 14.2 years, affecting male and female equally (50%), most of them coming from Bogotá (75%) and belonging to social stratum II (62.2%).

The median of evolution time was 18 months with an interquartile range of 41 months, the most frequent clinical presentation was tuberculous gumma with 62.5%, the most affected body regions were anterior thorax, forearms, thighs and legs, each one with a 25% frequency.

No case of immunosuppression, pulmonary TB or other associated extrapulmonary TB was observed, the most frequent comorbidity was diabetes mellitus occurring in 25%.

The PCR-IS6110 was positive in 100% of the cases followed by the skin biopsy with 87.5%. The PPD and the biopsy culture were positive in 25% of the cases and the Ziehl Neelsen stain only in 12.5%. Sputum smear and chest X-ray were negative in 100% of the participants.

Patients were managed with first-line pharmacological medication in all cases, obtaining a favorable response in 87.5%.

Regarding the most frequent clinical form, tuberculous gumma, a mean age of 53.3 years was found, with predominance in the female sex 60%, the most prevalent socioeconomic stratum was II, the median time of evolution of the symptoms was of 18 months, the thighs and anterior thorax were the most common presentation sites, the most seen comorbidity was diabetes, no one course with pulmonary TB or other form of extrapulmonary TB, patients presented positive PCR-IS6110 in 100% of the cases, followed by the biopsy with 80%, the PPD was positive only in 40% and the culture was positive only in 20%, the smear microscopy, Ziehl Neelsen's stain in the pathology and the chest x-ray were negative in all cases. 100% of this patients were treated with first-line pharmacological medication with improvement in 80%.

Conclusions: The epidemiological and clinical characteristics of a series of patients with cutaneous TB were described.

Similarities and differences were found with the world literature.

We considerate that this study contributes to the disclosure of the usefulness of PCR in our environment and serves as a point of reference for the national knowledge of cutaneous tuberculosis.

Key words: tuberculosis, cutaneous tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, erythema induratum



TABLA DE CONTENIDO

1.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
2.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	11
3.	INTRODUCCIÓN.....	12
4.	MARCO TEORICO.....	14
4.1	Epidemiología.....	14
4.2	Etiología.....	14
4.3	Clasificación.....	15
4.4	Formas clínicas.....	17
4.4.1	Chancro tuberculoso.....	17
4.4.1.1	Clínica.....	17
4.4.1.2	Diagnóstico.....	18
4.4.1.3	Pronóstico.....	18
4.4.2	Tuberculosis verrucosa cutis.....	19
4.4.2.1	Clínica.....	19
4.4.2.2	Diagnóstico.....	19
4.4.2.3	Pronóstico.....	20
4.4.3	Escrofuloderma.....	20
4.4.3.1	Clínica.....	20
4.4.3.2	Diagnóstico.....	20
4.4.3.3	Pronóstico.....	21
4.4.4	Tuberculosis periorificial.....	21
4.4.4.1	Clínica.....	21
4.4.4.2	Diagnóstico.....	21
4.4.4.3	Pronóstico.....	22
4.4.5	Tuberculosis miliar.....	22
4.4.5.1	Clínica.....	22
4.4.5.2	Diagnóstico.....	22
4.4.5.3	Pronóstico.....	23
4.4.6	Gomas tuberculosas.....	23
4.4.6.1	Clínica.....	23



4.4.6.2	Diagnóstico.....	23
4.4.7	Lupus vulgar.....	23
4.4.7.1	Clínica.....	24
4.4.7.2	Diagnóstico.....	24
4.4.7.3	Pronóstico.....	24
4.4.8	Eritema indurado de Bazin.....	25
4.4.8.1	Clínica.....	25
4.4.8.2	Diagnóstico.....	25
4.4.8.3	Pronóstico.....	25
4.4.9	Tuberculides.....	25
4.4.9.1	Tuberculide papulonecrotica.....	26
4.4.9.1.1	Clínica.....	26
4.4.9.1.2	Diagnóstico.....	26
4.4.9.1.3	Pronóstico.....	26
4.4.9.2	Liquen escrofulosorum.....	27
4.4.9.2.1	Clínica.....	27
4.4.9.2.2	Diagnóstico.....	27
4.4.9.2.3	Pronóstico.....	27
4.5	Diagnóstico de la tuberculosis cutánea.....	27
4.6	Tratamiento.....	31
5.	OBJETIVOS.....	33
5.1	Hipótesis operativa.....	33
5.2	Objetivo principal.....	33
5.3	Objetivos secundarios.....	33
6.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	34
6.1	Diseño del estudio.....	34
6.2	Población.....	34
6.3	Tamaño de la muestra.....	34
6.4	Criterios de inclusión.....	34
6.5	Criterios de exclusión.....	34
6.6	Variables del estudio y definición de variables.....	34
6.6.1	Variables operacionales.....	34
6.7	Procedimiento del estudio.....	39



6.8	Análisis de datos.....	39
7.	RESULTADOS E IMPACTO ESPERADOS.....	41
8.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	42
9.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	43
10.	PRESUPUESTO.....	44
11.	RESULTADOS.....	45
12.	DISCUSIÓN.....	50
13.	CONCLUSIONES.....	54
14.	BIBLIOGRAFÍA.....	55



1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis cutánea es una enfermedad infecciosa crónica de distribución mundial que se encuentra en aumento en países industrializados como resultado del incremento en la incidencia de la infección por VIH y la multidrogorresistencia, Por esta razón, por su morbimortalidad y por los costos que genera al sistema de salud se considera un problema de salud pública.

En nuestro país hay escasa información clínica y epidemiológica de la tuberculosis cutánea.



2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Existe la necesidad de describir las características clínicas y epidemiológicas de la tuberculosis cutánea en nuestra población, buscando incentivar el diagnóstico temprano de la enfermedad y disminuir su morbimortalidad.

3. INTRODUCCION

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa crónica de distribución mundial. Es más común en países en vía de desarrollo, sin embargo el número de casos en países industrializados aumentó como resultado del incremento en la incidencia de la infección por VIH y la multidrogorresistencia, entre otros (1). El principal órgano afectado es el pulmón, sin embargo, existen diversas formas extra pulmonares dentro de las cuales está la tuberculosis cutánea, la cual es producida principalmente por *Mycobacterium tuberculosis*, pero también puede ser causada por otros miembros del Complejo *Mycobacterium tuberculosis* tales como: *Mycobacterium bovis* o *Mycobacterium bovis* BCG, que corresponde el bacilo de Calmette – Guerin utilizado en la vacunación anti tuberculosa.

La infección ocurre habitualmente por inhalación de la micobacteria, aunque también se puede adquirir por ingestión o inoculación, por lo que las lesiones cutáneas pueden ser adquiridas de forma endógena o exógena, siendo esta ultima la menos frecuente.

Existen múltiples clasificaciones de la enfermedad teniendo en cuenta su patogénesis, presentación clínica, su histología, entre otros. Entre los tipos de TB cutánea podemos encontrar el chancro tuberculoso, la escrofuloderma, la tuberculosis periorificial, la tuberculosis miliar, las gomas tuberculosas, la tuberculosis verrucosa cutis y el lupus vulgar. Además existen las tubercúlides, un grupo de entidades cutáneas cuya nosología es aún un tema controversial, a través de la historia se han considerado como reacciones de hipersensibilidad a la presencia de *Mycobacterium tuberculosis* o a fragmentos de este presentes en un foco de infección interno en un individuo con inmunidad moderada a alta, se incluyen en esta categoría las tubercúlides papulonecroticas, el liquen escrofuloso y el eritema indurado de Bazin, este último considerado por los autores de este trabajo como una verdadera tuberculosis cutánea, dado los múltiples reportes de la detección de ADN de la micobacteria mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a partir de lesiones de los pacientes.

El diagnóstico de la TB cutánea es un reto por el polimorfismo de sus presentaciones clínicas, el gran número de diagnósticos diferenciales y la dificultad para aislar la micobacteria. Requiere un alto índice de sospecha por parte del médico y tener en cuenta distintos factores que pueden modificar la presentación clínica: la patogenicidad del microorganismo, la puerta de entrada de la infección, el estado inmunológico del paciente y factores locales de la piel. En general todos los métodos diagnósticos tienen una sensibilidad y especificidad menor para las formas cutáneas de TB que para las formas pulmonares. Por esto se requiere la combinación de diferentes métodos, buscando que la suma de elementos positivos ofrezca la base para un buen diagnóstico.

El tratamiento de la TB cutánea y las tubercúlides, es igual al tratamiento de la tuberculosis pulmonar, que consiste en una terapia de múltiples medicamentos por un largo periodo de tiempo. En los pacientes inmunocompetentes con cepas sensibles se utilizan dos fases de tratamiento; la primera es conocida como fase intensiva o bactericida en la que se busca reducir de forma rápida el total de *Mycobacterium tuberculosis* y la segunda fase es conocida como de mantenimiento o esterilización, diseñada para eliminar las bacterias restantes que fueron resistentes a la fase inicial.

4. MARCO TEORICO

4.1 EPIDEMIOLOGIA

Según la OMS en el año 2015 la tuberculosis afectó 10.4 millones de personas en todo el mundo, de los cuales 5,9 millones (56%) eran hombres, 3,5 millones (34%) mujeres y un millón (10%) niños. Las personas VIH-positivas representaron 1,2 millones (11%) de todos los casos nuevos de TB y se presentaron 1.8 millones de muertes debidas a la enfermedad. (2) (3) En Colombia la incidencia de tuberculosis en el mismo año según la OMS fue 31 casos por cada 100000 habitantes. (2) En el hospital San Juan de Dios de Bogotá, entre los años 1992 -1998, se presentaron 850 casos de tuberculosis de los cuales 62 tuvieron infección mixta pulmonar y extrapulmonar. (4)

La tuberculosis cutánea es una presentación poco frecuente de la tuberculosis que representa del 1 al 2% de los casos de tuberculosis y del 0.1 al 1% de todas las enfermedades cutáneas. (5) Las presentaciones clínicas más frecuentes son el lupus vulgar y la escrofuloderma. (5) (6) En el hospital San Juan de Dios de Bogotá, entre los años 1992 - 1998, se documentaron 362 casos de tuberculosis extrapulmonar de los cuales el 1.1% estuvieron asociados a tuberculosis cutánea. (4)

De acuerdo al Sivigila a la semana epidemiológica 52 de 2016 se presentaron en nuestro país 32 casos de TB cutánea que representaron el 1,4% de todas las formas de TB extrapulmonar notificadas en Colombia. (32)

4.2. ETIOLOGIA

La tuberculosis cutánea es producida principalmente por *Mycobacterium tuberculosis*, pero también puede ser causada por *Mycobacterium bovis* o *Mycobacterium bovis* BCG, que corresponde al bacilo de Calmette –Guerin utilizado en la vacunación anti tuberculosa. *Mycobacterium tuberculosis* es una bacteria que pertenece a la clase *Schizomycetes*, orden *Actinomycetales*, familia *Mycobacteriaceae* y género *Mycobacterium*. Esta micobacteria es un bacilo ácido-alcohol resistente no móvil, no

encapsulado, aerobio estricto, que mide entre 1 y 10 μm de largo y entre 0.2 y 0.6 μm de ancho. (7)

La infección ocurre habitualmente por inhalación de la micobacteria, aunque también se puede adquirir por ingestión o inoculación, (4) por lo que las lesiones cutáneas pueden ser adquiridas de forma endógena o exógena, siendo esta última la menos frecuente. (7)

Para la infección exógena por inoculación, se necesita una solución de continuidad en la piel o la mucosa como puerta de entrada de la micobacteria. Se han descrito infecciones después de inyecciones con agujas no esterilizadas, piercings, tatuajes, respiración boca a boca durante la reanimación cardiopulmonar, inyecciones intramusculares administradas por una persona con TB, picaduras de insectos, venopunción y circuncisión realizada por una persona con TB pulmonar activa, entre otras. (8)

La infección endógena ocurre en pacientes con infecciones concurrentes en otros sitios con diseminación linfática, hematógena o por contigüidad.

4.3 CLASIFICACIÓN

A través de los años se ha intentado realizar un sistema de clasificación de la TB que englobe su amplio espectro de manifestaciones cutáneas. Sin embargo esa misma complejidad, diversidad clínica y patogénica ha llevado a confusiones nosológicas y a una nomenclatura redundante y engorrosa (8).

Las primeras clasificaciones estaban basadas en la morfología de la lesiones, sin embargo a medida que avanzaba el conocimiento de la enfermedad se encontró que lesiones morfológicamente muy similares podían tener comportamientos totalmente distintos. (1) En 1981 Beyt y colaboradores son los primeros en clasificar las lesiones según la ruta de infección, excluyendo las presentaciones atípicas y las tuberculides. (9) En 1993 Tappeiner y Wolff propusieron una clasificación igualmente basada en la ruta de infección pero que incluía las formas causadas por la vacunación anti TB y las tuberculides (1). **Tabla 1**



Existe otro sistema de clasificación que incluye la carga bacilar, basada en la clasificación descrita por Ridley y Jopling para la lepra en 1966 (10). En este sistema se separan las formas multibacilares de las paucibacilares. En las primeras se observan un número grande de bacilos ácido –alcohol resistentes en el frotis, en la biopsia de piel o un gran crecimiento de micobacterias en el cultivo (1). Las presentaciones paucibacilares poseen una carga baja de micobacterias, las cuales pueden o no ser observadas en el frotis, el cultivo o la histología. **Tabla 2.**

Tabla 1. Clasificación de la tuberculosis cutánea (1)

INFECCION ENDOGENA	INFECCION EXOGENA
<p>LINFATICA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lupus vulgar 	<ul style="list-style-type: none"> • Chancro tuberculoso • Tuberculosis verrucosa cutis • Algunos casos de lupus vulgar
<p>HEMATOGENA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tuberculosis miliar • Gomas tuberculosas • Lupus vulgar • Tubercúlida papulo-necrótica 	
<p>POR CONTIGÜIDAD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Escrofuloderma • Tuberculosis periorificial 	

Tabla 2. Clasificación de la tuberculosis cutánea según la carga de bacilos (1)

FORMAS MULTIBACILARES	FORMAS PAUCIBACILARES
<ul style="list-style-type: none">• Chancro tuberculoso• Escrofuloderma• Tuberculosis periorificial• Tuberculosis miliar• Gomas tuberculosas	<ul style="list-style-type: none">• Tuberculosis verrucosa cutis• Lupus vulgar• Tubercúlides

4.4 FORMAS CLÍNICAS DE TUBERCULOSIS CUTANEA

4.4.1 CHANCRO TUBERCULOSO (TUBERCULOSIS DE INOCULACION PRIMARIA)

Aparece por la introducción directa del *Mycobacterium* a través de una herida en la piel o la mucosa en un individuo sin infección previa o sin inmunidad a la micobacteria (1) (11).

Es frecuente en trabajadores de la salud y niños no vacunados que tienen contacto con personas que padecen TB pulmonar. También se ha reportado en heridas quirúrgicas, tatuajes, piercings, circuncisión y luego de respiración artificial boca a boca durante la reanimación (6).

4.4.1.1 Clínica

Dos a 4 semanas después de la inoculación aparece en el sitio de entrada una pápula o nódulo eritematoso que progresa a una ulcera crónica poco profunda, asintomática, de bordes socavados y fondo granulomatoso (7).

Es frecuente la aparición de una linfadenopatía regional no dolorosa (1) en las siguientes 3 a 8 semanas (12) que puede drenar, formar fistulas y calcificarse. (8) (13)

El complejo de chancro tuberculoso y adenopatía regional es el análogo cutáneo al complejo de Gohn en la tuberculosis pulmonar (8).

4.4.1.2 Diagnóstico

La PPD es inicialmente negativa, pero se torna positiva en el transcurso de la enfermedad (6), usualmente a los 15 días (13).

En la histología temprana se observa una reacción inflamatoria aguda con abundantes neutrófilos, áreas de necrosis y bacilos tuberculosos. Tres a 6 semanas después se observa un patrón granulomatoso, con aumento de las células gigantes, células epiteloides, necrosis caseosa y disminución de los bacilos (6) (8). Este paso de lesión multibacilar a lesión paucibacilar es el resultado del desarrollo de la respuesta inmune del paciente. (12)

Entre los diagnósticos diferenciales encontramos granulomas a cuerpo extraño, sarcoidosis, sífilis, infección por otras micobacterias, leishmaniasis, esporotricosis y otras micosis profundas (14) (13).

4.4.1.3 Pronóstico

Usualmente la úlcera cicatriza en el primer año, sin embargo, si la respuesta inmune del huésped es deficiente puede desarrollarse tuberculosis miliar aguda. Además, si quedan focos de infección latente, esta puede reactivarse localmente o diseminarse y aparecer como lupus vulgar (12).

4.4.2 TUBERCULOSIS VERRUCOSA CUTIS

Es la forma más común de tuberculosis cutánea exógena. (7) Aparece después de la inoculación directa de *Mycobacterium tuberculosis* en la piel de personas previamente expuestas con una inmunidad media o alta; por esta razón la vacunación no protege contra esta variante. (1)

Es más frecuente su hallazgo en personal de la salud en contacto con pacientes tuberculosos o material de autopsia con tuberculosis. (6)

4.4.2.1 Clínica

Se caracteriza por la aparición de una pápula eritematosa solitaria, indolora, rodeada de un halo eritemato-violáceo, que progresa a una placa verrucosa con extensión centrifuga generando atrofia central. También puede tener fisuras en la superficie a través de las cuales hay exudación de pus o eliminación de un material queratósico. (1) La localización más frecuente de las lesiones corresponde a: manos, pies, tobillos y glúteos. (7) Pueden haber adenopatías asociadas, sobre todo si hay sobreinfección bacteriana. (1)

4.4.2.2 Diagnóstico

La PPD es fuertemente positiva (13) y el cultivo es generalmente negativo dada la hiperergia y paucibacilaridad de esta forma clínica. (6)

La biopsia de piel puede mostrar hiperqueratosis, acantosis, hiperplasia pseudoepiteliomatosa con granulomas tuberculoides caseificantes. La visualización de las micobacterias es muy difícil y en ocasiones no se ven los bacilos. (1)

Entre los diagnósticos diferenciales encontramos la paracoccidioidomicosis, leishmaniasis, esporotricosis, cromoblastomicosis, micobacteriosis atípica, liquen plano hipertrófico, carcinoma escamocelular, bromoderma, verruga vulgar, queratoacantoma centrífugo y pioderma vegetante. (13)

4.4.2.3 Pronóstico

Las lesiones pueden persistir por varios años y la resolución espontánea es poco frecuente. (6) Pueden aparecer complicaciones como infecciones bacterianas y elefantiasis en lesiones muy extensas que comprometan las extremidades. La respuesta de esta forma clínica al tratamiento anti tuberculoso es buena. (7)

4.4.3 ESCROFULODERMA

También llamada tuberculosis colicuvativa cutis (7), es la forma más común de tuberculosis cutánea en niños y ancianos (8). Aparece debido a la propagación directa a la piel adyacente desde un foco cercano de tuberculosis ganglionar, ósea o articular (1). Se asocia en un 35% de los casos a afectación pulmonar (11).

4.4.3.1 Clínica

Se observan nódulos eritemato-parduzcos, no dolorosos, que crecen gradualmente formando abscesos, úlceras y fístulas que drenan un material seroso, purulento o caseoso. (1). Es frecuente la disposición lineal o esporotricoides (8). Los lugares de aparición más frecuentes son el cuello, las axilas, la pared torácica y la región inguinal. (14)

4.4.3.2 Diagnóstico

La PPD es usualmente positiva (8) y es frecuente observar micobacterias en el frotis y el cultivo. (8). En la biopsia de piel se observan granulomas tuberculoides rodeando áreas de necrosis caseosa. (1) Con la progresión de la lesión la formación de granulomas es reemplazada por un infiltrado inflamatorio crónico, no específico, mientras que las Micobacterias se hacen más escasas. (8).

Entre los diagnósticos diferenciales podemos encontrar actinomicosis, paracoccidiodomicosis, granuloma inguinal, linfogranuloma venéreo, metástasis cutáneas e hidradenitis supurativa. (14)(7)

4.4.3.3 Pronóstico

Las úlceras pueden resolver espontáneamente (8) dejando una cicatriz hipertrófica, queloide, retracciones o atrofia (7). Además puede desarrollarse lupus vulgar en las cicatrices y cerca de las áreas de escrofuloderma (7).

4.4.4 TUBERCULOSIS PERIORIFICAL

Es una forma de tuberculosis cutánea poco frecuente que afecta la mucosa de individuos inmunocomprometidos con tuberculosis avanzada en otros órganos como el tracto gastrointestinal, genitourinario o los pulmones. (1)

4.4.4.1 Clínica

Las lesiones aparecen en la región oral, nasal, anal o genital producto de la auto-inoculación por contigüidad con sitios con infección activa. (1) Se observan nódulos eritemato-amarillentos que coalescen y forman úlceras en sacabocado, no dolorosas, circulares o de bordes irregulares, con un fondo fibrinoso pseudomembranoso. (13)

4.4.4.2 Diagnóstico

La prueba de tuberculina puede o no ser positiva. (1) El cultivo es generalmente positivo. (13) Los organismos pueden observarse fácilmente en la biopsia de piel hacia la dermis profunda y las paredes de las úlceras. (1) Además se puede observar ulceración superficial, granulomas tuberculoides y necrosis de caseificación en la dermis profunda. (8) (15)



4.4.4.3 Pronóstico

El pronóstico es malo ya que los pacientes usualmente tienen una enfermedad severa de los órganos internos antes de la aparición de las manifestaciones cutáneas (1). Las lesiones no auto resuelven y tienden a la cronicidad.

4.4.5 TUBERCULOSIS MILIAR

También llamada tuberculosis diseminada, es una variante severa y poco frecuente que aparece principalmente en pacientes inmunocomprometidos y niños anérgicos, caracterizada por la diseminación hematógena de la micobacteria a diferentes órganos desde un foco pulmonar o meníngeo (10).

Aunque es una forma poco común, ha aumentado su incidencia en pacientes con VIH, sobre todo en aquellos con cargas virales menores de 100 células/ μ L (10) y en pacientes con terapias inmunosupresoras, enfermedades inflamatorias o autoinmunes (1).

4.4.5.1 Clínica

Se pueden encontrar pápulas eritemato-violáceas con vesículas pequeñas en su superficie, que al romperse dejan un centro umbilicado con costra necrótica. Pueden comprometer una extensa área del cuerpo, siendo el tronco, los glúteos, los muslos y los genitales las localizaciones más frecuentes (1) (8) Es usual la presencia de síntomas sistémicos como fiebre, anorexia, astenia y pérdida de peso. (7)

4.4.5.2 Diagnóstico

La prueba de tuberculina es usualmente negativa dado que el paciente se encuentra anérgico. (7). En la biopsia de piel se puede encontrar un infiltrado inflamatorio inespecífico rico en linfocitos y plasmocitos, micro abscesos compuestos por neutrófilos y numerosas micobacterias, además de áreas focales de necrosis caseosa, vasculitis necrotizante y trombos vasculares. (8)(15)

4.4.5.3 Pronóstico

Puede llevar a deterioro rápido del paciente e incluso a la muerte, ya que generalmente los pacientes se encuentran muy comprometidos en el momento de las manifestaciones cutáneas. La cicatrización de las lesiones es atrófica y es característico que se rodee por un halo de hiperpigmentación parda. (1)

4.4.6 GOMAS TUBERCULOSAS

También conocidas como abscesos tuberculosos metastásicos, aparecen por la diseminación metastásica hematológica de micobacterias latentes. (6) Es más frecuente en niños con desnutrición y adultos inmunocomprometidos (1)

4.4.6.1 Clínica

Se caracteriza por la aparición de uno o varios nódulos fluctuantes acompañados de fistulas. Pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo pero es más frecuente verlos en el tronco y las extremidades. En ocasiones son indistinguibles clínicamente de la escrofuloderma. (1) (6)

4.4.6.2 Diagnóstico

La prueba de tuberculina es variable. (1) La histología puede mostrar ulceración central, necrosis caseosa masiva rodeada de células gigantes y macrófagos con numerosas micobacterias. (15)

4.4.7 LUPUS VULGAR

Es la forma más común de la tuberculosis cutánea. Las lesiones aparecen como resultado de la extensión desde un foco profundo de tuberculosis por diseminación hematológica o

linfática, por re-inoculación, por vacunación con BCG o desde una cicatriz de escrofuloderma. (1)

4.4.7.1 Clínica

Se encuentran nódulos pequeños, eritemato-parduzcos, blandos, con apariencia de jalea de manzana a la diascopia, localizados en la cabeza, cuello, miembros inferiores y glúteos. (7) Existen diferentes formas clínicas, entre las cuales se encuentran: la placa clásica o queratósica, la forma hipertrófica, la forma ulcerativa, y la forma vegetante. La placa clásica es la forma más común, comienza como pápulas eritemato-parduzcas discretas que coalescen y forman placas del mismo color con un borde verrucoso levemente elevado y atrofia central. (1)

4.4.7.2 Diagnóstico

La prueba de tuberculina es positiva. La confirmación por cultivo es poco frecuente (1). En la biopsia de piel se puede encontrar una epidermis atrófica o hipertrófica, acantosis, papilomatosis y hasta hiperplasia pseudoepiteliomatosa. Además pueden verse granulomas tuberculosos bien formados con áreas escasas de necrosis caseosa central, principalmente en la dermis superior. El infiltrado linfocítico es denso y los bacilos son escasos o ausentes. (15)

4.4.7.3 Pronóstico

Se caracteriza por su cronicidad y su deterioro progresivo. Si las lesiones persisten pueden generar úlceras, deformación anatómica severa (11) y aumento del riesgo de malignidad. (1) La incidencia de transformación maligna a carcinoma escamocelular va del 0.5 al 10.5% y usualmente ocurre después de los 25 a 30 años de evolución de la lesión sin tratamiento. También se ha reportado el desarrollo de otras malignidades como sarcoma y carcinoma basocelular (7) (8)

4.4.8 ERITEMA INDURADO DE BAZIN

Fue descrita por el médico francés Pierre-Antoine-Ernest Bazin en 1861 como una “escrofulide eritematosa benigna” en una época en la que no se había identificado el bacilo causal y 35 años antes de que Darier introdujera el término de tuberculide. (19)

4.4.8.1 Clínica

Es una paniculitis caracterizada por múltiples nódulos eritemato-violáceos, con tendencia a la ulceración, dolorosos, recurrentes, que afectan con mayor frecuencia a las mujeres en la cara posterior de las piernas. Las úlceras que se forman son poco profundas y con bordes violáceos. (1) (13)

4.4.8.2 Diagnóstico.

La PPD es positiva. En la biopsia de piel se pueden encontrar 3 de los siguientes 4 elementos: paniculitis septal, necrosis grasa, vasculitis de pequeño o mediano vaso o granulomas. No se observan microorganismos. (19)

4.4.8.3 Pronóstico

Las lesiones son crónicas, con resolución lenta y es frecuente la cicatrización atrófica o hiperpigmentada. (1)

4.4.9 TUBERCULIDES

La nosología de las tuberculides es aún un tema controversial, a través de la historia se han considerado como reacciones de hipersensibilidad a la presencia de *Mycobacterium tuberculosis* o a fragmentos de este presentes en un foco de infección interno en un individuo con inmunidad moderada a alta, (11) (27) sin embargo existen múltiples reportes de la detección de ADN de la micobacteria mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en las lesiones de las tuberculides (16) (1) (27)

4.4.9.1 TUBERCULIDE PAPULO NECRÓTICA

La mayoría de casos son causados por *Mycobacterium tuberculosis* en niños y adultos jóvenes con inmunidad adecuada (11), aunque existen reportes de casos posteriores a la vacunación con el bacilo de Calmette – Guerin. (16)

4.4.9.1.1 Clínica

Se caracteriza por pápulas eritematosas, con ulceración central y costra hemática, simétricas, localizadas generalmente en las superficies extensoras de las extremidades. También se ha descrito compromiso circunscrito de pene y cuero cabelludo. (16) Al resolver suelen dejar cicatrices atróficas e hiperpigmentadas. (6)

4.4.9.1.2 Diagnóstico

La prueba de tuberculina es usualmente positiva. Típicamente no se logran encontrar los bacilos en los frotis o cultivos. Sin embargo, en un estudio se logró identificar ADN de *Mycobacterium tuberculosis* hasta en el 77.8% de las biopsias, usando reacción en cadena de la polimerasa (PCR). (16)

Los cortes histológicos pueden mostrar hiperplasia psoriasiforme, granulomas epitelioides con linfocitos y células gigantes acompañadas de necrosis, vasculitis leucocitoclástica, linfocítica o granulomatosa con necrosis fibrinoide de la pared del vaso y oclusión por trombos. Las lesiones más desarrolladas muestran una zona central de necrosis de coagulación rodeada por células inflamatorias. (17).

4.4.9.1.3 Pronóstico

Por la patogénesis de la tuberculide papulonecrótica el pronóstico debería estar relacionado con el compromiso extracutáneo, por lo tanto se debe descartar compromiso sistémico en todos los casos. (18) El tratamiento antituberculoso es generalmente efectivo. (16)

4.4.9.2 LIQUEN ESCROFULOSORUM

4.4.9.2.1 Clínica

Se pueden encontrar múltiples pápulas perifoliculares, asintomáticas, eucrómicas, eritematosas o amarillentas, hiperqueratósicas, algunas de aspecto liquenoide, agrupadas generalmente en el tronco. (1)(11)

4.4.9.2.2 Diagnóstico

La prueba de tuberculina suele ser positiva. (13) En la biopsia de piel se pueden observar granulomas superficiales y perifoliculares con poca necrosis caseosa o sin ella. No es posible visualizar microorganismos, (1) aunque en algunos casos se ha identificado DNA de la micobacteria por PCR (13).

4.4.9.2.3 Pronóstico

Suelen progresar inicialmente para luego desaparecer en semanas a meses sin dejar cicatriz (1)

4.5 DIAGNOSTICO DE LA TUBERCULOSIS CUTANEA

El diagnóstico de la tuberculosis cutánea es un reto por el polimorfismo de sus presentaciones clínicas, el gran número de diagnósticos diferenciales y la dificultad para aislar la micobacteria. (5) Requiere un alto índice de sospecha por parte del médico y tener en cuenta distintos factores que pueden modificar la presentación clínica: la patogenicidad del microorganismo, la puerta de entrada de la infección y el estado inmunológico del paciente, además de factores locales de la piel. (6)

En general todos los métodos diagnósticos tienen una sensibilidad y especificidad menor para las formas cutáneas de TB que para las formas pulmonares. (15) Por esto se

requiere la combinación de diferentes métodos, buscando que la suma de elementos positivos ofrezca la base para un diagnóstico. (15)

Lo recomendado es una historia clínica detallada, un examen físico completo, realización de prueba de tuberculina o un ensayo de liberación de interferón gamma, biopsia de piel para cultivo, examen directo y estudio de patología con tinciones especiales, identificación del ADN mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) además de otras pruebas diagnósticas como el cultivo de esputo o la radiografía de tórax. (1) (20)

El frotis con tinción de Ziehl-Neelsen para la identificación de bacilos ácido –alcohol resistentes es útil si las lesiones tienen una alta carga de micobacterias como la tuberculosis de inoculación primaria, la escrofuloderma, la tuberculosis miliar o las gomas tuberculosas. (1)(15) Aunque no diferencia el tipo de micobacteria.

El cultivo sigue siendo el método más confiable para demostrar la presencia de la micobacteria y su sensibilidad a los antibióticos, pero su sensibilidad es baja y su tiempo de crecimiento es de varias semanas. La sensibilidad del cultivo es del 80 al 85% y su especificidad es del 98.5% para tuberculosis pulmonar, cifra que baja significativamente para el diagnóstico de la tuberculosis cutánea. (1) (15) (20)

En un estudio para tuberculosis cutánea la positividad fue del 23% en el medio tradicional, con un incremento al 75% cuando se utilizó un medio de cultivo radiométrico. (15)

Los medios de cultivo más utilizados para el aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* son aquellos a base de huevo (Löwenstein-Jensen [LJ]) y los semisintéticos con agar (7H10 y 7H11 de Middlebrook). Sin embargo se han diseñado medios de cultivo líquidos que permiten detectar crecimiento en tiempos más cortos; los más usados son el BACTEC® en sus versiones radiométrica (BACTEC® 460) o fluorimétrica (BACTEC® 960/MGIT) (20)

El test de la tuberculina identifica individuos sensibilizados a *Mycobacterium tuberculosis*. El test se hace positivo 2 a 10 semanas después de la infección. (15) Su resultado es

variable en la tuberculosis cutánea dependiendo de la presentación clínica y el estado inmune del paciente.

Otra prueba diagnóstica es el ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA por sus siglas en inglés) en el que se mide la cantidad de interferón gamma liberado por los linfocitos T tras la exposición a antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* que no están presentes en el bacilo de Calmette-Guerin ni en otras micobacterias no tuberculosas (excepto *M. kansasii*, *M. szulgai* y *M. marinum*), lo que le confiere mayor especificidad, en especial en poblaciones endémicas y vacunadas por BCG. (15) Existen 2 pruebas aprobadas por la FDA, el QuantiFERON TB Gold y el T-SPOT.TB, este último fue usado en un estudio de tuberculosis cutánea encontrando una sensibilidad del 91.6% (IC95%: 64.6%-98.5%), valor similar al encontrado para la TB pulmonar, pero una especificidad baja del 75.8% (CI95%: 59%-87.2%). (15)

La PCR o reacción en cadena de la polimerasa es una prueba diagnóstica en la que se busca generar *in-vitro* grandes cantidades de un determinado fragmento de ADN a partir de cantidades mínimas del mismo presente en el tejido estudiado. Puede realizarse en muestras frescas o en parafina, aunque en este último caso aumenta el número de falsos negativos por degradación del ADN durante el procesamiento. (20)

Un número considerable de regiones/secuencias del genoma de la micobacteria se han identificado para la realización de la PCR. La mayoría de los estudios han utilizado la secuencia *IS6110* (20)(28)

La PCR genera resultados satisfactorios a partir de 100 bacilos por muestra en cuestión de horas (20)

La técnica se fundamenta en tres pasos:

- Desnaturalización: Separación de las cadenas de ADN por calentamiento a una temperatura de 94-96°C para romper los puentes de hidrogeno
- Anillamiento del iniciador: hibridación de 2 primers a los dos extremos 3' del fragmento de ADN a amplificar. Los primers actúan como límites de la región que

va a ser amplificada. Es necesario bajar la temperatura a 55-65°C durante 20 a 40 segundos.

- Elongación de la cadena: la ADN polimerasa Taq (polimerasa Taq) toma como molde la cadena de ADN para sintetizar la cadena complementaria, iniciando en los primers. Se hace en dirección 5´-3´y utiliza los desoxirribonucleótidos trifosfato (dNTPs), este proceso se realiza a una temperatura de 72°C (21)

Por enfriamiento se unen estas dos nuevas cadenas que se someten a un nuevo ciclo: amplificación exponencial del ADN. La interpretación se realiza a través de electroforesis en agarosa con revelado mediante bromuro de etidio y/o SYBR Green. (21)

Los resultados de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de tuberculosis cutánea con esta técnica son muy variados y su utilidad es muy controversial (22), Margall y colaboradores encontraron una sensibilidad del 77.1% y especificidad del 100% , Tan y colaboradores encontraron una sensibilidad y especificidad del 100% en las tuberculosis cutáneas multibacilares, mientras que en las paucibacilares la sensibilidad disminuyo a 55% para la tuberculosis verrucosa cutis y 60% para el lupus vulgar. La Sensibilidad general fue de 73%. Otros estudios han mostrado un rendimiento diagnóstico menor como lo muestran Sentrunk y colaboradores quienes reportan una sensibilidad del 4.5% y una especificidad del 96.5%. (23). Otros reportes muestran una sensibilidad de 56.2% en las formas paucibacilares como en el caso del estudio de Hsiao y colaboradores. (15)

Otra prueba diagnóstica que podría ser de utilidad limitada es la cromatografía, en la que se busca la identificación de las diferentes especies de micobacterias una vez que se tiene un cultivo positivo. (20)

Es esencial la búsqueda de un foco extra cutáneo de la enfermedad mediante métodos complementarios guiados por la revisión por sistemas y la epidemiología. (1)

Dado que la tuberculosis cutánea es una enfermedad más frecuente en pacientes con infección por VIH, algunos autores recomiendan la realización de ELISA para VIH a todos los pacientes con TB. (6)



4.6 TRATAMIENTO

El tratamiento de la tuberculosis cutánea y las tuberculides es igual al tratamiento de la tuberculosis pulmonar, que consiste en una terapia de múltiples medicamentos por un largo periodo de tiempo (1) (11). En los pacientes Inmunocompetentes con cepas sensibles se utilizan dos fases de tratamiento; la primera es conocida como fase intensiva o bactericida en la que se busca reducir de forma rápida el total de *Mycobacterium tuberculosis* administrando rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol diariamente por 8 semanas y la segunda fase es conocida como de mantenimiento o esterilización, diseñada para eliminar las bacterias restantes que fueron resistentes a la fase inicial, administrando isoniazida y rifampicina 3 veces a la semana por 18 semanas. **(1) TABLA 3 (24)**. Se han propuesto otros esquemas alternativos como administrar la fase inicial solo 3 veces a la semana, con igual efectividad pero con mayor riesgo de pérdida de adherencia. Después de 8 semanas de tratamiento, se considera que el paciente ya no es infectante, pero que requiere tratamiento más extenso para completar la erradicación. (1) La respuesta general al tratamiento es buena, alcanzando la cura en la mayoría de los casos. (5)

Tabla 3. Esquema de 2 fases para tratamiento de la tuberculosis pulmonar y extra pulmonar (24)

TRATAMIENTO PARA LA TUBERCULOSIS PULMONAR Y EXTRA PULMONAR		
FARMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LINEA		
	FASE INTENSIVA DIARIA POR 8 SEMANAS	FASE DE CONTINUACION 3 VECES/SEMANA POR 18 SEMANAS
ISONIAZIDA	5 mg/kg - max 300 mg	5 mg/kg - max 300 mg
RIFAMPICINA	10 mg/kg - max 600 mg	10 mg/kg - max 600 mg
PIRAZINAMIDA	25 mg/kg - max 1500 mg	
ETAMBUTOL	20 mg/kg - max 1200 mg	

Algunos autores recomiendan la administración de piridoxina para prevenir la neuropatía asociada a isoniazida en pacientes con alto riesgo de deficiencia de vitamina B6 como los alcohólicos, desnutridos, mujeres embarazadas, pacientes con enfermedades crónicas como falla renal crónica, diabetes e infección por VIH. (25)

A la hora de administrar el tratamiento existen diversos factores a tener en cuenta que pueden modificar el esquema terapéutico: edad del paciente, estado de salud general, el nivel de inmunidad, el estadio de la enfermedad, la conformidad del paciente con la duración del tratamiento y los posibles efectos adversos.

Los fármacos de segunda línea son aquellos que se usan en caso de resistencia. Entre ellos encontramos: levofloxacino, moxifloxacino y gatifloxacino, kanamicina, amikacina, capreomicina, etionamida y cicloserina (6)

En ocasiones los pacientes pueden presentar una reacción cutánea paradójica mientras están con el tratamiento anti tuberculoso, sobre todo aquellos pacientes anérgicos tratados para tuberculosis miliar. La respuesta paradójica se define como el empeoramiento clínico y/o radiológico o aparición de nuevas lesiones tras una mejoría inicial con tratamiento tuberculostático. Puede comprometer el sistema nervioso central, aparato respiratorio, ganglios y piel. En esta última se caracteriza clínicamente por un cuadro de edema fluctuante, pápulas y abscesos localizados generalmente en las extremidades. Dado que su origen es inmunológico y no indica resistencia al tratamiento está indicado continuar con los medicamentos anti tuberculosos. (26)

El tratamiento quirúrgico es una alternativa usada principalmente en el lupus vulgar, la tuberculosis verrucosa cutis y en casos recalcitrantes como terapia adyuvante. (1) (11)



5. OBJETIVOS

5.1 Hipótesis operativas.

Por ser un estudio descriptivo no se cuenta con hipótesis.

5.2 Objetivo principal

Describir las características clínicas y epidemiológicas de una serie de pacientes con tuberculosis cutánea en Bogotá Colombia diagnosticados entre enero de 2012 y septiembre de 2017.

5.3 Objetivos secundarios

- Describir las características clínicas de una serie de pacientes diagnosticados con tuberculosis cutánea mediante estudio de PCR.
- Describir las variables sociodemográficas de los pacientes diagnosticados con tuberculosis cutánea.
- Describir las ayudas diagnósticas utilizadas para el diagnóstico de tuberculosis cutánea en la serie de pacientes durante el periodo de estudio.
- Describir las características del tratamiento recibido por los pacientes de la población de estudio.



6. MATERIALES Y METODOS

6.1 Diseño del estudio

Corresponde a un estudio descriptivo y retrospectivo tipo serie de casos

6.2 Población

Pacientes diagnosticados con tuberculosis cutánea mediante PCR entre enero de 2012 y septiembre de 2017 en la práctica clínica del Dr. Michel Faizal Geagea.

6.3. Tamaño de la muestra

No aplica.

6.4 Criterios de inclusión

Pacientes en todos los grupos de edad con diagnóstico de TBC cutánea o tubercúlides confirmado por PCR, en cualquiera de sus formas clínicas.

6.5 Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico de TBC cutánea no confirmada por PCR.

6.6 Variables del estudio y definición de variables

6.6.1 Variables operacionales



Nombre de la variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Cuantitativa discreta	Numérica (años cumplidos)
Género	Hombre o mujer	Cualitativa nominal	1: Hombre 2: Mujer
Procedencia	Lugar de residencia	Cualitativa nominal	Nombre de ciudad o municipio
Estrato socioeconómico	Nivel de clasificación social y económica	Cualitativa ordinal	1: Uno 2: Dos 3: Tres 4: Cuatro 5: Cinco 6: Seis 7: Sin información
Forma clínica	Tipo clínico de la enfermedad	Cualitativa nominal	1: Chancro tuberculoso 2: Tuberculosis verrucosa cutis 3: Escrofuloderma 4: Tuberculosis periorificial 5: Tuberculosis miliar



			6: Gomas tuberculosas 7: Lupus vulgar 8: Eritema indurado de Bazin 9: Tuberculide papulonecrótica 10: Liquen escrofulosorum 11: No clasificable
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico por PCR	Cuantitativa discreta	Meses
Localización	Área del cuerpo donde se encontraba la lesión	Cualitativa nominal	1. Cara 2. Cuero cabelludo 3. Cuello 4. Tórax anterior 5. Tórax posterior 6. Región lumbosacra 7. Abdomen 8. Genitales 9. Brazos 10. Antebrazos. 11. Manos 12. Hombros 13. Muslos 14. Piernas 15. Pies 16. Glúteos 17. Axilas



			18. Ingles 19. Sin información
Inmunosupresión	Estado de inmunosupresión debida a medicamentos o enfermedad	Cualitativa nominal	1. Si 2. No 3. Sin información
Comorbilidades	Enfermedades concomitantes	Cualitativa nominal	1. VIH/SIDA 2. Diabetes 3. HTA 4. Cáncer 5. Otras ¿cuál? 6. Ninguna
TB pulmonar	Compromiso pulmonar por tuberculosis	Cualitativa nominal	1. si 2: No 3. Sin información
Otra TB extrapulmonar	Compromiso extrapulmonar diferente a la piel	Cualitativo nominal	1. si 2: No 3. Sin información
PPD	Resultado de la prueba de tuberculina	Cualitativo nominal	1. Positivo 2: Negativo 3. Sin información
Baciloscopia	Resultado del examen microscópico del esputo con tinción de Ziehl-Neelsen.	Cualitativo nominal	1. Positivo 2: Negativo 3. Sin información



Cultivo	Resultado del cultivo para micobacterias tuberculosas en la biopsia de piel	Cualitativo nominal	1. Positivo 2: Negativo 3. Sin información
Biopsia de piel	Resultado del estudio histopatológico de la lesión	Cualitativo nominal	1. Compatible 2: No compatible 3. Sin información
Tinción de Ziehl-Neelsen	Resultado de la tinción de ZN en el estudio de patología	Cualitativo nominal	1. Positivo 2. Negativo 3. Sin información
PCR- IS6110	Resultado de la reacción en cadena de la polimerasa de la secuencia de inserción 6110	Cualitativo nominal	1. Positivo 2: Negativo
Radiografía de tórax	Resultado de la radiografía de tórax para el diagnóstico de TB pulmonar	Cualitativo nominal	1. Compatible 2: No compatible 3. Sin información
Tratamiento	Tipo de tratamiento	Cualitativo nominal	1. tratamiento farmacológico de 1ra línea 2. tratamiento



	recibido		farmacológico de segunda línea 3. Cirugía 4. Otro ¿cuál? 5. Sin información
Resultado	Respuesta clínica al tratamiento	Cualitativo nominal	1. Mejoría 2. No mejoría 3. Sin información

6.7 PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Búsqueda de pacientes:

- a. Se examinó el archivo de pacientes con diagnóstico de tuberculosis cutánea de la práctica del Dr. Michel Faizal a quienes se les haya realizado PCR para el diagnóstico.
- b. Se buscaron las historias clínicas de los pacientes y se verificaron los criterios de inclusión y exclusión
- c. Se revisaron las historias clínicas, estudios paraclínicos y registros paralelos a la historia clínica que permitan responder las variables de interés.

Registro de la información:

- a. Se consignó en formato físico la información de interés para luego ser registrada en una base de datos de Excel.

6.8 ANÁLISIS DE DATOS

Para las variables categóricas se realizó descripción por frecuencias relativas y absolutas. Para las variables cuantitativas se realizó una descripción con medidas de tendencia central y/o de dispersión según su naturaleza de distribución, la cual se



confirmó mediante la prueba de Shapiro Wilk. Para las variables cuantitativas con distribución normal se describió el promedio y desviación estándar (DE) y para las variables cuantitativas con distribución no normal, se eligió la mediana y el rango intercuartílico (RIC). Estas últimas medidas se obtuvieron utilizando el programa Stata 13.



7. RESULTADOS E IMPACTO ESPERADOS

Se pudo describir una serie de pacientes con tuberculosis cutánea en cuanto a sus características epidemiológicas y clínicas, incluyendo la descripción del tratamiento.

Con la descripción de estos pacientes buscamos contribuir a la caracterización de esta patología en nuestro medio, sensibilizar a la población médica sobre la existencia de esta enfermedad en Colombia y abrir el camino para la investigación de una dermatosis que hasta la fecha no ha sido estudiada en nuestra población.

Este trabajo hace parte de la formación en investigación de un especialista clínico en dermatología.



8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este es un estudio descriptivo considerado como investigación sin riesgo de acuerdo con la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. Todos los procedimientos de la investigación estuvieron a cargo de profesionales calificados y competentes en las áreas clínicas y de investigación. Los resultados serán publicados en el presente trabajo de grado preservando la exactitud de la información y la confidencialidad de los datos individuales. Este proyecto de investigación fue aprobado por el comité de ética de la facultad de medicina de la Universidad Nacional de Colombia.



9. CRONOGRAMA

Etapa	Actividad	Fechas
Problema de estudio	Definición del problema de estudio	Agosto de 2014 – Diciembre de 2014.
Anteproyecto	Elaboración del anteproyecto y marco teórico.	Enero de 2016 – Agosto de 2017
Comité de ética	Sometimiento al comité de ética.	Septiembre de 2017
Gestión de datos	Elaboración de formatos para la recolección de datos	Octubre 2017
	Definición de bases de datos	
Recolección de información	Revisión de fuentes (historias clínicas, paraclínicos y registros paralelos a la historia clínica)	Octubre 2017 – Noviembre 2017
	Recolección de los datos y sistematización de la información	
Procesamiento de los datos	Análisis estadístico de los datos y diagramación de las salidas del análisis (tablas, gráficos, esquemas, etc.)	Noviembre 2017
	Interpretación y análisis de los resultados	
Presentación de resultados.	Presentación de resultados en el departamento de medicina interna de la Universidad Nacional de Colombia	Noviembre 2017
Entrega del Documento Final		Diciembre 2017



10. PRESUPUESTO

PRESUPUESTO ESTIMADO				
ITEM	Dedicación tiempo (Horas/mes)	Costo/hora	Costo Total	Financiación
Talento Humano	Horas			
Investigador principal (20 meses)	20	50000	20.000.000	Recursos propios de los investigadores
Coinvestigador principal(20 meses)	10	100000	20.000.000	Recursos propios de los investigadores
Coinvestigador secundario (20 meses)	10	100000	20.000.000	Recursos propios de los investigadores
Materiales				
Papelería			500.000	Investigadores
Equipos				
Computador			2.400.000	Investigadores
Impresora			200.000	Investigadores
Otros				
Llamadas telefónicas			100.000	Investigadores
Total			63.200.000	

11. RESULTADOS

En total 8 pacientes fueron diagnosticados con tuberculosis cutánea por medio de PCR entre enero de 2012 y septiembre de 2017 en la consulta de un dermatólogo en Bogotá. En la tabla 1 se describen las variables sociodemográficas de la población de estudio. La media de edad fue de 53,3 años con DE 14,2 años, afectando al sexo masculino y femenino por igual (50%), en su mayoría procedentes de Bogotá (75%) y pertenecientes con mayor frecuencia al estrado II (62,2%).

Tabla 1. Variables sociodemográficas.

Variable	Resultados
Edad ^a	Media 53,3 años DE 14,2 IC 95% 41,4;65,2
Sexo	Masculino 50% (4) Femenino 50% (4)
Procedencia	Bogotá 87.5% (7) Sin información 12.5%(1)
Estrato	I 12,5% (1) II 62,5% (5) III, IV y V 0% (0) VI 12,5% (1) Sin información 12,5% (1)

Estadístico: a Shapiro Wilk 0,062, DE Desviación estándar, IC Intervalo de confianza

Fuente: Autores

Las características clínicas se observan en la tabla 2. La mediana de tiempo de evolución fue de 18 meses con un rango intercuartil de 41 meses, la forma clínica de presentación más frecuente fue gomas tuberculosas con 62,5%, las regiones del cuerpo más afectadas fueron tórax anterior, antebrazos, muslos y piernas, cada una con un 25% de frecuencia.

Tabla 2. Características clínicas

Variable	Resultados
Tiempo de evolución ^a	Mediana 18 meses RIQ 41
Clínica	Gomas Tuberculosas 62,5% (5) Chancro Tuberculoso 12,5% (1) Escrofuloderma 12,5% (1) Eritema Indurado de Bazin 12,5% (1)
Localización	Cara 12,5% (1) Cuello 12.5%(1) Tórax anterior 25% (2)



Tórax posterior 12,5% (1)
 Lumbosacro 12.5% (1)
 Abdomen 12.5%(1)
 Brazos 12,5% (1)
 Antebrazos 25% (2)
 Manos 12,5%(1)
 Muslos 25%(2)
 Piernas 25%(2)
 Glúteos 12.5% (1)

Estadístico: a Shapiro Wilk 0,000, RIQ Rango Intercuartil

Fuente: Autores

En la tabla 3 se describen las comorbilidades, inmunosupresión y la presencia de TB pulmonar y otro tipo de TB extrapulmonar. No se observó ningún caso de inmunosupresión, TB pulmonar u otra TB extrapulmonar asociada, la comorbilidad más frecuente fue la diabetes mellitus presentándose en un 25%.

Tabla 3. Descripción de comorbilidades.

Variable	Resultado
Comorbilidad	Diabetes mellitus 25% (2) Alzheimer 12,5%(1) Epilepsia 12.5 % (1)
Inmunosupresión	0%(0)
TB pulmonar	0%(0)
Otra TB extrapulmonar	0%(0)

TB: Tuberculosis

Fuente: Autores.

En la tabla 4 se representan los resultados de las pruebas diagnósticas solicitadas, la PCR- IS6110 fue positiva en el 100% de los casos seguida de la Biopsia de piel con 87,5%, la PPD y el cultivo de la biopsia fueron positivos en el 25% de los casos y la tinción de Ziehl Neelsen solo en el 12,5%, la baciloscopia y la radiografía de tórax fueron negativas en el 100% de los participantes.

La tabla 4. Descripción de las pruebas diagnósticas.

Variable	Resultados
Biopsia de piel	Positiva 87,5% (7) Sin información 12,5%



PCR- IS6110	Positiva 100% (8)
PPD	Positiva 25% (2) Negativa 37,5% (3) Sin información 37,5 % (3)
Baciloscopia de esputo	Negativa 100% (8)
Cultivo de la biopsia	Positivo 25% (2) Negativo 50% (4) Sin información 25 % (2)
Tinción de Ziehl Neelsen de la biopsia de piel	Negativa 75% (6) Positiva 12,5% (1) Sin información (1)
Radiografía de tórax	No compatible 100% (8)

PCR-IS6110 Reacción en cadena de polimerasa de la secuencia de inserción 6110, PPD: Derivado Proteico Purificado

Fuente: Autores.

Con respecto al tratamiento los pacientes fueron manejados con medicación farmacológica de primera línea en el total de los casos obteniendo respuesta favorable en el 87,5%.

En la tabla 5 se describen todas las variables de estudio en los pacientes con la forma de presentación clínica más frecuente que fue gomas tuberculosas, una media de edad de 53.3 años, con predominio en el sexo femenino 60%, el estrato socioeconómico más prevalente fue el II, la mediana de tiempo de evolución de los síntomas fue de 18 meses, los muslos y el tórax anterior son los sitios de presentación más comunes, la comorbilidad más vista fue la diabetes, ninguno curso con TB pulmonar u otra forma de TB extrapulmonar, los pacientes presentaron PCR- IS6110 positiva en el 100% de los casos, seguido de la biopsia con 80%, la PPD fue positiva solo en el 40% y el cultivo fue positivo solo en el 20%, la baciloscopia, la tinción de Ziehl Neelsen en la patología y la radiografía de



tórax fueron negativas en todos los casos, el 100% de los pacientes fue tratado con medicación farmacológica de primera línea con mejoría en el 80%.

Tabla 5. Descripción de los pacientes con gomas tuberculosas

Variable	Resultados
Edad^a	Media 53.3 años DE 14.2 IC 95% 41.4;65,2
Sexo	Femenino 60% (3) Masculino 40% (2)
Estrato	Estrato I 20% (1) Estrato II 40% (2) Estrato III, IV y V 0% (0) Estrato VI 20% (1)
Tiempo de evolución^b	Mediana 18 meses RIQ 41
Localización	Cara 20% (1) Tórax anterior 40% (2) Tórax posterior 20% (1) Lumbosacro 20% (1) Abdomen 20% (1) Brazos 20% (1) Antebrazos 20% (1) Muslos 40% (2) Piernas 20% (1) Glúteos 20% (1)
Comorbilidades	Diabetes 40% (2) Alzheimer 20% (1) Epilepsia 20% (1)
TB pulmonar	0 % (0)



Otra TB extrapulmonar	0% (0)
PPD	Positiva 40% (2) Negativo 40% (2) Sin información 20% (1)
Baciloscopia de esputo	Negativa 100% (5)
Cultivo de la biopsia de piel	Positivo 20% (1) Negativo 60% (3) Sin información (1)
Biopsia de piel	Positiva 80% (4) Sin información (1)
Tinción de Ziehl Neelsen de la biopsia de piel	Negativa 100% (5)
PCR-IS6110	Positiva 100% (5)
Radiografía de tórax	No compatible 100% (5)
Tratamiento	Farmacológico de primera línea 100% (5)
Resultado del tratamiento	Favorable 80% (4) Sin información 20% (1)

Estadístico a Shapiro Wilk 0,062 b Shapiro Wilk 0,000; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; TB: Tuberculosis PCR-IS6110: Reacción en cadena de polimerasa de la secuencia de inserción 6110; PPD: Derivado Proteico Purificado.

Fuente: Autores



12. DISCUSION

La epidemia de la tuberculosis está aumentando en los países industrializados, con estimados de la OMS de 10.4 millones de casos nuevos en el año 2015 y 1,4 millones de muertes (2). La coinfección de *M. tuberculosis* y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se consideran las principales causas de incremento en la presentación de la enfermedad (20). La tuberculosis cutánea es poco común, comprendiendo entre el 1 al 2% de todas las formas extrapulmonares de esta enfermedad (7) y es más frecuente en los países de bajos recursos (29), puede ser causada por *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* o *Mycobacterium bovis* BCG (1). En el mundo se han identificado diversas series de casos, como por ejemplo: Farina (España), 11 casos en 14 años; Visser (Sudáfrica), 92 casos en 12 años; Chong (Hong Kong), 176 casos en 10 años; Jerajani (India), 291 casos en 10 años; Kumar (India), 402 casos en 25 años; Buttho (Pakistán), 153 casos en 4 años; y Tincopa (Perú), 32 casos en 2 años (14); nuestro estudio logra ser uno de los primeros referentes nacionales que se suman a la literatura mundial y marca algunas diferencias con esta.

Al comparar las variables estudiadas Sharma et al registraron una mayor presentación de la enfermedad en pacientes de sexo masculino (3) lo que difiere de los resultados de esta investigación en la que no se presentaron diferencias por sexo en el análisis global. Sin embargo en un sub-análisis estratificado por la forma clínica más común (gomas tuberculosas) se observó una mayor frecuencia en el sexo femenino. Estudios previos han reportado predominancia femenina para las gomas tuberculoides cuando son de patrón esporotricoides (31).

La edad media de presentación fue de 53,3 años, la mediana de tiempo de evolución fue de 18 meses y las gomas tuberculosas fueron la forma clínica más prevalente; estos datos difieren de lo publicado por Abdelmalek et al que identificaron una edad media de aparición de 43.8 años y la variante clínica más

común en su estudio fue la escrofuloderma en el 65% de los casos (5). Las gomas tuberculosas tradicionalmente se han considerado formas de diseminación hematógena, sin embargo en nuestro estudio no se identificaron focos extracutáneos de tuberculosis. Con respecto a la localización de las lesiones en esta serie de casos se identificó una mayor presentación en tórax anterior y extremidades, regiones que también fueron descritas en un estudio descriptivo retrospectivo realizado por Spelta et al quienes informaron un mayor predominio en las extremidades inferiores (10). Algunos autores precisamente consideran que la localización en tronco y extremidades es la más común en las gomas tuberculosas (14), la forma de presentación predominante en nuestro estudio.

En lo relacionado con las comorbilidades se observó a la diabetes como la principal patología acompañante y no se encontró ningún caso de coinfección con VIH u otras causas de inmunosupresión, sin embargo la literatura informa que los pacientes con VIH tienen 29 veces más riesgo de presentar tuberculosis (30) y Spelta encontró que el 14.3 % tenía coinfección con VIH (10). Anecdóticamente existe el reporte de caso de un paciente con diabetes mellitus que presentó infección por tuberculosis en el sitio de aplicación de la insulina (31).

En lo concerniente a las pruebas diagnósticas la PCR- IS6110 fue positiva en el 100% de los casos, como era de esperarse por ser criterio de inclusión, seguida de la biopsia en el 87,5%, la PPD en el 25% y la Tinción de Ziehl Neelsen en el 12.5 %; estos últimos datos son diferentes al estudio realizado en 20 pacientes con tuberculosis cutánea por Wang quien identificó la PPD positiva en el 80% y la tinción de Ziehl Neelsen en el 20 % de los participantes (22). Es de resaltar que a pesar de que la forma clínica más frecuente fue multibacilar (gomas tuberculosas) hubo una alta proporción de cultivos negativos, lo que apoya aún la necesidad de complementar siempre el diagnóstico con la PCR. En nuestro estudio se describió un caso de eritema indurado de Bazin; el hallazgo de positividad en la PCR de las lesiones de este tipo de paniculitis siempre ha sido controversial y hace parte del dilema diagnóstico entre si es una tuberculoides o una tuberculosis cutánea real.

Dada la sensibilidad de la PCR-IS6110 proponemos que el eritema indurado de Bazin es una consecuencia directa de la infección por, un hecho que no había sido reconocido probablemente porque las técnicas anteriormente usadas tenían baja sensibilidad para cantidades pequeñas de micobacterias (27).

Todos los pacientes fueron tratados con la terapia farmacológica de primera línea evidenciando una respuesta positiva en el 87.5%, del 12,5% restante no se tiene información del resultado del tratamiento, no se registraron pacientes con respuesta paradójica al tratamiento antituberculoso, lo que contrasta con lo reportado por Fernández en su estudio (26).

En cuanto a la eficacia de esta investigación, este estudio tiene una adecuada validez interna para ser punto de referencia con respecto al conocimiento nacional de la tuberculosis cutánea ya que hasta la fecha no se había realizado una descripción de este tipo de pacientes en nuestro medio. En lo concerniente a la validez externa podría compararse con otras investigaciones latinoamericanas y globales debido a las variables que se pretendieron describir, las cuales son similares a otras publicaciones internacionales (3,10).

Uno de los principales limitantes en esta investigación es que las series de casos son estudios primarios, observacionales y descriptivos no analíticos; que no permiten generar causalidad, pero pueden ser el paso inicial para el diseño de estudios de mayor jerarquía que logren generar un conocimiento más sólido en lo relacionado a la tuberculosis cutánea en la población Colombiana. Otra limitación importante del estudio es que solo se escogieron pacientes con PCR positiva, esto pudo limitar el número de participantes, sin embargo esta decisión se tomó para buscar una mayor especificidad en los criterios de inclusión y para describir las características clínicas, epidemiológicas y de tratamiento en los pacientes con los que hemos tenido la experiencia de usar esta técnica, que aunque útil, aun no tiene un uso extendido en nuestro medio. La PCR tiene un gran valor en el diagnóstico de la tuberculosis cutánea debido a 3 hechos: el número de



microorganismos en las lesiones cutáneas no siempre es lo suficientemente alto como para ser detectados por el examen microscópico; no todos los bacilos ácido alcohol resistentes son *M. tuberculosis* y el tiempo de procesamiento de la PCR es mucho menor que el periodo de crecimiento del cultivo (27), lo que permite iniciar tratamiento más temprano.

13. CONCLUSIONES

Este estudio permitió describir las características epidemiológicas y clínicas de una serie de pacientes con tuberculosis cutánea en quienes se llegó al diagnóstico mediante el uso de la reacción en cadena de la polimerasa. Encontramos similitudes respecto a la literatura mundial en variables como la localización de las lesiones o el tratamiento, pero también encontramos diferencias sustanciales, especialmente en la forma clínica más frecuente (gomas tuberculosas) y la falta de asociación con inmunosupresión. Otro hecho notable fue la ausencia de tuberculosis extracutánea en pacientes con gomias tuberculosas, contrario a lo que se espera para esta variante. Este hallazgo es de gran importancia ya que eran pacientes con manifestaciones clínicas completamente compatibles con este tipo de tuberculosis cutánea. Este fenómeno pudo deberse a las limitaciones del estudio (estudio retrospectivo) o a la presencia de focos diferentes al pulmonar que no se estudian frecuentemente, sin embargo no podemos descartar otras causas, como una prevalencia mayor a la descrita de gomias tuberculosas sin foco extracutáneo en nuestro medio, e incluso, a la descripción de una nueva forma de tuberculosis no considerada por otros autores anteriormente.

Aunque por el diseño del estudio no es posible evaluar la efectividad de la PCR para el diagnóstico de la tuberculosis cutánea, si se contribuye a la divulgación de la utilidad de esta técnica en nuestro medio.



14. BIBLIOGRAFIA

1. Frankel A, Penrose C, Emer J. Cutaneous tuberculosis: a practical case report and review for the dermatologist. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2009; 2(10):19-27.
2. World Health Organization (2016). Global tuberculosis report 2016. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2016
3. Sharma S, Sehgal VN, Bhattacharya SN, Mahajan G, Gupta R. Clinicopathologic spectrum of cutaneous tuberculosis: a retrospective analysis of 165 Indians. *Am J Dermatopathol*. 2015; 37(6):444-50.
4. Paez M, Neira MC, Latorre P, Faizal M. Tuberculosis: compromiso pulmonar y extrapulmonar (cutánea y ganglionar). *Rev. Fac. Med*. 2000; 48(3): 130-3.
5. Abdelmalek R, Mebazaa A, Berriche A, Kilani B, Ben Osman A, Mokni M, Tiouiri Benaissa H. Cutaneous tuberculosis in Tunisia. *Med Mal Infect*. 2013; 43(9):374-8.
6. Concha R M, Fich S F, Rabagliati B R, Pinto S C, Rubio L R, Navea D O, González B S. Cutaneous tuberculosis: two case reports and review. *Rev Chilena Infectol*. 2011; 28(3):262-8.
7. Santos JB, Figueiredo AR, Ferraz CE, Oliveira MH, Silva PG, Medeiros VL. Cutaneous tuberculosis: epidemiologic, etiopathogenic and clinical aspects - part I. *An Bras Dermatol*. 2014; 89(2):219-28.
8. Hill MK, Sanders CV. Cutaneous Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017; 5(1).
9. Beyt BE, Ortals DW, Santa Cruz DJ, Kobayashi GS, Eisen AZ, Medoff G. Cutaneous mycobacteriosis: analysis of 34 cases with a new classification of the disease. *Medicine (Baltimore)*. 1981; 60(2):95-109.
10. Spelta K, Diniz LM. Cutaneous tuberculosis: a 26-year retrospective study in an endemic area of tuberculosis, vitória, espírito santo, brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2016; 11(58):49.
11. van Zyl L, du Plessis J, Viljoen J. Cutaneous tuberculosis overview and current treatment regimens. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015; 95(6):629-38.
12. Afsar FS, Ozcelik S, Uysal SS, Ermete M, Afsar I. Primary inoculation tuberculosis: a report of a rare entity. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015; 48(1):112-4.



13. Dias MF, Bernardes Filho F, Quaresma MV, Nascimento LV, Nery JA, Azulay DR. Update on cutaneous tuberculosis. *An Bras Dermatol*. 2014; 89(6):925-38.
14. Bravo FG, Gotuzzo E. Cutaneous tuberculosis. *Clin Dermatol*. 2007; 25(2):173-80.
15. Santos JB, Figueiredo AR, Ferraz CE, Oliveira MH, Silva PG, Medeiros VL. Cutaneous tuberculosis: diagnosis, histopathology and treatment - part II. *An Bras Dermatol*. 2014; 89(4):545-55.
16. Brinca A, Andrade P, Vieira R, Figueiredo A. Papulonecrotic tuberculid: report of a clinical case. *Dermatol Reports*. 2011; 3(2):e29.
17. Niemeyer-Corbellini JP, Spinatto D, Boechat N, Carvalho AC, Pineiro-Maceira J, Azulay DR. Papulonecrotic tuberculid on the scalp. *Int J Dermatol*. 2008; 47(10):1028-32.
18. Tirumalae R, Yeliur IK, Antony M, George G, Kenneth J. Papulonecrotic tuberculid—clinicopathologic and molecular features of 12 Indian patients. *Dermatol Pract Concept*. 2014; 4(2):17-22.
19. Mascaró JM Jr, Baselga E. Erythema induratum of bazin. *Dermatol Clin*. 2008; 26(4):439-45.
20. Almaguer-Chávez J, Ocampo-Candiani J, Rendón A. Current panorama in the diagnosis of cutaneous tuberculosis. *Actas Dermosifiliogr*. 2009; 100(7):562-70.
21. Tamay de Dios L, Ibarra C, Velasquillo C. Fundamentos de la reacción en cadena De la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real. *Investigación en discapacidad*. 2013; 2(2): 70-8.
22. Wang H, Wu Q, Lin L, Cui P. Cutaneous tuberculosis: A diagnostic and therapeutic study of 20 cases. *J Dermatolog Treat*. 2011; 22(6):310-4.
23. Suthar C, Rana T, Singh UB, Singh M, Ramesh V, Sharma VK, Ramam M. mRNA and DNA PCR tests in cutaneous tuberculosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013; 79(1):65-9.
24. Ministerio de Salud. Actualización de los lineamientos para el manejo programático de tuberculosis y lepra en Colombia. Bogotá, Colombia. 2015.
25. Handog EB, Gabriel TG, Pineda RT. Management of cutaneous tuberculosis. *Dermatol Ther*. 2008; 21(3):154-61.



26. Fernández-Fúnez A. Respuesta paradójica durante el tratamiento tuberculostático en pacientes inmunocompetentes. *Med Clin (Barc)*. 2009; 133(16):637–43.
27. Faizal M, Jimenez G, Burgos C, Del Portillo P, Romero RE, Patarroyo ME. Diagnosis of cutaneous tuberculosis by Polymerase chain reaction using a species-specific gene. *Int J Dermatol*. 1996; 35(3):185-8.
28. Angel DI, Alfonso R, Faizal M, Ricaurte O, Baez JA, Rojas A, Barato P, Patarroyo ME, Patarroyo MA. Cutaneous tuberculosis diagnosis in an inhospitable Amazonian region by means of telemedicine and molecular biology. *J Am Acad Dermatol*. 2005 ;52(5 Suppl 1):65-8.
29. Semaan, Rita; Traboulsi, Rana; Kanj, Souha. Primary Mycobacterium tuberculosis complex cutaneous infection: report of two cases and literature review. *Int J Infect Dis*. 2008;12(5):472-7.
30. García-Fernández, Lisset; Benites, Carlos; Huamán, Byelca. Barreras para el acceso a la atención integral de las personas afectadas por la coinfección por tuberculosis y virus de inmunodeficiencia humana en Perú, 2010–2015. *Rev Panam Salud Pública*. 2017;41:e23.
31. Hadj I, Meziane M, Mikou O, Inani K, Harmouch T, Mernissi FZ. Tuberculous gummas with sporotrichoid pattern in a 57-year-old female: A case report and review of the literatura. *Int J Mycobacteriol*. 2014;3(1):66-70.
32. Instituto Nacional de Salud - Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública, semana epidemiológica 52 de 2016, página 48.