



**UNIVERSIDAD MICHOCANA DE
SAN NICOLAS DE HIDALGO**

ESCUELA DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**“FARMACORRESISTENCIA DE TUBERCULOSIS EN
MICHOCÁN”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO**

PRESENTA:

p.Q.F.B Rebeca Elizabeth Coyoli Botello

ASESORES:

ASESORA: Q.F.B. IRMA MIRIAM ESPINOSA DE ANDA

COASESORA: Q.F.B. ARMIDA SÁNCHEZ GALLEGOS

Morelia Mich. Septiembre 2006



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLAS DE HIDALGO**

ESCUELA DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**“FARMACORRESISTENCIA DE TUBERCULOSIS EN
MICHOACÁN”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TITULO PROFESIONAL DE:
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO**

PRESENTA:

p.Q.F.B. Rebeca Elizabeth Coyoli Botello

ASESORES:

ASESORA: Q.F.B. IRMA MIRIAM ESPINOSA DE ANDA

COASESORA: Q.F.B. ARMIDA SÁNCHEZ GALLEGOS

Este trabajo se realizó en el laboratorio de vigilancia Epidemiológica en el Centro de Salud de Morelia bajo la asesoría y dirección de Q.F.B. Irma Miriam Espinosa de Anda y en el laboratorio de microbiología en el Hospital civil “Dr. Miguel Silva” bajo la dirección de la Q.F.B. Gabriela Vázquez Narváez.

*Con todo mi corazón le dedico este trabajo a mi Dios,
Gracias por todas las bendiciones que me has dado,
Aquellos regalos y momentos inolvidables
que me has permitido vivir con mi familia y amigos.
Ser amigo de Dios es privilegio de los que lo reverencian. Sal 25:14*

*A mi papa por su apoyo incondicional en cada momento que lo necesite.
A mi mama por tus consejos, amor y tambien por levantar mi animo cuando hubo
momentos de tropiezo compartir triunfos y derrotas.
A mi hermana Adri y Ale que siempre estuvieron conmigo.*

*A la maestra Armida por haberme transmitido sus conocimientos
Por aquella gran pasión y amor a su trabajo.*

*A la química Miriam por haber depositado en mi toda su confianza
y apoyo incondicional.
A mi tía Blanca por tu tiempo, pasión y entrega a tu trabajo y al programa de
micobacteriosis.*

Agradecimientos

A ti Dios gracias por darme tantas bendiciones, por que yo he confiado en ti y has sido fiel conmigo y para con todos aquellos personas que quiero, y agradecerte cada momento de mi vida donde das un toque de esperanza y amor. Eres el motor y el motivo de mí existir.

A mi papa y mi mama por siempre estar cuando los necesitaba y su apoyo incondicional, sus consejos, su amor, su tiempo y espacio, la oportunidad de tener una formación profesional, enseñarme y ayudar a cumplir mis sueños. A inculcarme valores que más adelante descubrí que eran parte del amor incondicional que nos brindaron a mis hermanas y a mí.

A mis hermana Adri que siempre me has apoyado y respaldado, y a ver las cosas desde otro punto de vista. Por tu paciencia y entrega a cada detalle que se te presenta en la vida. A mi hermana Ale por las cosas que me has enseñado a cultivar en mi forma de ser.

A mi querida abuelita Amalia por ser oído a mis dudas, tristezas y alegrías, por transmitir la fe de un Dios que me ama y compartir su sabiduría.

A mi tía Blanca por todo su apoyo que me brinda, con sus conocimientos y tiempo que me ha dedicado. Por su entrega en el programa de micobacteriosis.

A la química Miriam y a la química Violeta por transmitirme sus conocimientos y haber depositado su confianza en cada uno de mis pasos dentro de mi crecimiento como profesional y ético.

A mi tía Norma y mi tío Ricardo por encaminarme en una vida espiritual y sus consejos que me ayudaron en mi crecimiento.

A mi maestra Armida por compartir sus conocimientos y ver esa entrega en cada una de sus clases.

A mi prima Viry gracias por toda tu amistad y toda tu ayuda incondicional, a Faby, Indra, Anita, Argelio, Lalito, Alex, Jonathan Ludwig, Lulu, Rey y Bere, Linda, Bere Arreola y Cut.

A mis amigas de la Rondalla de Q.F.B. por compartir ese gusto por la música y aquellos bonitos recuerdos que aun quedan grabados en mi corazón. A Gaby gracias por tu ayuda y apoyo incondicional, Rosyta, Cecy Álvarez, Iris, Isis, Yury, Zaida, Mary, Lupita Lara y Edith, a las Amatista Chely, Luz, Paloma, Cecy la lic. Arely, Paty, Claudia, Sandra, Sasy al dire Eric.

INDICE

Resumen.....	1
I. Introducción.....	6
II. Revisión bibliográfica.....	6
1. Marco histórico.....	6
1.1 Renacimiento y Edad Moderna.....	7
1.2 Siglo XX.....	10
2. Etiología.....	13
2.1 Morfología.....	13
2.2 Periodo de incubación.....	14
2.3 Replicación bacteriana y aspectos inmunopatológicos.....	15
3. Epidemiología.....	17
3.1 Cadena Epidemiológica.....	18
4. Patógenia.....	19
5. Patología.....	22
6. Diagnóstico.....	23
6.1 Pruebas bacteriológicas.....	23
6.1.1 Bacteriología.....	23
6.2 Pruebas de laboratorio.....	23
6.3 Radiología.....	24
6.4 Valoración clínica.....	24
6.5 Exploración física.....	24
7. Cuadro Clínico.....	25
8. Pronóstico.....	25
9. Profilaxis.....	26
9.1 Inmunización mediante la vacuna BCG.....	26
9.2 Quimioprofilaxis.....	26
9.3 Medidas de control.....	28
10. Tratamiento.....	29
10.1 Control y evaluación del tratamiento.....	32
10.1.1 Estudios de contacto	32
10.2 Quimioterápicos de mayor utilización y clasificación según su mecanismo de acción.....	33
10.2.1 Actividad de drogas antituberculosas.....	33
10.2.2 Normas generales.....	33
10.2.3 Situaciones especiales.....	35
10.3 Efectos secundarios de la quimioterapia.....	36
11. Técnicas de diagnóstico.....	39
11.1 Utilidad.....	39
11.2 Medidas de bioseguridad en tuberculosis.....	39
11.3 Medidas de protección individual.....	39
11.4 Gabinete de bioseguridad.....	40

11.5 Tipos de muestras.....	41
11.6 Indicaciones para toma de muestra.....	41
11.7 Técnica de Ziehl- Neelsen.....	42
11.7.1 Informe para resultado para baciloscopia.....	43
11.8 Cultivo.....	44
11.8.1 Técnica de cultivo.....	45
11.8.1.1 Método Petroff.....	46
11.8.1.2 Tratamiento de otras muestras.....	47
11.8.2 Informe de resultados de cultivo.....	48
12. Otras técnicas de detección.....	49
12.1 Inoculación experimental.....	49
12.2 Técnicas inmunológicas.....	49
12.2.1 Pruebas cutáneas (PPD o BCG test).....	49
12.2.2 Dosis, administración e interpretación.....	50
13. Técnicas radiométricas.....	52
14. Técnicas químicas.....	53
15. Nuevas técnicas diagnósticas.....	54
15.1 Detección de anticuerpos.....	54
15.2 Determinación de antígenos micobacterianos.....	55
15.3 Recombinación de ácidos nucleicos.....	57
16 Fármacos antituberculosos de primera línea.....	59
16.1 Isoniacida (H).....	59
16.1.1 Resistencia bacteriana.....	60
16.1.2 Actividad antibacteriana.....	60
16.1.3 Mecanismo de acción.....	61
16.1.4 Absorción, distribución y excreción.....	62
16.1.5 Efectos adversos.....	63
16.1.6 Farmacorresistencia.....	64
16.2 Etambutol (E).....	65
16.2.1 Resistencia bacteriana.....	65
16.2.2 Mecanismo de acción.....	65
16.2.3 Absorción, distribución y excreción.....	65
16.2.4 Farmacocinética.....	66
16.2.5 Efectos adversos.....	66
16.2.6 Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad.....	68
16.3 Rifampicina (R).....	69
16.3.1 Resistencia bacteriana.....	69
16.3.2 Actividad antibacteriana.....	69
16.3.3 Mecanismo de acción.....	70
16.3.4 Absorción, distribución y excreción.....	70
16.3.5 Farmacocinética.....	71
16.3.6 Efectos adversos.....	71
16.4 Estreptomina (S).....	73

16.4.1 Mecanismo de acción.....	73
16.4.2 Efectos adversos.....	74
16.5 Pirazinamida (Z).....	75
16.5.1 Mecanismo de acción.....	75
16.5.2 Farmacocinética.....	75
16.5.3 Efectos adversos.....	76
17. La farmacorresistencia en la tuberculosis.....	78
17.1 Antecedentes.....	78
17.2 Clasificación de la farmacorresistencia.....	79
17.2.1 Resistencia primaria o inicial.....	79
17.2.2 Resistencia secundaria o adquirida.....	79
17.3 Factores vinculados a la farmacorresistencia.....	79
18. Diagnóstico de un caso de tuberculosis farmacorresistente (TBFMR).....	80
19. Confirmación de tuberculosis farmacorresistente (TBFMR) por pruebas de laboratorio.....	81
20. Requisitos que debe cumplir un paciente para ingresar a tratamiento con fármacos antituberculosos de segunda línea.....	82
21. Fármacos antituberculosos de segunda línea.....	85
21.1 Acido aminosalicílico.....	85
21.1.1 Actividad antibacteriana.....	85
21.1.2 Actividad antibacteriana.....	85
21.1.3 Mecanismo de acción.....	86
21.1.4 Efectos Adversos.....	86
21.2 Cicloserina.....	87
21.2.1 Efectos adversos.....	87
21.3 Capreomicina.....	87
21.3.1 Efectos adversos.....	88
21.4 Kanamicina y Amikacina.....	88
21.4.1 Efectos adversos.....	89
21.5 Tionamidas.....	89
21.5.1 Efectos adversos.....	89
21.6 Flouoroquinolonas de segunda generación.....	90
21.6.1 Efectos adversos.....	90
III. Planteamiento del problema.....	91
IV. Justificación.....	92
V. Objetivo general.....	93
VI. Objetivo específico.....	93
VII. Antecedentes.....	94

VIII. Material y método.....	95
IX. Universo.....	103
9.1 Criterio de inclusión.....	103
9.2 Criterio de exclusión.....	103
9.4 Variables de Estudio.....	103
9.5 Plan de recuento y tabulación de datos.....	104
9.6 Plan de análisis estadístico.....	104
9.7 Programa utilizado para la presentación y desarrollo del trabajo.....	104
Resultados, tablas y gráficas.....	105
XI. Discusión.....	124
XII. Conclusiones.....	126
XIII. Bibliografía.....	128
13.1 Bibliografía de figuras.....	132
XIV. Anexos.....	133
XV. Abreviaturas.....	138
XVI. Glosario.....	140

RESUMEN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa y de transmisión aérea a la vez aguda y crónica. Hipócrates (460-370 a.C.) fue quien acuñó el término de "tisis" a la tuberculosis (TB) y durante la revolución industrial de los siglos XVIII y XIX la enfermedad se conocía como "peste blanca". Hasta mediados del siglo XIX la mayoría de los médicos antiguos creía que la tuberculosis era hereditaria. Se aconsejaba colocar a los enfermos en habitaciones frías (bodegas) para controlar la fiebre y administrar remedios para la tos como: leche, sal y miel para curar la enfermedad y reposo, como tratamiento. Hipócrates y Galeno permanecieron como médicos del Renacimiento, pero ya Aristóteles (384-322 a.C.) y subsecuentemente Galeno (131-201), Avicena (980-1037), Francastoro (1478-1553), Morgagni (1682-1771) y muchos otros, pensaron que se trataba de una enfermedad infecciosa y contagiosa.

Fue hasta 1882 Robert Koch logró aislar a este bacilo a quién se le atribuye su nombre "bacilo de Koch". ⁽¹⁰⁾

La tuberculosis es producida por un bacilo llamado *Mycobacterium tuberculosis*, principal patógeno humano de la familia Mycobacteriaceae, del género Mycobacterium del orden Actinomycetales. Bacilo aerobio no formador de esporas. Es un bacilo largo y recto, algo incurvado de extremos redondeados, bacteria delgada de 1 a 4 µm de longitud y de 0.3 a 0.6 µm de diámetro, se caracteriza por tener una cubierta lipídica constituida por ácidos micólicos, ocasionando que, una vez teñidas con ciertos colorantes derivados de las anilinas retengan esta coloración, como es la fucsina y no se decolore con el lavado con ácido nítrico y alcohol por lo que se denomina "Bacilo Ácido-Alcohol-Resistente" (BAAR) (Método de Ziehl-Neelsen).

Se disemina a través del aire a partir de una persona a otra por gotas de saliva llamadas "gotas de flüger", las bacterias se ponen al aire cuando una persona con tuberculosis pulmonar (TBP) tose o estornuda. La gente que esta cerca puede respirar y contagiarse y se caracteriza por la formación de granulomas en los tejidos.

(TBP) puede presentarse en otras formas (TBO) como es la renal, intestinal, meníngea, entre otras pero la única forma infecciosa es la tuberculosis pulmonar (TBP).

El periodo de incubación desde el momento de la infección hasta la aparición de la lesión primaria o de una reacción de tuberculina positiva, es de 4 a 12 semanas.

La tuberculosis tiene distribución mundial, afecta a todas las edades y su incidencia es más alta en países en desarrollo. La OMS (Organización Mundial de la Salud) estimó que en el mundo se produjeron 8, 417,000 nuevos casos de tuberculosis (tasa global de 141/100,000) en 1999.

CUADRO CLINICO

Los bacilos de *Mycobacterium tuberculosis* crecen generalmente en los pulmones, desarrollando lesiones pulmonares importantes, y provocan tos y expectoración en la gran mayoría de ellos, además de otros síntomas tales como fiebre, pérdida de peso, dolores torácicos o de espalda, falta de apetito y fatiga, flemas con sangre, sudoración en la noche.

En efecto, cuando decimos que, la tuberculosis (TB) es fácilmente curable sólo con quimioterapia, hayamos lo difícil que sigue resultando que un tratamiento teóricamente tan simple, logre ser administrado con amplia cobertura y en forma efectiva en todos los países, cual sea su medio económico o grado de desarrollo. La tuberculosis (TB) ha contribuido a la comprensión, al diagnóstico y al tratamiento de muchas enfermedades pero, hasta ahora, está demostrando una increíble incapacidad de beneficiarse a sí misma.

Los fármacos se clasifican en dos grupos:

- **Primera Línea y de elección para el tratamiento de casos nuevos.**
Son: Isoniacida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z) y Estreptomina (S) con acción bactericida y Etambutol (E) con acción bacteriostática.
- **Segunda línea:** con menos actividad y más efectos secundarios por lo que se aconseja su uso por personal especializado (Et) Etionamida, Protionamida (Pt), Ácido aminosalicílico (PAS), Amikacina (Ak), Kanamicina (Kn), Capreomicina (Cr), Cicloserina (Cs), flouroquinolonas :Ciprofloxacina (Cx) y Ofloxacina (Ox)

Dosificación de los principales fármacos antituberculosos en pautas diarias o intermitentes basadas en la Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993 para la Prevención y Control de la Tuberculosis en la Atención Primaria a la Salud.

Se han propuesto tres estrategias básicas con la finalidad de prevenir el desarrollo de la enfermedad, que son:

- **La inmunización mediante la vacuna BCG (Bacilo Calmette y Güerin).** Fue uno de los primeros métodos preventivos que se sigue aplicando, en la mayoría de los países.
- **La quimioprofilaxis (con isoniacida).** Es decir la prevención de una enfermedad con la administración de un fármaco, la isoniacida (H), se administra a los contactos menores de 15 años asintomáticos no vacunados con BCG y menores de 5 años vacunados o no. La isoniacida para quimioprofilaxis se administra por vía oral durante seis meses, a dosis de 5 a 10 mg. por kilogramo de peso por día, en una toma, sin exceder de 300 mg.
- **Y la detección oportuna de nuevos casos:** La prevención general de la tuberculosis se llevará a cabo a través de acciones de educación y promoción para la salud y promoción de la participación social y comprenderá las medidas siguientes:

a) Información a los diferentes sectores de la población respecto a la tuberculosis como problema de salud pública, así como de los recursos para el diagnóstico, tratamiento y la responsabilidad personal y social en el autocuidado de la salud.

b) Promover la participación activa de la organización social, así como la integración y capacitación de grupos para que contribuyan en acciones de promoción para el mejoramiento de la nutrición, vivienda, prevención y control de la tuberculosis.

La prevención específica de la tuberculosis (TB) se llevará a cabo en personas en riesgo de contraer la enfermedad, mediante la vacunación con BCG y la quimioprofilaxis.

La aplicación de la vacuna BCG se llevará a cabo de acuerdo a las disposiciones siguientes:

a. Indicaciones, administración y dosis:

- En nuestro país es obligatorio a los niños recién nacidos, previniendo las formas graves de tuberculosis (meningitis tuberculosa, tuberculosis miliar) durante los primeros 5 años de vida.
- Todo niño que no haya sido vacunado al nacimiento debe recibir BCG antes de cumplir un año de edad.
- Administración y dosis.
- Se administrará por vía intradérmica, en la inserción inferior del deltoides derecho;
- En dosis de un décimo de mililitro de vacuna reconstituida;

- Sin prueba tuberculínica previa, y
 - Sola o simultáneamente con otras vacunas.
- b. Contraindicaciones:
- Prematurez con peso inferior a 2.5 Kg.
 - SIDA y otras inmunodeficiencias.
 - Padecimientos febriles agudos graves.
 - Enfermedades tales como bronquitis, enfisema o diabetes.
 - Tratamiento con corticoides y otros inmunosupresores.

La gran variedad en las opciones de la quimioprofilaxis en contactos de pacientes con tuberculosis resistente (TBR) nos ha llevado a considerar y sugerir un esquema que sea aplicable a nuestro medio, debido a que en diversos sitios del país no se cuenta con medios para hacer estudios de sensibilidad a pacientes con tuberculosis (TBR), administrar quimioprofilaxis con un fármaco al que la micobacteria es resistente, evidentemente no tendrá resultados satisfactorios.

Aún así con la aplicación de la quimioprofilaxis si el paciente es bacilífero y se encuentra en espera de resultados de sensibilidad; de esta forma se protege al contacto, en un alto porcentaje, de desarrollar una tuberculosis resistente (TBR).

Prácticamente todos los principios modernos de la Cirugía de tórax se desarrollaron a partir de la cirugía de la tuberculosis; muchas de sus técnicas actuales, como la toracoscopía, se iniciaron con ella.

La reacción de tuberculina marcó la era moderna de la inmunología, como modelo de una reacción inmunitaria de tipo retardado, mediada por células.

Más recientemente, la secuenciación completa del genoma del Mycobacterium tuberculosis o "bacilo de Koch" es una de las primeras que ha logrado el hombre en sus permanentes esfuerzos por el control de las enfermedades infecciosas.

ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA DE LA TUBERCULOSIS

A pesar de todos los conocimientos disponibles en la actualidad, la tuberculosis (TB) no está derrotada y sigue siendo, actualmente, la pulmonar (TBP) la enfermedad infecciosa más importante de nuestra época.

Se presentó, a fines del siglo pasado a un resurgimiento de la tuberculosis en la mayoría de los países en desarrollo y desarrollados; por la pandemia de SIDA; también el surgimiento de tuberculosis en otras formas (TBO), también por el aumento de las poblaciones vulnerables y de las migraciones, en su mayor parte, por el descuido en que cayeron los programas de control en la mayoría de los países. Se pensó que con el desarrollo de una quimioterapia eficaz el problema desaparecería casi espontáneamente. Desgraciadamente, estas expectativas no se cumplieron. Más aún, debido al mal uso de los medicamentos, ha surgido el fantasma de una nueva epidemia, la de la **tuberculosis farmacorresistente y multirresistente**.

La conquista en el tratamiento eficaz para combatir de manera adecuada la tuberculosis no ha terminado, pero ahora por lo menos sabemos que sólo existen dos métodos para lograr su eliminación: Uno, que sería el ideal, consiste en mejorar las condiciones de vida de las poblaciones; pero, tenemos que reconocer que este es un proceso lento y costoso, porque el gran desafío de nuestra época, el combate de la pobreza y la búsqueda de una mayor equidad entre los hombres, ha demostrado ser bastante elusivo.

Por esto el mundo médico, aprovechando el gran legado del siglo XX, especialmente el advenimiento de una quimioterapia eficaz, ha elegido una segunda vía, sin duda más eficiente y rápida, la de intentar localizar y curar a todos los enfermos bacilíferos, con el objetivo primordial de interrumpir la cadena de transmisión de la enfermedad.

El gran desafío del siglo XXI será el de alcanzar la tan ansiada eliminación de la peste blanca y esto sólo podrá lograrse con la aplicación en amplia escala de los conocimientos tan laboriosamente adquiridos en nuestros esfuerzos por lograr la conquista de la tuberculosis. (10)

I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB), es una enfermedad causada por la *Mycobacterium tuberculosis* (bacilo de Koch), llamada desde la antigüedad como "tisis" y por Herodoto como peste blanca. Las bacterias pueden atacar a cualquier parte del cuerpo como son los ganglios hilares vecinos, a los bronquios y a la pleura, riñones, intestinos, pero atacan generalmente los pulmones. (5, 31)

II. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

1. MARCO HISTÓRICO

La tuberculosis acompaña al hombre desde la más remota antigüedad. Se han registrado sus huellas en momias egipcias e incaicas en forma de caries vertebrales características del llamado "Mal de Pott", momificado como el bacilo mismo en estudios morfológicos y de ADN, se ha encontrado bacilos de TB en momias de 5400 años de antigüedad. Herodoto describió la presencia de la enfermedad en Egipto y aconsejaba el clima de la zona considerado muy propicio para la recuperación. (2, 10)

"Con toda esta antigüedad, desde los tiempos de Hipócrates (460-370 a.C.) quien acuñó el término de "tisis" a la tuberculosis (TB) hasta mediados del siglo XIX la mayoría de los médicos antiguos creía que la tuberculosis era hereditaria. Los regímenes dietéticos, aconsejaba colocar a los enfermos en habitaciones frías (bodegas) para controlar la fiebre y administrar tisanas, leche, sal y miel para curar la enfermedad, y reposo, como tratamiento. Hipócrates y Galeno permanecieron como hasta los médicos del Renacimiento, pero ya Aristóteles (384-322 a.C.) y subsecuentemente Galeno (131-201), Avicena (980-1037), Francastoro (1478-1553), Morgagni (1682-1771) y muchos otros, pensaron que se trataba de una enfermedad infecciosa y contagiosa.

Pero, fue principalmente Villemin (1834-1913) quien pudo demostrarlo en sus brillantes experimentos, con la inoculación de material caseoso a diferentes animales de experimentación. Sus hallazgos causaron grandes controversias y se nombró una comisión, la que después de analizar sus experimentos, concluyó: "Estas ideas no se asientan sobre bases firmes". No pasó mucho tiempo sin que sus hallazgos se confirmaran y fueran aceptados por todos. (10, 30)

Renacimiento y edad moderna

Los personajes y fechas más sobresalientes en la historia de la tuberculosis, son:

Girolamo Fracastoro/(1540): escribió «De morbis contagiosis», en el cual dice que la semilla del contagio, permanece en los cuerpos, la ropa, la cama y la casa del enfermo.

Richard Morton (1637 - 1698): describió 16 formas de TBC y la atribuía a una constitución defectuosa.

Sylvius o Franz De la Boe /1679): holandés, describe en autopsias: cavernas, nódulos y tubérculos en pulmón e intestino y los denomina «tubércula» en su obra «Opera médica».

En 1700 los médicos italianos aconsejaban desinfectar completamente todas las posesiones de los muertos por tuberculosis, pues las consideraban muy contagiosas.

Benjamín Marten/(1720): en su escrito «A new theory of consumption», citando a Hipócrates, consideraba que existían algunas personas más susceptibles; pero al contrario del médico griego que decía que todos los enfermos lucían delgados y postrados, refería conocer varios enfermos robustos y de buena apariencia. Estaba convencido que la TB, era producida por «criaturas vivas maravillosas y diminutas» y planteó que la expansión de la enfermedad iba más allá de atacar a algunas personas y enfermarlas y que era más posible contagiarse, cuanto más se estaba en contacto con un enfermo. ⁽¹⁰⁾

Johan Leopold Auensbrugger/(1761): ideó la percusión y describió signos y cambios patológicos de TB.

Christoph Wilhem Hufeland (1762): médico de Schiller y Goethe, trabajó con Humbolt y fué el precursor de la epidemiología y el conocimiento de los factores de riesgo como la pobreza, asociando la aparición de epidemias con las carencias y la suciedad; fue uno de los últimos médicos naturalistas que armonizó la sabiduría popular con la ciencia.

Percival Pott (1713 - 1788): describió la deformidad inflamatoria de los cuerpos vertebrales, correspondiente a la espondilitis tuberculosa que hoy lleva su nombre "Mal de Pott".

Gaspar Bavié (1774 - 1816): escribió «Recherches sur la tisis pulmonaire»; fue amigo de Laennec.

Rene Théophile Hyacinthe Laennec (1781 - 1826): inventó el estetoscopio y en 1819 escribió «L'auscultation médiate»; 6 años más tarde murió de consunción. Sintetizó las nociones de anatomía patológica, la percusión, la auscultación, reconociendo a la enfermedad como una sola entidad con múltiples manifestaciones.

Muchos de los anatomistas y clínicos de la época, como Francois Xavier Bichat y Aloys Rodolphe Vetter igualmente murieron por causa de la TB, al estar constantemente expuestos a enfermos tuberculosos.

Johan Lukas Schönlein (1793 - 1864): introdujo a la clínica el término «tuberculosis».

Hermann Brehmer/(1854): creyó en la curabilidad de la TB pues observó que un paciente que había viajado a los Himalayas, regresó curado y dedujo que lo que necesitaban los enfermos era aire puro, iniciando así la construcción de sanatorios.

Jean Antoine Villemin/(1865): cirujano militar francés, describió la transmisión animal - animal, inoculando tejido enfermo; antes de esta demostración la mayoría de los médicos creían que la TB era hereditaria.

Florence Nightingale (1820 - 1910): en su cuidado a los enfermos de la guerra de Crimea y de hospitales de Egipto y la India, consideró que el reposo y los «resorts» climáticos eran la mejor cura para los enfermos y los recomendó aún antes que los médicos.

Robert Koch (1843 – 1910): nacido en Clausthal - Zellerfeld, Alemania, descubrió el bacilo que lleva su nombre y lo informó, el 24 de marzo de 1882 (que ahora llamamos el "Día Mundial de la Tuberculosis"), presentó su trascendental descubrimiento frente a 36 miembros en sesión de la Sociedad Alemana de Fisiología, cambiando la historia y el pronóstico de la TB. En el Congreso Internacional de Medicina el 4 de octubre de 1890, afirmó que había descubierto «sustancias capaces de detener el crecimiento del bacilo, no sólo en el tubo de ensayo sino también en los animales»; describió la necrosis que se produce al inyectar esta sustancia a cobayos infectados (fenómeno de Koch) y en su obra «Otras observaciones para un medicamento contra la TB, da a conocer los resultados de inyectar linfa de Koch (tuberculina), a partir de 1891. Consideró exitosa la aplicación de este biológico como tratamiento pues observó que los cobayos que la habían recibido no se enfermaron, pero como se supo más tarde este preparado no tenía ningún efecto terapéutico. Demostró que los bacilos no sólo eran causa necesaria sino suficiente para producir la TB.



Fig. 1 Roberto Koch (1843 – 1910)

Edmon Delorme/(1893): introduce la asepsia para la cirugía, lo cual la desarrolla notablemente, pues hace posibles nuevos procedimientos quirúrgicos. Demuestra ante sus alumnos del Hospital Val - de Grâce, la práctica de una pleurectomía, *Wilhem Konrad Von Röentgen/(1895)*: descubre la aplicación médica de los Rx y cambia el horizonte del diagnóstico.

Carlo Forlanini, fue de los primeros, en 1894, en propiciar el neumotórax intrapleural como tratamiento de la tuberculosis. Se había observado que cuando el pulmón se colapsaba accidentalmente, era frecuente que las cavidades tuberculosas, principal factor de mal pronóstico, cerraran.

Fueron cientos de miles de millones, los pacientes que semanalmente recibieron por largos meses su cuota de aire intrapleural. A veces las adherencias pleurales no permitían un colapso pulmonar útil, lo que llevó al invento del toracoscopio por Jacobeus con el cual, mediante un termocauterio, se practicaba la llamada neumolisis intrapleural, es decir la sección de las adherencias. Con esto se salvaron muchas vidas, pero también se produjo la presencia de pus en cavidad pleural, estas secuelas se presentan en forma de extensas paquipleuritis y calcificaciones que aun nos toca ver en nuestros días. (10)

M.P. Ravened: en la última década del siglo XIX, aisló por primera vez bacilos de la tuberculosis bovina en un niño, forma muy frecuente en la infancia por la ingestión de leche contaminada.

Siglo XX

Para 1900 un alto porcentaje de la población mundial estaba infectada por la TB; la morbilidad y la mortalidad eran muy elevadas, no sólo por la virulencia misma del bacilo, sino por las precarias condiciones de salubridad y de las personas, agravadas por el hambre, la miseria y el estado permanente de agotamiento físico, dado por el abuso impuesto por la revolución industrial desde el siglo anterior, que incluso sometía a niños pequeños a jornadas extenuantes. En 1852 Charles West, médico de niños, fundó en Londres uno de los primeros hospitales infantiles (el Ormond Street); en apoyo de esta fundación Charles Dickens, en un periódico comentaba no entender cómo Inglaterra se había demorado tanto en abrir un hospital de niños, siendo que un tercio de los ataúdes que se fabricaban eran para ellos; en la era industrial fue usual que los niños trabajaran desde los 7 años, en jornadas comúnmente de 18 horas; debían darles la comida al pie de la máquina que maniobraban pues tenían prohibido retirarse de ella; los niños que trabajaban en las minas de carbón o hierro, no veían el sol durante semanas. (6,10)

Con el conocimiento adquirido a través de los años y la mejor comprensión de la patología, se planteó desde principio de siglo, la necesidad de cortar el contagio, protegiendo niños, jóvenes y personas no enfermas, recluyendo a los pacientes en hospitales y sanatorios por largos períodos. Igualmente se hizo indispensable el control de la TB del ganado y ante la carencia de medicamentos efectivos, se siguieron efectuando curas de reposo, aire fresco, curas de altura, helioterapia y administración de algunos fármacos como compuestos de oro, cobre e inhalaciones de creosota.

Ferdinand Sauerbruch (1875 - 1951): el 6 de junio de 1904 inventó el método de presión diferencial, con el cual sentó las bases de la cirugía de tórax.

Mikulicz - Radeki, hizo construir el primer quirófano de baja presión y aunque el primer paciente murió, entre él y Sauerbruch, en 1905 ya habían operado 16 pacientes del tórax, con evolución satisfactoria.

Auquste Rollier (1874-1954): médico suizo, inauguró en Leysen, su famoso sanatorio para helioterapia, que tuvo origen en uno anterior, el de Gorbersdorf (montes de Silesia), fundado por H. Brehmer en 1859.

En Davos, Spengler había inaugurado en 1865 un importante balneario terapéutico, que fue descrito en "La montaña mágica" de Tomas Mann (1924). Por tenerse la idea que la balneoterapia y la talasoterapia eran de especial éxito en el tratamiento de los niños tuberculosos, se abrieron varios balnearios-sanatorios infantiles de los cuales el más famoso estuvo en Wyk, Alemania, fundado en 1881 por el patólogo F. W.

Albert Calmette (1863 - 1933) y *Camille Guérin (1872 - 1961)*: atenuaron consecutivamente cepas de *M. bovis* y consiguieron la vacuna BCG "Bacilos Calmette Güerin" (1924), entendiendo el carácter sistémico de la infección, el papel de la alergia y la infección benigna en la mayoría de casos y basados en conceptos de Bayle, Koch, Von Pirquet y Ghon, revolucionaron con esta vacuna la TB infantil e iniciaron así la prevención de la misma en los niños. En Lübeck, Alemania, en 1930, al ser aplicada erradamente la vacuna que contenía cepas virulentas en 250 niños, murieron 75, 125 enfermaron y el resto presentaron tuberculinas positivas, por lo cual los dos inventores fueron enjuiciados, demostrándose posteriormente su no culpabilidad.

La segunda guerra mundial incrementó la TB en una forma tal que países como Polonia en las ciudades de Lodz y Cracovia, tenían tasas de 500/100.000 habitantes. Posiblemente en Europa murieron en esta época entre 5 y 10 millones de personas por TB.

Selman Waksman/(1943): purificó la estreptomycin a partir de una cepa de *Streptomyces griseus*, que fue el primer antibiótico con acción efectiva

contra el bacilo de Koch, a partir de lo cual cambió radicalmente el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad.

En 1950 había 100,000 camas disponibles en sanatorios en los Estados Unidos, número que denota la alta frecuencia de la enfermedad.

En 1952 se descubrió la hidracida del ácido isonicotínico, isoniacida, la cual se sumó al tratamiento de la TB y posteriormente la rifampicina y otros medicamentos que combinados lograron un control terapéutico efectivo que se mantuvo por décadas hasta la aparición de la creciente resistencia de muy difícil manejo, que aunque en los tratamientos de los niños no es severa, tiene en jaque a los programas de control. (2)

Canetti, Rist y Grosset del Instituto Pasteur de París, descubrieron los principios esenciales en los cuales asienta la moderna quimioterapia de la enfermedad y nos han legado el método más empleado en el mundo para medir la sensibilidad del bacilo a los distintos fármacos.

Fox y Mitchison, desde el British Medical Research Council (BMRC) de Londres, no sólo contribuyeron también a sentar las bases bacteriológicas del tratamiento, sino que dieron un salto más allá al demostrar que el reposo sanatorial no era necesario, que el tratamiento podía ser administrado en forma intermitente y al descubrir e insistir en la importancia de los tratamientos totalmente supervisados que ahora llamamos "tratamientos bajo observación directa". La quimioterapia moderna de la tuberculosis descansa en gran parte en modelos de investigación científica que fueron demostrando, primero en Madrás, en la India, que el reposo en cama no agregaba nada a la quimioterapia y, posteriormente, a través de investigaciones modelo efectuadas principalmente en África del Este, Hong Kong y Singapur, el papel de cada droga y de cada asociación medicamentosa y las bases de sus notables propiedades bactericidas y esterilizantes.

Por fin, las grandes organizaciones internacionales, primero la UICTER (Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias) y, más tarde, la Organización Mundial de la Salud (OMS) crearon, perfeccionaron y ayudaron a implementar los modernos Programas de Control de la Tuberculosis basados en la llamada estrategia DOTS (Estrategia del tratamiento directamente observado "Directly Observed Treatment" o tratamiento supervisado), a escala mundial. (10)

2. ETIOLOGIA

Mycobacterium Tuberculosis: principal patógeno humano, de la familia Mycobacteriaceae, género Mycobacterium del orden Actinomycetales (7,18, 38)

Bacilo aerobio no formador de esporas, y que se encuentra en forma exclusiva en el ser humano. (1, 20)



Fig. 2 Morfología del Mycobacterium tuberculosis

2.1 Morfología

El Mycobacterium Tuberculosis es un bacilo largo, recto, algo incurvado, no esporulado, y de extremos redondeados. Se caracteriza por tener una cubierta lipídica constituida por ácidos micólicos. Ello ocasiona que, una vez teñidas con ciertos colorantes derivados de las anilinas retengan esta coloración, como es la *fucsina* y no se decolore con el lavado con ácido nítrico y alcohol por lo que se denominan bacilo Ácido-Alcohol-Resistente "BAAR" (Método de *Ziehl-Neelsen*). (26, 16)

El bacilo tuberculoso es una bacteria delgada de 1 a 4 μm de longitud y de 0.3 a 0.6 μm de diámetro. (13, 33)

Las paredes celuloideas del *M. tuberculosis* son ricas en lípidos, que existen sobre todo como complejos con péptidos y polisacáridos. La constitución de la pared celular de *M. tuberculosis* es una de las más complejas entre los microorganismos conocidos. Es dos veces más gruesa y fuerte que la de los gérmenes Gram negativos y constituye una verdadera coraza lipídica, difícilmente penetrable, que otorga a la micobacteria su típica resistencia a la acción del alcohol y los ácidos. (9,25)

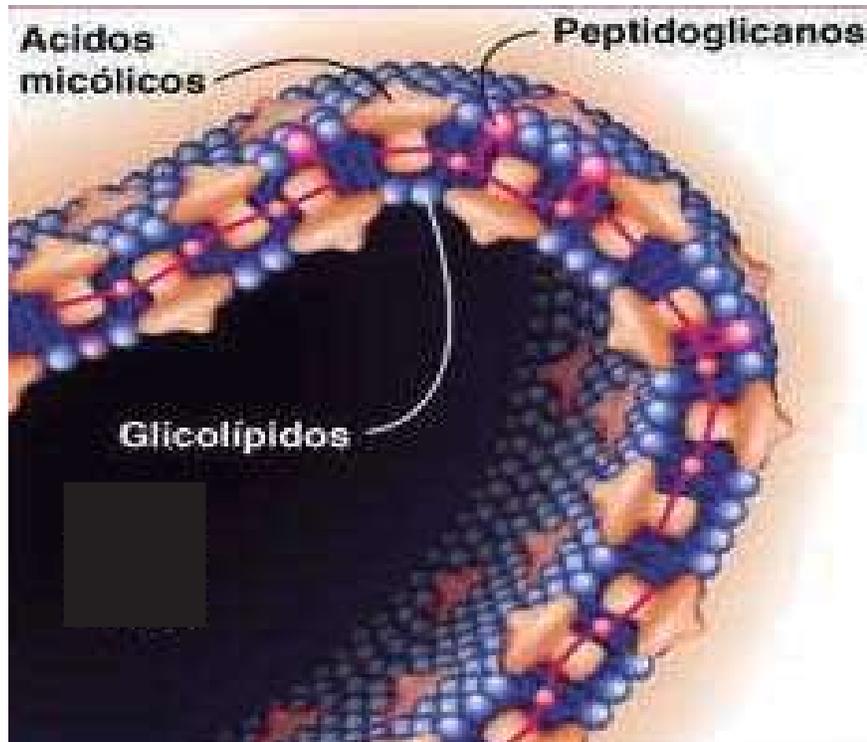


Fig. 3 Disposición típica de las colonias de *M. tuberculosis*, vistas al microscopio y estructura general de la micobacteria.

2.2 Período de incubación.

La duración desde el momento de la infección hasta la aparición de la lesión primaria o de una reacción tuberculínica positiva, es de 4 a 12 semanas. El riesgo de desarrollar enfermedad es máximo durante el primer o segundo año tras la infección, si bien puede persistir durante toda la vida en forma de infección latente. (6,21)

2.3 Replicación bacteriana y aspectos inmunopatológicos.

M. tuberculosis contiene un gran número de sustancias antigénicas, fundamentalmente los lípidos de la superficie (sulfátidos) y el peptidoglicano de la pared celular, que interfieren en la función macrofágica permitiendo la supervivencia de las bacterias en su interior.

Aunque la infección tuberculosa se asocia con una intensa respuesta de anticuerpos, no parece que la inmunidad humoral tenga un papel importante en la defensa del huésped. En cambio, sí desempeña un papel definitivo la inmunidad celular.

Cuando *M. tuberculosis* consigue llegar al alvéolo pulmonar, se produce una ligera reacción inflamatoria en la que predominan los polimorfonucleares. Estas células son pronto sustituidas por macrófagos alveolares que ingieren los bacilos para ser luego transportados hacia el sistema de drenaje linfático. La capacidad de estos macrófagos para erradicar por sí solos al bacilo tuberculoso en estas primeras etapas parece ser muy escasa, quizá porque su función se ve interferida por los productos liberados por *M. tuberculosis*, de modo que los bacilos siguen dividiéndose a pesar de la acción macrofágica durante unas semanas, hasta que la interleucina-1 (IL-1) fabricada por el macrófago favorece que los linfocitos T reconozcan los antígenos bacilares procesados por los macrófagos. Cuando estos linfocitos T encuentran al complejo macrófago-antígeno, son activados (transformados), produciéndose una expansión clonal de linfocitos T que producen citosinas y activan y atraen más macrófagos al sitio de la infección para constituir un granuloma. Estos granulomas están constituidos por macrófagos transformados en células epitelioides, que tienen una mayor capacidad microbicida, y en células gigantes multinucleadas tipo Langhans, que son macrófagos cuyos núcleos se disponen periféricamente rodeando al antígeno tuberculoso.

Las células epitelioides segregan una sustancia estimuladora de los fibroblastos que produce colágeno y contribuye a limitar la periferia del granuloma mediante un área de fibrosis.

Cuando los linfocitos T activados alcanzan un cierto número, los macrófagos comienzan a producir una gran cantidad de enzimas líticas con capacidad bactericida y capaz de producir necrosis caseosa que caracteriza al granuloma tuberculoso. Sistémicamente, la capacidad de producir necrosis tisular se correlaciona con la aparición de hiperreactividad cutánea retardada a las proteínas *M. tuberculosis* (prueba de la tuberculina) y suele manifestarse de 6-14 semanas de la primoinfección.

Esta respuesta clásica histológica a la infección por *M. tuberculosis* varía en cada huésped, dependiendo del grado de respuesta celular inmune y de la concentración tisular de antígeno tuberculoso. Cuando la respuesta celular es eficaz y la carga antigénica escasa, se producirá una respuesta proliferativa constituida por granulomas que estarán formados por linfocitos, macrófagos, células de Langhans y fibroblastos capaces de contener eficazmente la infección. Si la carga antigénica es mayor, la respuesta será más exudativa, produciéndose un número escaso o nulo de células epitelioides y de Langhans y un mayor número de linfocitos y polimorfonucleares con necrosis denominada caseosa por su parecido macroscópico con el queso. Por último, si la respuesta inmunitaria del huésped no es adecuada, como sucede en los pacientes inmunodeprimidos, la reacción tisular que se produce es bastante inespecífica y estará constituida exclusivamente por polimorfonucleares y células mononucleadas con miles de bacilos. El granuloma tuberculoso clásico está constituido por una zona central de necrosis caseosa que puede vaciarse, dando lugar a cavidades en cuyo interior hay bacilos, rodeada por una capa más periférica de macrófagos y linfocitos poco organizados y con pocos bacilos, limitada a su vez por un área de células epitelioides y células gigantes de Langhans con un contenido bastante bajo en bacilos y más periféricamente por una capa de fibrosis que lo encapsula todo. (9,15)

3. EPIDEMIOLOGIA

La tuberculosis tiene distribución mundial, afecta a todas las edades y su incidencia es más alta en países en desarrollo. La OMS (Organización Mundial de la Salud) estimó que en el mundo se produjeron 8, 417,000 nuevos casos de tuberculosis (tasa global de 141/100,000) en 1999, de los que 3,724, 000 eran portadores con baciloscopias positivas (tasa de 62/1000,000) El 80% de esta carga de TB se localizó en 23 países concretos, que son los priorizados a nivel mundial. En los últimos años, en ciertas poblaciones de riesgo (VIH y drogadicción) ha habido un recrudecimiento espectacular de la incidencia de esta enfermedad. (6)

En México al igual que otros países en desarrollo, el 100% de la población adulta esta infectada, aunque solo el 10 % de la población adulta desarrolla tuberculosis clínica en algún momento de su vida. La transmisión es a través de la vía aérea en más del 90% de los casos y el resto por vía digestiva y cutánea. (14). Con tratamiento, la tuberculosis se cura actualmente y deja de ser contagiosa aproximadamente en unas 4-6 semanas (el 100% a los 3 meses de tratamiento).

En el año 2004 a nivel nacional se diagnosticaron 15,325 casos de tuberculosis 531 con TBFMR y 2600 defunciones en el 2003.

En Michoacán a partir de enero del 2000 a Diciembre del 2005 se diagnosticaron 2,382 casos de tuberculosis 2,005 con tuberculosis pulmonar 377 con tuberculosis otras formas (TBO) y 22 casos que desarrollaron tuberculosis resistente a fármacos de primera línea.

No todas las personas infectadas desarrollan la enfermedad. El riesgo de desarrollar la enfermedad por parte de una persona infectada viene dado por las condiciones higiénico-ambientales, factores alimenticios, por contacto directo y prolongado (cantidad de bacilos inhalados), por la edad (más frecuente en edades tempranas y avanzadas), y por la existencia de enfermedades de bases que puedan deprimir la inmunidad.

Los factores que mejoran este porcentaje de infectados que desarrollan la enfermedad son: mejoras en las condiciones de vida (nutrición, higiene, vivienda); vacunación de la población infantil con BCG (protege alrededor del 80% de la población vacunada, formas graves de tuberculosis meníngea y miliar) y uso adecuado de tratamiento antituberculosos en personas contagiadas. (26)

3.1 Cadena epidemiológica

Complejo *Mycobacterium tuberculosis* con forma bacilar (6)

M. tuberculosis, M. Bovis, M. africanum y M. microtti

Bacilos Acido- Alcohol Resistentes (BAAR)

Resistentes a frío, congelación y desecación

Muy sensibles a calor, luz solar y radiación ultravioleta

Aerobio estricto (depende de oxígeno y pH)

Muy lenta capacidad de división (14-24 hrs).

Comportamiento polivalente según el medio.

El reservorio fundamental es el hombre

4. PATOGENIA

Los bacilos se dispersan a través del aire por las gotas de saliva conocidas como "gotitas de flüger" de una persona a otra al toser, que se desecan rápidamente, y que pueden llegar hasta 3 000 en un solo golpe de tos.

La transmisión se produce generalmente en ambientes cerrados, pequeños, mal ventilados, que es, donde las gotitas pueden mantenerse en suspensión en el aire de un tiempo prolongado. La ventilación remueve esos núcleos. La acción directa del sol mata a los bacilos tuberculosos (rayos ultravioleta), pero ellos pueden sobrevivir a la oscuridad y en ambiente húmedo por varias horas y aun varios días.

El macrófago alveolar (MA) es la célula en la respuesta inmunológica a la TB. Este MA habiéndose ingerido, procesa antígenos bacterianos y los presenta a los linfocitos T específicos. Antes de que se desarrolle la acción celular inmune (4 a 8 semanas), los bacilos tuberculosos crecen sin ningún impedimento, lo que les permite pasar a la corriente sanguínea y diseminarse a otros lugares principalmente a la región apical de los pulmones, pero también a cualquier otro órgano.

El 90% de las personas tendrán controlados los bacilos en estado latente para toda la vida, por medio de sus defensas inmunes. Un 5% presentará TB primaria progresiva y el otro 5% presentará la enfermedad en estados tardíos de la vida, en lo que se denomina tuberculosis de reacción. Esta situación cambia en el SIDA donde se estima que el 50 - 60% de los pacientes infectados por *M. Tuberculosis* acabaran padeciendo tuberculosis activa a lo largo de su vida. (6)

1. Primo-infección tuberculosa Se define como el conjunto de fenómenos biológicos que tienen lugar cuando un individuo entra en contacto por primera vez con el bacilo *M. Tuberculosis*. El 95% de los pacientes permanecen asintomáticos (como un episodio gripal) y un 5 % desarrollan enfermedad aparente. Este proceso puede tener lugar en cualquier etapa de la vida y se inicia con la inhalación de estas partículas cargadas de bacilos. Algunas de estas partículas, debido a su peso sedimentan y por lo tanto no son infecciosas. Otras las gotas de flügger de 5-10 μ , o bien sedimentan o son aclaradas por los mecanismos de defensa de las vías aéreas. Se considera que deben llegar de 10- 200 para que tenga lugar la infección. Posibilitando que los bacilos puedan penetrar hasta los alvéolos, anidando especialmente en las zonas subpleurales, preferentemente de los vértices. Desde ahí, los bacilos tuberculosos sufren

una depuración por el sistema linfático pulmonar y la infección drena hacia los ganglios del hilio pulmonar.

Si la infección queda contenida aquí, sólo habrá una lesión cicatrizal pulmonar, no siempre visible en la radiografía de tórax, y una adenopatía hiliar, que pueden calcificarse, dando lugar a lo que se conoce como “complejo de Ghon”. En otras ocasiones la infección, en lugar de quedar limitada a los ganglios, se extiende por vía hematógena a otras áreas del pulmón y a otros órganos (diseminación hematógena). En el pulmón, la infección afectará, sobre todo, los segmentos posteriores de los lóbulos superiores, ya que *M. tuberculosis* es un microorganismo aerobio con preferencia por las áreas pulmonares mejor ventiladas. Lo que suceda después de esta diseminación hematógena inicial dependerá de los dos factores que gobiernan siempre la infección tuberculosa: por un lado, del tamaño del inóculo bacteriano y, por otro, de la respuesta inmunitaria del huésped.

Los bacilos tuberculosos se encuentran en la región alveolar con tres tipos de células que potencialmente se oponen a la infección: Los macrófagos alveolares (MA) en la luz y las células “Natural Killer” (NK) y los linfocitos T gamma /delta (γ/δ) en el parénquima pulmonar.

Para humanos los MA van a ser las células clave en la interacción inicial con el bacilo tuberculoso, por lo que es necesario resaltar algunas características importantes de los mismos:

- a) Estos MA tienen su origen en médula ósea y llegan al alvéolo tras contacto con la circulación general y locales pueden influir sobre sus características funcionales, por ejemplo el VIH/SIDA es capaz de infectar a estos MA y de esta forma incrementar la sensibilidad a la infección tuberculosa.
- b) La capacidad presentadora de antígenos de estos MA es baja en humanos y diferente a la de otras especies animales.
- c) Los MA son células que viven en un medio rico en oxígeno por lo que, teóricamente, su capacidad de generación de radicales libres de oxígeno es elevada. Sin embargo, y probablemente para evitar la toxicidad por estas sustancias, aunque los MA generan radical superóxido, no poseen mieloperoxidasa.
- d) Poseen una rica dotación en enzimas lisosomales.

2. Reactivación Tuberculosa: Es la aparición de enfermedad tuberculosa en un paciente que ya había estado en contacto con el bacilo tuberculoso.

Las *M. Tuberculosis* llegan a ser activas si el sistema inmune no puede pararlas del crecimiento. Las bacterias activas comienzan a multiplicarse en el cuerpo y a causar enfermedad de TB. Alguna gente desarrolla enfermedad de TB pronto después de infección, antes de que su sistema inmune pueda contra las bacterias de TB. La gente puede padecerla más adelante, cuando su sistema inmune llega a ser débil por una cierta razón.

Los bacilos re infectantes pueden derivarse de cinco fuentes principales:

1ª. Pueden Proceder del exterior. Este mecanismo se llama re infección exógena, en contraste con los siguientes cuatro mecanismos que representan las infecciones endógenas, o tuberculosis post-primaria.

2ª. El foco primario pulmonar puede romperse descargando bacilos directamente dentro de otras partes de los pulmones.

3ª. Un foco de un ganglio linfático regional caseoso puede romperse dentro de un bronquio, produciendo una bronconeumonía tuberculosa por aspiración de extensión y gravedad variables.

4ª. Los bacilos de un foco activo primario en un ganglio linfático regional, pueden alcanzar el pulmón, u otras partes del cuerpo por vía linfática, o por vía sanguínea, dando por resultado focos únicos a múltiples.

5ª. Los pequeños focos de los vértices que, se pueden desarrollar como consecuencia de una diseminación hematógena temprana, después de haber sido estacionarios o de permanecer inadvertidos por un periodo de tiempo más o menos prolongado, pueden volverse progresivos, producir ulceraciones y descargar bacilos dentro del árbol bronquial. (6)

Factores que involucran en el posible contagio de Tuberculosis

- Diabetes mellitus
- Silicosis
- Cáncer
- Leucemia o enfermedad de Hodgkin
- Enfermedad severa del riñón
- Bajo peso corporal (desnutrición)
- Ciertos tratamientos médicos (tales como trasplantes del tratamiento o del órgano del corticoesteroide)
- Infección del VIH

- Infección con M. Tuberculosis de TB en los 2 años anteriores.
- Enfermedades que debiliten el sistema inmune.
- Aquella gente que no fue tratada correctamente para TB en el pasado.
- Aquella gente que no terminó su tratamiento correctamente.⁽⁶⁾

5. PATOLOGIA

La producción y desarrollo de las lesiones y su curación o progreso están determinados principalmente por el número de M. tuberculosis en el inóculo y su multiplicación subsiguiente y la resistencia y la hipersensibilidad del huésped.

A. se producen dos lesiones principales:

1. **Tipo exudativo:** Este consiste en una reacción inflamatoria aguda, con líquido de edema, leucocitos polimorfonucleares y, más tarde, monocitos alrededor de los bacilos tuberculosos; este tipo se observa principalmente en el tejido pulmonar, en donde se asemeja a una neumonía bacteriana. Puede curarse por resolución, de modo que todo el exudado es absorbido; puede dar lugar a una necrosis masiva del tejido; o puede evolucionar hacia el segundo tipo de lesión. Durante la fase exudativa, la prueba de la tuberculina se vuelve positiva.
2. **Tipo productivo:** Cuando está completamente desarrollada la lesión, que es un granuloma crónico, consta de 3 zonas: una zona cerebral de células gigantes multinucleares, grandes, que contienen bacilos tuberculosos; una zona media de pálidas células epitelioides a menudo orientadas radialmente, y una zona periférica de fibroblastos, linfocitos y monocitos. ⁽⁶⁾

Después se desarrolla tejido fibroso periférico y la zona central sufre necrosis caseosa. Esta lesión se denomina tubérculo. Un tubérculo caseoso puede romperse en un bronquio, vaciando su contenido y formando una cavidad. Puede curarse posteriormente por fibrosis o calcificación.

B. Diseminación del organismo en el huésped: El bacilo tuberculoso se disemina en el huésped por extensión directa, a través de los vasos linfáticos y la corriente sanguínea, y por los bronquios y el sistema digestivo.

En la primoinfección, el bacilo tuberculoso siempre se disemina a partir del sitio inicial por los vasos linfáticos a los ganglios linfáticos regionales. Los bacilos se pueden diseminar más lejos y alcanzar el conducto torácico y la sangre, medio que a su vez disemina los bacilos a todos los órganos (distribución miliar).

C. Localización intracelular del crecimiento: Una vez que las *M. tuberculosis* se establecen en los tejidos, residen principalmente en el interior de monocitos células reticuloendoteliales y células gigantes. La localización intracelular es uno de los factores que dificultan la quimioterapia y favorecen la persistencia microbiana. (18)

6. DIAGNÓSTICO

6.1 Pruebas bacteriológicas

Se utilizan tanto la baciloscopia siendo este el “estándar de oro” y el cultivo en medio de Löwestein-Jensen.

6.1.1 Bacteriología

Convencionalmente las técnicas bacteriológicas se pueden diferenciar en:

- a) Técnicas diagnósticas como:
 - Examen directo o baciloscopia.
 - Cultivo.
 - Inoculación en el animal de experimentación
- b) Técnicas complementarias al diagnóstico:
 - Sensibilidad del *M. tuberculosis* a drogas antituberculosas.
 - Pruebas de identificación de micobacterias.

6.2 Pruebas de laboratorio

Son inespecíficas. Se puede encontrar leucocitosis y a veces, leucopenia con linfopenia, VSG (volumen de sedimentación globular) elevada y aumento de las globulinas alfa.

6.3 Radiología

Es la prueba más utilizada por su sencillez y por su rentabilidad diagnóstica. Las lesiones que puede producir la tuberculosis son las siguientes:

Micronódulos de 1-2 mm de diámetro, como los nódulos de *Simon* y la tuberculosis miliar.

Nódulos grandes de 0.5 - 1 cm. de diámetro, como en el complejo primario, o de varios cm. de diámetro, como en el tuberculoso.

Imagen de condensación, como en la neumonía y en la epituberculosis.

Lesiones infiltrativas y fibróticas, muy densas e irregulares, como en el infiltrado precoz, pleuritis, y fibrotorax.

Lesiones fibrocaseosas, formadas por fibrosis + infiltración + posibles cavernas.

Derrame pleural, como en la pleuritis.

6.4 Valoración clínica

La TB carece de síntomas, hallazgos exploratorios, o datos analíticos propios que permitan diferenciarlas con claridad de otras enfermedades respiratorias. El comienzo es, la mayor de las ocasiones, insidioso y poco alarmante, por lo que pueden pasar varios meses hasta que se llegue al diagnóstico. De ahí la importancia de que el médico ponga en marcha las exploraciones complementarias ante la más mínima sospecha clínica y de que sea necesario conocer a la perfección los síntomas y signos sugestivos de la TB.

La TB puede presentar síntomas o signos en cualquier parte del cuerpo aunque la localización más frecuente es la pulmonar.

6.5 Exploración física

La exploración física del enfermo con TB es igualmente inespecífica y con frecuencia aporta muy poco al diagnóstico. No obstante, debe realizarse siempre de manera sistemática y buscar signos de valor orientativo.

7. CUADRO CLINICO

Los bacilos de TB crecen generalmente en los pulmones. Los enfermos tienen lesiones pulmonares importantes, y provocan tos y expectoración en la gran mayoría de ellos, además de otros síntomas tales como fiebre, pérdida de peso, dolores torácicos o de espalda, falta de apetito y fatiga, al toser con flema con y sangre, sudoración en la noche.

Otros síntomas de la enfermedad de TB son:

Los síntomas incluyen cuadros clínicos como:

1. Catarral: tos de mas de dos semanas, crónica, expectoración, a menudo atribuido al hábito de fumar.
2. Aguda respiratoria: comienzo brusco con fiebre, malestar y tos húmeda, generalmente confundida con la gripe epidémica.
3. Insidiosa: febrículas vespertinas, pérdida de peso y astenia.
4. Hemoptoica: expectoración hemoptoicos y más raramente con franca hemoptisis.
5. Pleural: dolor torácico, disnea, roce pleural.
6. Combinada: presencia de 2 o más de las formas anteriores.
Tener generalmente una prueba positiva de la piel

Puede tener la radiografía del pecho anormal, y/o el borrón de transferencia o cultura positivo de la expectoración.

8. PRONÓSTICO

Esta enfermedad actualmente requiere un tratamiento para su curación, generalmente de seis meses con cuatro fármacos y para retratamiento, lo cual induce a que los pacientes menos motivados lo abandonen.

9. PROFILAXIS

La profilaxis es el conjunto de acciones encaminadas a evitar una enfermedad. En la profilaxis de la tuberculosis se pueden utilizar tres tipos:

9.1 La inmunización mediante la vacuna BCG.

Produce inmunidad activa contra la tuberculosis y disminuye la incidencia de la tuberculosis del sistema nervioso central; se elabora con bacilos *Mycobacterium bovis* vivos atenuados. Cada dosis de 0.1 ml contiene, como mínimo 200 000 UFC.

La aplicación de la vacuna BCG se llevará a cabo de acuerdo a las disposiciones siguientes:

a. Indicaciones, administración y dosis:

- Se debe administrar a todos los recién nacidos, posteriormente y hasta los 14 años de edad, cuando se considere necesario;
- Los recién nacidos seropositivos a VIH, asintomáticos, deben ser vacunados.
- La administración es por vía intradérmica, se aplicará en la región deltoidea del brazo derecho.
- La dosis deber ser 0.1 ml (una décima de mililitro)

b. Contraindicaciones:

- Prematurez con peso inferior a 2 kg o con lesiones cutáneas en el sitio de aplicación, ni a personas inmunodeprimidas por enfermedad o por tratamiento, excepto infección por VIH en estado asintomático.
- No debe aplicarse en caso de padecimientos febriles graves (38.5°C). Las personas que hayan recibido transfusiones o inmunoglobulina, esperarán al menos tres meses para ser vacunadas. (28)

9.2 La Quimioprofilaxis.

Es la que se realiza con quimioterápicos. Se llevara acabo de la siguiente manera:

Antes de iniciar el tratamiento de quimioprofilaxis se debe descartar la presencia de enfermedad activa con la baciloscopía en expectoración.

A los pacientes que van a iniciar la quimioprofilaxis se les debe explicar los posibles efectos secundarios.

Se administrará durante 6 meses, a los contactos menores de 5 años, con o sin antecedentes de vacunación con BCG.

Se administrara durante seis 6 meses, a los contactos menores de 5 a 14 años de edad, no vacunados co BCG, en quienes se haya descartado tuberculosis.

Se debe aplicar a los contactos de 15 años o más, con infección por VIH o con otro evento de inmunopresión, durante 12 meses, previamente se debe descartar tuberculosis pulmonar o extrapolar.

El fármaco a usar es la isoniacida a dosis por día de 10 mg por kilogramo de peso sin exceder de 300 mg, en una toma diaria por vía oral, estrictamente supervisada. (28)

Durante la quimioprofilaxis han de revisarse mensualmente y debe valorarse la aparición de signos y síntomas de toxicidad por fármacos. Se recomienda realizar una bioquímica antes de su inicio y, en todos los pacientes, la monitorización de pruebas de función hepática una vez al mes en los dos primeros meses de tratamiento y desde entonces sólo en caso de síntomas sugestivos de toxicidad. El control analítico debe ser más frecuente en los siguientes pacientes:

- a) Pacientes con alteración de pruebas de función hepática a nivel basal.
- b) Todos los pacientes con VIH.
- c) Pacientes con alcoholismo o hepatopatía.
- d) Tratamiento con isoniacida y/o rifampicina.
- e) ADVP (Adictivo a drogas por vía parenteral) y pacientes con infección documentada por VHB (Virus de la Hepatitis B) o VHC (Virus de la Hepatitis C).

La quimioprofilaxis se debe retirar si se produce una elevación mayor de 5 veces el valor normal de GOT (Transaminasa glutamicoaxalacética) o GPT (Transaminasa glutamicopirúvica), o si existe evidencia clínica de hepatitis. En pacientes en los que está contraindicada profilaxis con isoniacida, se realizará pauta alternativa con rifampicina.

Factores contradictorios durante la pauta de isoniacida:

Efectos secundarios previos importantes por rifampicina "R".

Hepatopatía crónica grave.

Embarazo salvo VIH (+), contacto con pacientes con TB pulmonar y laríngea bacilífera.

Tratamiento anti-retroviral con inhibidores de la proteasa (salvo ritonavir).

Los pacientes con evidencia radiológica de TB curada, con PT 5 mm y que no han recibido tratamiento previo con pautas de reconocida eficacia para la TB.

(6, 24, 26)

9.3 Medidas de control

Comprenden la identificación, el diagnóstico oportuno, la atención integral, el registro y la notificación del caso, el tratamiento estrictamente supervisado mejor llamado como "estrategia TAES" y el seguimiento del paciente, así como el estudio de sus contactos, la quimioprofilaxis y la promoción de la salud.

- 1) Identificación y diagnóstico del caso.
- 2) La búsqueda se debe realizar entre consultantes sin importar el motivo de demanda, entre los contactos de un caso de tuberculosis y en grupos o poblaciones de alto riesgo.
- 3) La confirmación de la presencia del *Mycobacterium tuberculosis* se llevará a cabo mediante baciloscopia o, cuando se requiera, mediante cultivo de tejidos, fluidos o secreciones de órganos de pacientes con manifestaciones clínicas, radiológicas y datos epidemiológicos compatibles con la enfermedad. De toda muestra de tejido u órgano de pacientes para análisis histopatológico, además de someterse a este estudio. (28)

10. TRATAMIENTO

El tratamiento se prescribe por el personal médico. Se distingue en primario acortado y retratamiento. Los tratamientos deben ser estrictamente supervisado (estrategia TAES), ya que la supervisión respecto a la ingestión de fármacos es el único procedimiento que ofrece completa seguridad y asegura la curación.

Los fármacos que se utilizan en el tratamiento primario acortado de la tuberculosis, cuya duración son 6 meses y son: Isoniacida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Estreptomina (S) y Etambutol (E) cuyas presentaciones, dosis y reacciones adversas se señalan en la siguiente tabla.

TABLA 1
FARMACOS ANTITUBERCULOSOS

Fármacos	Clave	Presentación	Dosis diaria:			Dosis intermitentes (a)		
			Niños mg/kg peso	Adultos mg/kg peso	Dosis máxima/día	Niños mg/kg	Adultos dosis total máxima	Reacciones adversas
Isoniacida (H)	2404	Comprimido 100 mg	10 - 15 mg	5 - 10 mg	300 mg	15-20 mg	600-800 mg	Neuropatía periférica Hepatitis
Rifampicina (R)	2409 2410	Capsula. 300 mg Jarabe 100 mg x 5 ml	15 mg	10 mg	600 mg	15 - 20 mg	600 mg	Hepatitis Hipersensibilidad Interacciones medicamentosas
Pirazinamida (Z)	2413	Comprimido. 500 mg	25 - 30 mg	20 - 30 mg	1.5 - 2 g	50 mg	2.5 g	Gota Hepatitis
Estreptomina (S) (b) (c)	2403	Frasco. Ampolleta 1 g	20 - 30 mg	15 mg	1 g	18 mg	1 g	Vértigo Hipoacusia Dermatosis
Etambutol (E) (d)	2405	Comprimido 400 mg	20 - 30 mg	15 - 25 mg	1200 mg	50 mg	2400 mg	Alteración de la visión

(a) 3 veces por semana, según la tabla de referencia.

(b) Enfermos con menos de 50 kg de peso y mayores de 50 años, mitad de la dosis.

(c) No utilizar durante el embarazo.

(d) No usarlo en niñas y niños menores de 8 años.

Combinación fija: Clave 2414 gragea RHZ (R 150 mg, H 75 mg y Z 400 mg) y clave 2415 cápsula HR (H 200 mg y R 150 mg), en niñas y niños se debe administrar fármacos en presentación separada, de acuerdo con las dosis indicadas en la tabla anterior.

La dosis en niñas y niños, diaria o intermitente, no debe exceder a la del adulto.

El tratamiento primario acortado estrictamente supervisado (TAES), de la tuberculosis, incluye los siguientes fármacos: isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E), se instituye a todo caso nuevo que nunca ha recibido tratamiento y al que lo reanuda posterior al primer abandono.

El tratamiento primario de la tuberculosis es el que se instituye a un paciente que nunca ha recibido tratamiento, de acuerdo a las especificaciones siguientes:

Para un adulto de 50 kg o más se llevará a cabo con el esquema de tratamiento primario de corta duración durante 25 semanas o hasta completar 90 dosis, con drogas separadas o a base de una combinación fija.

El esquema de tratamiento primario acortado se debe administrar aproximadamente durante 25 semanas, hasta completar 105 dosis, dividido en dos etapas: fase intensiva, 60 dosis (diario de lunes a sábado con HRZE); y fase de sostén, 45 dosis (intermitente, 3 veces a la semana, con HR), con fármacos en combinación fija y etambutol separado, o separados si el paciente pesa menos de 50 kg y según se indica en la tabla 2.

TABLA 2
TRATAMIENTO PRIMARIO ACORTADO ERICTAMENTE
SUPERVISADO

Fase Intensiva:	Diario, de lunes a sábado, hasta completar 60 dosis Administración en una toma	
Fármacos	Separados (Dosis)	Combinación fija clave 2414 (Presentación) 4 grageas de:
Rifampicina Isoniacida Pirazinamida	600 mg 300 mg 1,500 mg a 2,000 mg	150 mg 75 mg 400 mg
Etambutol (a)	1,200 mg	Clave 2405 (Presentación) 3 tabletas de: 400 mg
Fase de sostén:	Intermitente, 3 veces por semana, lunes, miércoles y viernes, hasta completar 45 dosis Administración en una toma.	
Fármacos	Separados (Dosis)	Combinación fija clave 2415 (Presentación) 4 cápsulas de:
Isoniacida Rifampicina	800 mg 600 mg	200 mg 150 mg

En personas que pesen menos de 50 kg las dosis serán por kilogramo de peso y con fármacos en presentación separada, como se indica en la Tabla 1.

(a) Usar sólo en mayores de 8 años. Puede ser reemplazado por estreptomycin, a dosis como se indica en la Tabla 1.

El tratamiento primario acortado, debe ser estrictamente supervisado, ajustándose a las especificaciones siguientes:

a) Mantener el esquema primario, con la combinación fija de fármacos más etambutol.

b) El personal de salud o persona capacitada debe vigilar la administración y deglución regular del tratamiento, según las dosis establecidas.

En todos los pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central, miliar (diseminada), u ósea, el tratamiento debe ser administrado durante un año aproximadamente, dividido en dos etapas: fase intensiva, 2 meses (diario de lunes a sábado con HRZE); y fase de sostén, 10 meses aproximadamente (intermitente, 3 veces a la semana, con HR).

En los enfermos multitratados, los que hayan fracasado en un tratamiento estrictamente supervisado, aquéllos con baciloscopia positiva al cuarto mes de tratamiento o con dos baciloscopias positivas de meses consecutivos después de un periodo de negativización y recaídas, se debe confirmar la presencia de *Mycobacterium tuberculosis* por cultivo, y realizar en su caso estudios de susceptibilidad a fármacos. Estos pacientes deben ser evaluados por el Comité Estatal de Farmacorresistencia, quien debe definir el esquema de tratamiento. (28)

10.1 Control y evaluación del tratamiento

Se llevará a cabo cada mes, o en menor lapso cuando la evolución del enfermo lo requiera, de la siguiente manera:

1) Control.

2) Clínico: control con revisión del estado general del enfermo, evolución de los síntomas, sobre todo en niñas y niños, verificación de ingesta y deglución del fármaco.

3) Bacteriológico: control con una baciloscopia mensual. Será favorable cuando la baciloscopia sea negativa desde el tercer mes de tratamiento, o antes, y persista negativa hasta terminar las dosis requeridas para cada esquema; y desfavorable, cuando persista positiva desde el cuarto mes de tratamiento (sospecha de fracaso o farmacorresistencia) o presente baciloscopias positivas en meses consecutivos, confirmadas por cultivo después de un periodo de negativización.

4) Radiológico: se efectuará en adultos como estudio complementario, cuando exista el recurso; en niñas y niños es indispensable al inicio y al final, si es posible cada dos meses. La curación del enfermo ocurre muy frecuentemente con persistencia de lesiones cicatriciales, evidentes en la radiografía de tórax, por lo que el control debe basarse en la evaluación clínica y bacteriológica.

5) Evaluación:

a) Al completar el esquema de tratamiento, el caso debe clasificarse como: curado, término de tratamiento o fracaso.

b) Los casos que no terminan tratamiento deben clasificarse como: defunciones, traslados o abandonos.

10.1.1 Estudio de contactos

1) Deberá realizarse a todos los contactos inmediatamente después de conocerse el caso de tuberculosis, y se repetirá, de presentarse síntomas sugerentes durante el tratamiento del enfermo.

2) A los contactos se les debe realizar los siguientes estudios:

a) Clínico y epidemiológico

b) Bacteriológico, en casos probables y

c) Radiológico, en los adultos que lo requieran y en todos los menores de 15 años con síntomas.

- **Curado:** Caso que cumplió su tratamiento regular, desaparecen los signos clínicos y tiene baciloscopia negativa en dos muestras tomadas en ocasiones sucesivas.
- **Fracaso:** Cuando el enfermo persiste positivo y se confirma al cuarto mes de tratamiento por cultivo.
- **Recaída:** a la presencia de signos o síntomas con reaparición de bacilos en la expectoración, o en otros especímenes, después de haber egresado del tratamiento por curación.
- **Fracaso de tratamiento:** a la persistencia de bacilos en la expectoración, o en otros especímenes al término de tratamiento confirmado por cultivo, o a quien después de un periodo de negativización, tiene baciloscopia positiva confirmada por cultivo. (17)

10.2 Quimioterápicos de mayor utilización y clasificación según su mecanismo de acción

10.2.1 Actividades de drogas antituberculosas

Grado de actividad	Bactericida destruyen los bacilos durante la fase de multiplicación	Esterilizante destruyen los bacilos persistentes	Bacteriostáticos	Quimioterápicos con capacidad de penetración en las membranas	Prevención de resistencia
	Isoniazida (H)	Rifampicina			Isoniazida
	Etambutol (E)	Pirazinamida	Etambutol	Pirazinamida	Rifampicina
Máxima	Rifampicina ®	Isoniazida	Pirazinamida	Rifampicina	Etambutol
	Estreptomina(S)	Estreptomina			Etambutol
Mínima	Pirazinamida (Z)	Etambutol			Pirazinamida

10.2.2 Normas generales para el uso de quimioterápicos

No deben utilizarse en monoterapia

Hay que utilizarlos el tiempo necesario

Hay que asegurarse de que el paciente los tome.

Deben usarse en dosis únicas diarias en ayunas.

Los fármacos se clasifican en dos grupos:

- **Primera Línea:** y de elección para el tratamiento de casos nuevos. Son: Isoniazida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z) y Estreptomina (S) con acción bactericida y Etambutol (E) con acción bacteriostática.
- **Segunda línea:** con menos actividad y más efectos secundarios por lo que se aconseja su uso por personal especializado Etionamida (Et), Protionamida (Pt) Ácido aminosalicílico (PAS), Amikacina (Ak), kanamicina (Kn), Capreomicina (Cr) y Cicloserina (Cs), ciprofloxacina (Cx), ofloxacina (Ox) y Gatifloxacino.

Dosificación de los principales fármacos antituberculosos en pautas diarias o intermitentes. (26, 28)

Tratamiento clásico: duración 6 meses

Fase intensiva: Los 2 primeros meses con E, H y R o Z.

Fase de sostén: los siguientes 4 meses El resto de tiempo con R y H

La pauta de 9 meses constituye la alternativa a la pauta de 6 meses cuando no se puede utilizar Pirazinamida.

10.2.3 Situaciones especiales

Niños: su tratamiento es igual que en el adulto ajustando la dosis al peso. La pauta de 6 meses es la de elección. Se debe excluir la Estreptomicina y no es aconsejable el Etambutol.

En el recién nacido de madres con TB pulmonar activa aunque la tuberculosis congénita es rara no lo es la transmisión perinatal, por lo que se debería administrar Isoniazida durante 3 meses y después proceder como en la quimioprofilaxis primaria (si la PT es negativa y la radiología de tórax normal, suspender la Isoniazida).

Embarazo y lactancia: La pauta más utilizada ha sido la de 9 meses con RHE, sin embargo no parece existir inconveniente en utilizar la pauta de 6 meses RHZ puesto que no se ha descrito teratogenicidad de Pirazinamida a las dosis utilizadas habitualmente. La Estreptomicina es el único fármaco que no se debe utilizar durante el embarazo.

Los fármacos antituberculosos se eliminan por la leche materna pero a concentraciones tan bajas que no perjudican al lactante.

Hepatopatía: Los pacientes con hepatopatía previa se pueden tratar con la pauta estándar de 6 meses aunque la posible toxicidad hepática es mayor lo que obliga a un seguimiento estricto: semanal las 2 primeras semanas y bisemanal los dos meses siguientes.

Nefropatía: Isoniazida y Rifampicina se utilizan a las dosis habituales. En pacientes con insuficiencia renal severa se ha de reducir la dosis de Pirazinamida. El Etambutol se elimina por vía renal y lógicamente sería preferible evitar su utilización. En caso de precisar un 4º fármaco es preferible utilizar Estreptomicina, con dosis ajustadas al grado de alteración de la función renal.

Es importante que se tomen todas las píldoras prescritas de modo que el tratamiento para la infección latente de TB sea eficaz. Muy pocas personas tienen efectos secundarios serios a isoniacida:

10.3 Efectos secundarios de los fármacos antituberculosos de primera línea

La isoniazida (H) puede producir polineuritis debida a deficiencia de vitamina B₆, y hepatitis que se potencia con la rifampicina (R). Esta misma, además de lo anteriormente citado, puede producir reacciones de hipersensibilidad. La estreptomycin (S) es nefrotóxica y ototóxica, por lo cual hay que hacer un seguimiento estricto de éstos órganos. La pirazinamida (Z) puede producir ictericia e hiperuricemia y el etambutol (E) puede dar neuritis óptica.

Fármacos	Efectos adversos
Isoniazida	Hepatitis, neuropatía periférica, reacción de hipersensibilidad, fiebre, vértigo, convulsiones, psicosis, ataxia, neuritis óptica, agranulocitosis, ginecomastia.
Rifampicina	Hepatitis, reacción de hipersensibilidad, intolerancia digestiva, fiebre, trombopenia, interacción medicamentosa, nefritis intersticial, síndrome gripal...
Pirazinamida	Hepatitis, , hiperuricemia, fotosensibilidad, vómitos, artralgias, hipersensibilidad cutánea
Etambutol	Neuritis retrobulbar, artralgias, hiperuricemia, neuropatía periférica, reacción de hipersensibilidad, trombopenia.
Estreptomycin	Toxicidad auditiva, vestibular y renal

Rash (prurito cutáneo): se presenta en los primeros días. Suele ser transitorio (efecto de la primera dosis) o ceder con antihistamínicos sin necesidad de modificar la pauta. En raras ocasiones son severas y obligan a suspender los fármacos y reintroducirlos uno a uno con intervalos de 1 a 3 días.

Intolerancia digestiva: su presencia obliga a descartar hepatitis tóxica. La intolerancia digestiva puede corregirse con tratamiento sintomático (antieméticos, inhibidores de la secreción gástrica ácida), dando la medicación dos horas después de la comida (fraccionando las tomas en dos veces).

Artralgias: generalmente responden a analgésicos habituales.

Fiebre por fármacos: debe sospecharse si persiste hipertermia tras una semana de tratamiento correcto y después de descartar de forma

razonable otras causas. Se confirma con la desaparición de la fiebre a las 72-96 hr de suspender el fármaco y si reaparece al reintroducirlo.

Polineuropatía: es dosis dependiente para la Isoniazida. No es recomendable sobrepasar la dosis de 300 mg/día. Se previene con 10 mg de piridoxina en aquellos pacientes con riesgo de desarrollarla (diabetes, IRC, desnutrición, etilismo crónico).

Insuficiencia Renal: si se utilizan Aminoglucósidos es preciso vigilar la función renal periódicamente, por otro lado si existen alteraciones auditivas, tinnitus, cefalea o vértigo debe suspenderse el tratamiento.

Neuritis óptica: es un efecto tóxico dependiente de la dosis para Etambutol lo que obliga a ajustar correctamente la dosis y controles oftalmológicos si el tratamiento se prolonga más de 2 meses. En caso de disminución de agudeza visual y alteraciones en la percepción de los colores se suspenderá el fármaco.

Hiperuricemia y gota: la hiperuricemia es frecuente con el uso de Pirazinamida. Si no existe historia previa de gota no suele desencadenar crisis por lo que no precisa tratamiento. En caso de una crisis gotosa el tratamiento es el convencional.

Convulsiones: los casos secundarios a Isoniazida se tratan con dosis específicas de piridoxina y diazepam.

Ginecomastia: si no ocasiona dolor su presencia no debe llevar a modificar la pauta.

Anemia hemolítica y trombopenia: producida sobre todo por Rifampicina obliga a suspender el fármaco.

Síndrome Gripal: puede aparecer con pautas intermitentes con Rifampicina. Mejora pasando a la administración diaria.

Fotosensibilidad: se deben evitar exposiciones excesivas al sol y utilizar cremas con factor de protección elevado.

Hepatotoxicidad: A valorar según el siguiente esquema

En los últimos 50 años la quimioterapia en tuberculosis ha tenido muchos cambios, dejando atrás los medicamentos que antiguamente se conocían como de segunda línea, tales como: etionamida, cicloserina, capreomicina y kanamicina. A pesar de esto han surgido nuevos medicamentos como las quinolonas, ciprofloxacina y ofloxacina que son administrados por vía oral con bajo perfil de toxicidad y concentraciones inhibitorias mínimas relativamente bajas; sin embargo, su experiencia en tuberculosis no se conoce ampliamente, ni aún su eficacia.

Los principios básicos que surgieron desde hace cuatro décadas, fue que se requería más de un producto al que el bacilo fuera susceptible para prevenir la resistencia, y que era indispensable un potente tratamiento inicial con al menos tres fármacos eficaces, los cuales en un principio se manejaron por más de 12 meses pero los estudios realizados en las dos últimas décadas han demostrado que la quimioterapia acortada de seis a nueve meses ha sido exitosa

A pesar de que los tratamientos antituberculosos han tenido variaciones en los últimos 20 años, los principios básicos son los mismos:

- 1) El fracaso de regímenes con un solo fármaco ha sido demostrado, debido a la presencia de mutantes resistentes en subpoblaciones con características microbiológicas especiales.
- 2) La infección tuberculosa sin enfermedad puede ser tratada con un solo fármaco a dosis profilácticas en pequeñas poblaciones de microorganismos.
- 3) La principal determinante microbiológica para el éxito del tratamiento antituberculoso es el tamaño de la población de *M. tuberculosis* en el huésped.
- 4) El seguimiento debe ser igual en niños y adultos y constituye el principal obstáculo para un tratamiento efectivo.

11. TECNICAS DE DIAGNÓSTICO

11.1 Utilidad de las Técnicas Bacteriológicas Diagnósticas

La baciloscopía no debe omitirse en ninguna circunstancia, considerando la sencillez del método, su bajo costo y la rapidez con que obtiene un diagnóstico.

Mediante tinción de Ziehl-Neelsen nos podrá dar resultados en unos 30 minutos aproximadamente.

El cultivo que ha de hacerse en un medio especial (el más usado es el medio de Löwenstein-Jensen) debido a que el bacilo de Koch (*M. tuberculosis*) es un bacilo de crecimiento lento y difícil, y los resultados tardan de 3–8 semanas y los cultivos negativos se informan después de incubación de 63 días. A partir de los cultivos se pueden obtener *antibiogramas*, tipificación de la micobacteria para seleccionar los mejores quimioterápicos, sobre todo en los casos de fracaso del tratamiento. (3, 18)

11.2 Medidas de bioseguridad en tuberculosis

El personal y estudiantes de carreras de la salud deben saber que el principal riesgo en una unidad de atención médica, sala de procedimientos o de hospitalización, es la presencia inadvertida de un caso de tuberculosis pulmonar.

El procesamiento de muestras para el estudio bacteriológico de la tuberculosis determina riesgos en la producción e inhalación de aerosoles. El correcto empleo de la tecnología y el respeto a las disposiciones de bioseguridad en el laboratorio, pueden impedir infecciones.

11.3 Medidas de protección individual

Todo individuo que como trabajador de la salud o estudiante, se incorpore a actividades donde puede estar en riesgo de ser infectado por tuberculosis, debe tener como requisito de admisión una radiografía de tórax, un examen de expectoración si tiene síntomas respiratorios y un examen para VIH.

Si en la radiografía hay lesiones pulmonares, descartar una enfermedad tuberculosa preexistente y, en caso de ser secuelas, conservar esa placa

como elemento básico de comparación posterior. Si el VIH es positivo, esta persona debe ser excluida del trabajo en áreas de riesgo de infección TB.

El personal en tratamiento con medicamentos inmunosupresores, debe evitar el contacto con casos de tuberculosis activa.

Los enfermos inmunodeprimidos por cualquier causa, no deben ser ubicados en salas de hospitalización en proximidad de un caso bacilífero.

Las mascarillas, como los cubre bocas quirúrgico, de tela o papel, evitan la propagación de los microorganismos de la persona que los lleva puestos a otros, mediante la captura de las partículas húmedas grandes cerca de la nariz y la boca; pero, no proporcionan protección a las personas expuestas.

11.4 Gabinete de bioseguridad

Hay dos tipos generales de gabinetes de bioseguridad. La clase I protege al operario y al ambiente de trabajo de la exposición a un aerosol mediante la atracción de aire al interior; pero no protege al espécimen de la contaminación. El aire se expulsa al exterior o se filtra y recircula en la habitación.

La clase II de gabinete de bioseguridad es más costosa, ya que utiliza flujo de aire laminar además de extracción. Este tipo de gabinete protege de la contaminación tanto a las muestras y cultivos como al operario. Sin embargo, sin el mantenimiento adecuado, el flujo de aire laminar en los gabinetes de bioseguridad de clase II en realidad pueden aumentar el riesgo para el personal de salud al empujar el aire contaminado del gabinete hacia la zona de respiración del trabajador sanitario. (26, 34)

11.5 Tipos de muestras

La baciloscopia se debe realizar en cualquier muestra clínica, excepto orina.⁽²⁸⁾

Expectoración: Es adecuada aquella que proviene del árbol bronquial y es recogida después de un esfuerzo de tos; es recomendable su recolección en un envase adecuado: de boca ancha, cierre hermético, capacidad de 30 a 50 ml, de material transparente que permita apreciar la calidad de la muestra, y desechable (plástico combustible). 3 muestras seriadas matutinas; muestra para cultivo y tinción Ziehl Neelsen, Bacilo Acido Alcohol Resistente (BAAR). Entre otras; expectoraciones inducidas como son las nebulizaciones, hisopo laringeo, y lavado bronquial.

Líquido Gástrico: Debe prepararse siempre por cultivo, la recolección es en la mañana y en ayunas. Debe de procesarse de inmediato o conservarse en refrigeración antes de 6 hrs. Si se va a procesar después se neutraliza con 1 mg de carbonato de sodio por cada ml de muestra.

Líquido pleural, articular y peritoneal: recolección en envase estéril, puede agregarse anticoagulante (3 gotas de citrato de sodio al 10% por cada 10 ml de muestra). Procesar lo antes posible, previa centrifugación.

Líquido céfalo-raquídeo: (LCR) recolección en envase estéril, sin anticoagulante, siembra directa el procesamiento debe ser de inmediato y extendido para BAAR.

Material de resección o biopsia (transbronquial, médula ósea, hepática): recolección en envase estéril, sin agregar soluciones conservadoras procesamiento inmediato.

Líquido Sinovial: Se hace frotis previa centrifugación y para cultivo de centrifugar. Muestra útil para frotis y cultivo.

11.6 Indicaciones para la toma de muestra

Momento de la recolección: de preferencia matinal, las primeras expectoraciones al despertar no lavarse los dientes ni tomar agua.

Número de muestras: 3 especímenes seriados en días sucesivos 10 ml aproximadamente de muestra.

Conservación: si las circunstancias lo hacen necesario pueden conservar hasta por siete días, protegidas de la luz y del calor, de preferencia en refrigerador. Si se va a procesar después hay que neutralizar con 1 mg de carbonato de sodio por cada ml de muestra.

11.7 Técnica de tinción Ziehl-Neelsen. (BAAR)

Una vez hecha la hoja de trabajos debidamente registrados las muestras a identificar con el número de laboratorio, con lápiz diamante enumerar en uno de los extremos de la laminilla de medida estándar (2 cm. de largo por 1 cm. de ancho).

Con el mechero encendido se procede a destapar la muestra que se coloca junto al portaobjetos que le corresponde. Una vez seleccionada la parte de la muestra, que en el caso de los diversos líquidos obtenidos por punción es el sedimento obtenido por centrifugación de 15 a 20 minutos a 2500 RPM, si se trata de biopsias, estas se maceran en mortero estéril con unos pocos mililitros de agua destilada y de aquí se toma para el frotis y el resto para el cultivo.

Desechar Los aplicadores de madera en un frasco de vidrio de un litro de capacidad aproximadamente el cual deberá contener unos 100 mililitros de fenol al 5%. Al terminar el trabajo desinfectar el área con algodón embebido de fenol al 5% también desechar en el frasco de vidrio para esterilizar en autoclave. La protección con bata de manga larga, guantes y mascarilla.

Cuando se examina muestras de expectoración u otras lesiones en donde estas bacterias se encuentran, al microscopio, previa coloración de los extendidos, su característica principal es su ácido-alcohol resistencia (AAR) ya que son difíciles de teñir con fucsina pero una vez teñidos resisten a la decoloración con alcohol-ácido. (3, 18)

11.7.1 Informe de resultado para baciloscopias (BAAR)

Los resultados se informan de la manera siguiente:

Negativo (-): No se encuentran bacilos ácido- alcohol resistente en 100 campos

Positivo (+): Menos de un bacilo por campo en promedio, en 100 campos observados.

Positivo (++) : de uno a diez bacilos por campo en promedio en 50 campos observados.

Positivo (+++) : Más de 10 bacilos ácido- alcohol resistentes por campo en 20 campos observados.

Si en una laminilla se observan entre 1 y 4 bacilos en 100 campos se recomienda la siguiente conducta:

- a) Ampliar la lectura en 200 campos adicionales.
- b) Si no se encuentran más bacilos hacer otro extendido de la misma muestra.
- c) Si la lectura de este segundo extendido no modifica el resultado anterior, la muestra de be informarse como negativa, consignar el hallazgo de 1 – 4 bacilos en el libro de registro del laboratorio y solicitar una nueva muestra del paciente. Es conveniente hacer cultivo en aquellas muestras en que se encontró de 1 – 4 bacilos. (27, 34)

11.8 Cultivo.

El cultivo es el método bacteriológico de rutina más sensible y específico de los que se conoce para descubrir en una muestra determinada, y en particular *M. tuberculosis* está indicada selectivamente en situaciones en que se estime la existencia de una baja población bacilar en las lesiones, con eliminación también escasa y que por lo tanto, tiene pocas posibilidades de ser detectadas por la baciloscopia y también para un diagnóstico confirmativo de una baciloscopia BAAR. Este germen exigente que necesita de medios enriquecidos especiales, es anaerobio, la temperatura óptima para su crecimiento y desarrollo esta entre 35 y 37° C con un pH de 6.7 a 6.9.

El cultivo se puede realizar en cualquier tipo de muestra clínica, y también en muestras de orina con obtención de 6 muestras seriadas de la primera micción matinal, previo aseo genital, en cantidad de 300 a 500 ml; procesamiento inmediato previa centrifugación de esta sólo se hace cultivo.

En orden de importancia se indica en las siguientes situaciones:

Diagnóstico diferencial de TB pulmonar; casos de pacientes con síntomas respiratorios persistentes, con resultado negativo de seis baciloscopias negativas y con radiología pulmonar anormal.

Investigación de localizaciones extrapulmonares de la tuberculosis.

En todo caso que se sospeche tuberculosis renal o genitourinaria.

Para el diagnóstico en caso de sospecha de tuberculosis y VIH/SIDA.

En caso de tuberculosis en niños.

En pacientes sujetos a tratamientos estrictamente supervisados (TAES) en quienes al cuarto mes, persiste la baciloscopia positiva.

Para confirmar el fracaso de tratamiento.

Para el diagnóstico, en los casos con sospecha de tuberculosis farmacorresistente, o con motivo de investigaciones epidemiológicas, terapéuticas y bacteriológicas.

EL diagnóstico de un caso de tuberculosis no confirmada por bacteriología o por estudio histopatológico, se establecerá mediante estudio clínico, avalado por el médico, que comprenderá examen radiológico, PPD u otros estudios inmunológicos además del estudio epidemiológico.^(3,28)

11.8.1 Técnica de cultivo

Aislamiento in vitro del *Mycobacterium tuberculosis* en cultivo Lowenstein-Jensen

Este varía dependiendo del tipo de muestra.

Para la siembra de la muestra en el medio de cultivo se lleva a cabo lo siguiente:

Homogeneización de la muestra, especialmente de la expectoración, a fin de liberar el bacilo del moco, material celular y tejidos que puedan acompañarlo.

Eliminación por medio de descontaminantes de la flora asociada que se encuentra en la mayoría de las muestras. Los constituyentes de esa flora se multiplican e impiden el desarrollo adecuado del bacilo.

Los homogeneizantes y descontaminantes permiten la licuefacción del moco y de la fibrina, así como la destrucción de los gérmenes asociados, conservando la viabilidad del bacilo.

Se recomienda el método Petroff con NaOH al 4%, Por su efectividad, bajo costo y por la amplia experiencia que hay a nivel mundial en su empleo.

El LCR el cultivo se hace directo.

El sistema de detección de los cultivos utiliza un sensor colorimétrico y refleja la luz para detectar la presencia y producción de CO₂ disuelto en el medio de cultivo. Si la muestra contiene microorganismos, se produce CO₂ como producto del metabolismo bacteriano.

Los cultivos positivos detectados por el sistema MB/Bact, son identificados mediante pruebas como: niacina, catalasa a 25 y 68°C, ureasa, hidrólisis del Tween 80, reducción de nitratos a nitritos, características macroscópicas de las colonias en medio de Lowenstein-Jensen y frotis de la colonia para observar sus características microscópicas. (3, 8)

11.8.1.1 Método Petroff (método de purificación de las muestras)

Procedimiento:

El número de muestras por cada operador no debe ser superior a 12.

Colocar en una gradilla igual cantidad de tubos estériles numerados en la misma secuencia que los recipientes que contienen las muestras.

Es conveniente usar tubos con rosca.

Colocar en cada tubo 2 ml de la muestra o de la suspensión.

Para la muestra de expectoración o macerados, es conveniente el uso de pipetas Pasteur grandes provista de un pipeteador semiautomático (propipeta) de caucho.

En el caso de muestras centrifugadas se emplea todo el sedimento.

Agregar a cada tubo un volumen igual al de su contenido de NaOH al 4% con rojo de fenol incorporado, ajustar firmemente la tapa del tubo ya que al agitar posteriormente se producen aerosoles que son peligrosos para el operador.

Cuando se use pipeta Pasteur para tomar la muestra es recomendable que en la secuencia de agregado al tubo sea primero el NaOH y después la muestra, a fin de facilitar la mezcla del NaOH con las partes de mayor viscosidad, que de lo contrario quedarían adheridas a las paredes interiores de la pipeta.

Agitar los tubos con equipo "vortex" agitar los tubos 20 segundos antes de incubar a 37°C durante intervalos de 5 minutos hasta los 15 minutos.

Terminada la incubación centrifugar a 3,000 revoluciones por minuto durante 15 minutos. Durante este proceso en el que se producen aerosoles debe cuidarse en forma especial el cierre hermético de los tubos y de la centrífuga.

Eliminar cuidadosamente el sobrenadante en un dispositivo a prueba de salpicaduras que contenga fenol al 5%.

Neutralizar el sedimento con ácido clorhídrico 1N o ácido sulfúrico al 8% antes de sembrar. El proceso de neutralización debe ser muy cuidadoso de manera que el pH no sea menor de 6.5 ni mayor de 7.2

11.8.1.2 Tratamiento de otras muestras

En otro tipo de muestras puede prescindirse que la descontaminación previa, siempre que la muestra haya sido tomada asépticamente y recolectada en un recipiente estéril. Estos casos son:

a) Muestras tomadas por punción:

Médula ósea
Líquido cefalorraquídeo
Líquidos pleural, peritoneal o articular.

b) Materiales de biopsia: pleural, hepática, ganglionar (en ganglios no fisulados) y de piezas de resección quirúrgica (pero no de necropsia). Muestras previamente tratadas en un proceso de purificación.

c) Orina: Centrifugar el total de la muestra a velocidad de 3,000 a 3,500 rpm durante 30 minutos. Descartar el sobrenadante y descontaminar el sedimento antes de que sea sembrado en el medio de cultivo.

d) Lavado gástrico. Proceder como en la muestra de orina. Estas muestras deben procesarse de inmediato, pues su acidez es perjudicial para el bacilo.

Procedimiento para la siembra

- Colocar sobre la mesa de trabajo una gradilla. Y rotular con el número correspondiente del laboratorio a los tubos con las muestras y a los tubos de cultivo Lowenstein Jensen.
- Del producto neutralizado tomar aproximadamente 1 ml con una pipeta Pasteur o de otro tipo y sembrar en cada tubo de 4 a 8 gotas dejándolo escurrir sobre la superficie del medio sin tocarlo.
- Una vez sembrados colocarlos sobre una bandeja con fondo inclinado, de manera que el líquido sembrado cubra toda la superficie del medio. Se llevan a la cámara o estufa del cultivo con la tapa floja para que pueda evaporarse la parte líquida de la siembra.
- Después de 48 hrs. revisar los tubos y si se ha evaporado el líquido, ajustar la tapa de rosca.
- Posteriormente los tubos pueden ser mantenidos hasta el término del período de observación en posición inclinada.
- La incubación de los tubos sembrados debe hacerse a una temperatura que como máximo varíe entre 35 y 37°C.

- Revisar periódicamente los tubos de cultivo a los 7, 30 y 63 días, debiendo informarse en cada ocasión únicamente los cultivos que sean positivos. Los cultivos negativos sólo se informarán después de incubación de 63 días.

Las colonias típicas de *M. tuberculosis* son de color crema, rugosas con aspecto de coliflor; se desarrollan en la superficie del medio y el sitio en que se implantan no cambia de color.

Con las colonias que no tienen una morfología típica deben hacerse un extendido teñido con Ziehl- Neelsen, para examinarlo; si se trata de bacilos ácido- alcohol resistentes se debe enviar el cultivo al laboratorio de referencia para su identificación, informándose mientras tanto el resultado como se refiere más adelante. De ser posible, se debe además obtener nueva muestra de ese enfermo.

11.8.2 Informe de resultados de cultivo.

E informe del cultivo como el de la baciloscopia no debe ser sólo cualitativo sino semicuantitativo, para la cual se recomienda la siguiente escala:

Negativo (-):	No se observan colonias.
Positivo 1 al 19:	El número total de colonias en los tubos sembrados, cuando hay menos de 20.
Positivo (+):	20 a 100 colonias.
Positivo (++):	Colonias separadas (más de 100)
Positivo (+++):	Colonias confluentes.
C:	Cultivo contaminado.
Cultivo BAAR (+), T:	Micobacterias en proceso de tipificación. (3)

12. OTRAS TÉCNICAS DE DETECCIÓN

12.1 Inoculación experimental

Actualmente no se considera un procedimiento diagnóstico de rutina; su laboriosidad, alto costo relativo y tardanza con que entrega un diagnóstico lo hacen reemplazable por una buena técnica de cultivo.

Su empleo está limitado a:

- Identificación de ciertas especies de micobacterias.
- Investigación, particularmente en quimioterapia antituberculosa.

El resultado de un examen bacteriológico depende en proporción importante de la calidad y condición de la muestra en la cual se ejecuta, en consecuencia, y previo al análisis de las indicaciones de cada una de las técnicas, es conveniente hacer algunas consideraciones sobre las características de la muestra destinada a la investigación de tuberculosis. ⁽⁶⁾

12.2 Técnicas inmunológicas

12.2.1 Pruebas cutáneas (PPD o BCG test).

A semejanza de lo que ocurre con el PPD (Derivado de Proteína Purificada) estos procedimientos presentan hasta ahora una importante limitación, lo cual es su incapacidad para diferenciar la infección de la enfermedad tuberculosa. Dicha limitación invalida su eventual utilización en situaciones epidemiológicas como la de nuestro medio en que existe una gran proporción de población "infectada" pero no enferma y otro gran porcentaje "infectada" mediante vacunación con BCG. De cualquier modo constituyen una interesante promesa futura, que probablemente permitirá mejorar la calidad y cobertura diagnóstica de la enfermedad.

En la práctica habitual se dispone hoy en día sólo del PPD, que no constituye una herramienta diagnóstica. Hacen excepción dos circunstancias bien definidas y casi fortuitas:

- A. Detección de un viraje tuberculínico, con la debida consideración del efecto "booster" de la reacción tuberculínica y del antecedente de vacunaciones con BCG.
- B. PPD positivo en niño menor de 4 años, sin BCG al nacer y contacto de enfermo tuberculoso. ⁽⁶⁾

La aplicación de PPD, se debe llevar a cabo de acuerdo con las especificaciones siguientes:

Indicaciones;

- a) Estudio de contactos;
- b) Apoyo al diagnóstico diferencial de tuberculosis, y
- c) Estudios epidemiológicos.

12.2.2 Dosis, administración e interpretación

Un décimo de ml equivale a 2 UT (Unidades de Tuberculina) de PPD RT- 23 (Derivado Proteico Purificado lote RT23) o 5 UT de PPD-S (Derivado Proteico Purificado estándar), por vía intradérmica en la cara anteroexterna del antebrazo izquierdo, en la unión del tercio superior con el tercio medio.

Se debe realizar la lectura de la induración a las 72 horas, expresada siempre en milímetros del diámetro transverso.

En la población general, la induración de 10 mm o más indica reactor al PPD. En el recién nacido, el desnutrido, personas infectadas por VIH y personas con inmunodepresión, se considera reactor al que presenta induración de 5 o más milímetros del diámetro transverso.

En niñas y niños menores de 5 años reactores a PPD, se requiere precisar el diagnóstico y de acuerdo con el resultado, decidir si se administra quimioprofilaxis o tratamiento. (28)

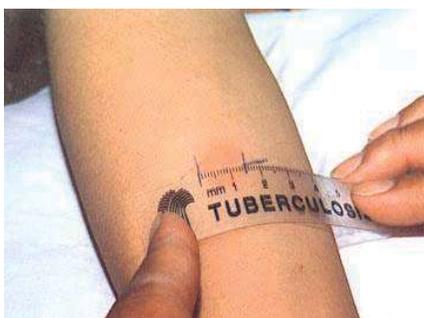


Fig. 8



fig. 9

Fig. 8 y 9 Imágenes con la aplicación de la prueba de la tuberculina

La historia previa de vacunación con BCG no debería influir en la indicación o la interpretación de la PT (Prueba de la tuberculina) salvo en los casos de administración en los 12 últimos meses. En los pacientes vacunados una induración menor de 1.5 mm se considera resultado negativo, excepto en las situaciones siguientes:

Si la lectura es 5 mm, la PT es POSITIVA en :

- Pacientes VIH +.
- Contactos próximos de personas con TB pulmonar o laríngea
- Evidencia radiológica de TB antigua curada, en pacientes que no fueron tratados con pautas de reconocida eficacia.

Si la lectura es 10 mm, la PT es POSITIVA en :

- Personas con factores de riesgo para TB diferentes de VIH
- Historia de consumo de drogas o UDVP seronegativos para el VIH.
- Personas que viven en residencias de ancianos, hospitales, prisiones o centros de rehabilitación de toxicómanos.
- Personal sanitario.

Niños menores de 5 años. (6, 28)

13. TÉCNICAS RADIOMÉTRICAS

En este método se emplean unos frascos que contienen medio de cultivo de Middlebrook, rico en ácido palmítico y otros ácidos grasos marcados con carbono 14 (C^{14}). El C^{14} es un isótopo radioactivo que ocurre en la naturaleza y que emite radiaciones beta, es decir electrones de muy baja frecuencia, lo que representa una radioactividad mínima, inofensiva para el personal de laboratorio. En estos frascos se siembran las muestras a estudiar y si bien en ellas hay micobacterias vivas, al metabolizar éstas los ácidos grasos con C^{14} , liberan el isótopo en forma de CO_2 marcado con C^{14} al medio ambiente, desde donde es aspirado y llevado a una cámara de ionización, donde produce una corriente eléctrica proporcional a la cantidad de bacilos en crecimiento. La corriente eléctrica emitida se inscribe y se expresa como un "índice de crecimiento". Todo se efectúa en forma simple, a través de un método de alta sensibilidad y especificidad, totalmente automatizado, que permite hacer el diagnóstico de la tuberculosis en menos de una semana en el 95% de los casos.

Este mismo procedimiento sirve para conocer en pocos días la sensibilidad de las cepas en estudio. Los mismos frascos se expenden con determinadas concentraciones de drogas antituberculosas, de modo que la emisión de radioactividad desde un cultivo que contenga determinada droga significa que el bacilo se está multiplicando en ese medio y, por lo tanto, que es resistente a ella.

Esta técnica es tan versátil que permite hacer el diagnóstico diferencial entre las distintas especies de micobacterias. Así, las muestras pueden sembrarse en frascos que contienen aditivos que favorecen o impiden la multiplicación de determinadas micobacterias, tuberculosas o no tuberculosas, permitiendo su diferenciación según sus patrones de crecimiento. Esto ha llevado a un renovado interés en estos métodos en el último tiempo, ya que permiten la rápida diferenciación entre *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium* no tuberculosos del complejo aviaro-intracelulares, más frecuentes en los enfermos con SIDA especialmente en los países desarrollados, cuyas implicaciones pronósticas y terapéuticas son muy distintas.

14. TÉCNICAS QUÍMICAS

Las micobacterias son microorganismos muy complejos capaces de sintetizar sustancias químicas altamente específicas. Entre los lípidos destacan una serie de ácidos grasos como los ácidos micólicos, algunos de los cuales sólo se encuentran en las micobacterias. Se ha intentado encontrar una aplicación práctica para estos hallazgos, con la esperanza de disponer de un "diagnóstico químico" de la tuberculosis. Es así como algunos investigadores han logrado hacer el diagnóstico precoz de la meningitis tuberculosa, a través de la determinación de bandas específicas de ácidos micólicos en el líquido cefalorraquídeo; otros han medido el ácido tubérculo-esteárico o la relación de bromo en el suero y en el líquido espinal. Sin embargo, todos estos procedimientos son demasiado costosos, ya que requieren de métodos radioactivos y otros de cromatografía de gases y espectrómetro de masas. Más recientemente se ha desarrollado un método más simplificado, la "high performance liquid chromatography" (HPLC), capaz de detectar cantidades mínimas de determinadas sustancias químicas en los líquidos orgánicos. Se trata de un instrumento que con la ayuda de un computador, es capaz de aumentar las señales un millón de veces. Su costo actual es de alrededor de 30,000 dólares.

Hemos visto hasta ahora métodos químicos que intentan identificar determinados constituyentes micobacterianos. También se han desarrollado procedimientos diagnósticos basados en la determinación de componentes del metabolismo celular del huésped. (6, 7, 12)

15. NUEVAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Tres enfoques muy novedosos permiten hacer el diagnóstico de la tuberculosis en etapas más tempranas. Los dos primeros se basan en técnicas inmunológicas y el tercero en la hibridación de los ácidos nucleicos. En primer lugar, se pueden identificar y cuantificar en el suero del enfermo, los anticuerpos (Acs) dirigidos contra los antígenos (Ags) más específicos de las micobacterias. En esto se basan la mayoría de los métodos serológicos de diagnóstico de la tuberculosis. También se puede intentar la detección directa de los Ags micobacterianos en el suero o en las secreciones de los pacientes, con el empleo de Acs cada vez más específicos. Por último, los modernos métodos de clonación, hibridación y recombinación de los ácidos nucleicos, permiten detectar secuencias especiales de ADN (ácido desoxiribonucleico) en la expectoración o en otras muestras orgánicas. La diferenciación entre estos tres métodos no es tan rígida como pudiera parecer, ya que frecuentemente las distintas técnicas pueden combinarse.

15.1 Detección de anticuerpos

Desde fines del siglo pasado el hombre ha intentado hacer el diagnóstico de la tuberculosis determinando la presencia de anticuerpos específicos en el suero de los enfermos. Las micobacterias tienen numerosos antígenos que despiertan diferentes tipos de respuestas inmunitarias, humorales y celulares en el huésped. Aunque se estima actualmente que la aparición de anticuerpos no desempeña ningún rol defensivo en la tuberculosis, se ha intentado identificarlos con fines diagnósticos. Estos Acs son muy numerosos y tienen diversos grados de especificidad frente a los antígenos bacilares; los más característicos pertenecen a la clase de inmunoglobulinas G (IgG). La determinación de estas IgG en el suero de los sujetos en estudio ha permitido el desarrollo de una serie de métodos serológicos de diagnóstico de la tuberculosis.

El principal problema ha sido la identificación de los antígenos más puros, que permiten detectar las IgG más específicas. En tuberculosis se han empleado tres clases de Ags:

- 1) antígenos crudos, derivados de constituyentes del Mycobacterium, como glicolípidos, polisacáridos, extractos proteícos, sonicados de las paredes bacilares, Ags citoplasmáticos, cultivos de BCG.
- 2) derivados de la tuberculina (PPD).
- 3) antígenos más purificados, como las proteínas A y D y más recientemente los Ags 5 y 6 de Daniel.

Hasta hace poco no se había logrado desarrollar un test serológico suficientemente sensible y específico para su empleo en clínica, pero con los

avances de la inmunología y la aparición de métodos cada vez más sensibles para la detección de Acs, muchas de estas limitantes se han ido superando. Actualmente, con el empleo de la técnica de ELISA es posible hacer el diagnóstico serológico de la tuberculosis con una sensibilidad vecina al 90% y una especificidad cercana al 100%. Sin embargo, la sensibilidad es menor en la tuberculosis extrapulmonar o cuando existe un número limitado de bacilos, que es justamente cuando las técnicas bacteriológicas también muestran sus mayores limitaciones.

Los métodos serológicos tienen la ventaja de ser simples, baratos y rápidos. Utilizan equipos que ya están disponibles en muchos laboratorios de los países en desarrollo. Sólo requieren de la extracción de 2 ml de sangre, lo que los convierte en excelentes procedimientos de tamizado o *screening*. A medida que su sensibilidad aumenta podrían aplicarse a todos los enfermos sintomáticos respiratorios lo que permitiría identificar a los sospechosos de tuberculosis activa, con el fin de someterlos a otros métodos diagnósticos más modernos a los que nos referiremos a continuación.

También se ha avanzado en la detección de anticuerpos en el líquido céfalo-raquídeo. Se sabe que las respuestas inmunológicas suelen ser compartidas, de modo que en las meningitis por ejemplo, hay producción local de inmunoglobulinas.

15.2 Determinación de antígenos micobacterianos

Otra forma de hacer el diagnóstico de una enfermedad infecciosa es a través de la determinación de los antígenos bacterianos, en las muestras clínicas de los enfermos. En tuberculosis, cada día aparecen nuevas técnicas de detección de antígenos. Así, con la técnica de ELISA y empleando anticuerpos anti BCG, se ha podido cuantificar los antígenos solubles del bacilo de Koch en el líquido céfalo-raquídeo y hacer así el diagnóstico de meningitis tuberculosa con una alta sensibilidad y especificidad.

Más recientemente se ha desarrollado un test de aglutinación de partículas de látex, sensibilizadas con anticuerpos contra antígenos de membrana de bacilos tuberculosos. Frente a la presencia de antígenos micobacterianos en una muestra de líquido espinal, los anticuerpos unidos a las partículas de látex determinan su aglutinación, visible a simple vista. Probablemente éste sería el método diagnóstico actualmente más sencillo y rápido para el diagnóstico de la meningitis tuberculosa.

La detección de antígenos se ha usado también en muestras de expectoración, pero con una sensibilidad aún inferior a la de los procedimientos bacteriológicos. Tampoco ha sido exitosa hasta ahora la determinación de antígenos micobacterianos en el suero, lo que en parte puede deberse a que estarían secuestrados formando complejos inmunes

circulantes, unidos a IgG, C₃, C₄ y a otros factores del complemento. Últimamente se han desarrollado una serie de técnicas para precipitar y separar estos antígenos desde los complejos inmunes, para su posterior identificación con los métodos de ELISA o de inmunoelectrotransferencia (Westernblot-Immunoblot).

Más prometedores al parecer son los procedimientos basados en el desarrollo de anticuerpos monoclonales. Se han identificado ya más de 50 anticuerpos monoclonales capaces de detectar otros tantos antígenos de variable especificidad, y su número aumenta cada día. Los 6 más utilizados actualmente son el TB 23, TB 68, TB 71, TB 78 y el ML 34. Con el empleo de estos anticuerpos se ha podido detectar la presencia de antígenos micobacterianos solubles en el suero de los pacientes. Los anticuerpos monoclonales son tan específicos que deben combinarse para aumentar su sensibilidad. Así, paulatinamente se han identificado los antígenos más significativos de las diferentes micobacterias. Recientemente, Ivanyi, del British Medical Research Council, con un triplete de anticuerpos monoclonales dirigidos contra los antígenos TB 12, TB 23 y TB 68, ha sido capaz de demostrar el diagnóstico de tuberculosis en Indonesia, con una sensibilidad del 95%.

Otro enfoque novedoso ha sido el empleo de clones de células T para la identificación de los antígenos más representativos del bacilo de Koch. Estos antígenos se pueden fragmentar e incubar con cultivos de linfocitos obtenidos de individuos infectados con este bacilo, pero que no han desarrollado la enfermedad. Se supone que estos clones de linfocitos T serían capaces de reconocer a los antígenos específicos de las micobacterias, y entre ellos a los más inmunogénicos, con los cuales eventualmente podrían fabricarse nuevas vacunas contra la tuberculosis. Cada clon de linfocitos T es capaz de reconocer un cierto determinante antigénico, el que se puede separar con las técnicas de inmunoblotting para su mejor caracterización. Se han podido identificar los genes que codifican para la síntesis de estos antígenos, los que se pueden hibridizar y fabricar en grandes cantidades mediante la ingeniería genética. Aún más, conociendo su secuencia de aminoácidos, han podido ser sintetizados en el laboratorio.

15.3 Recombinación de ácidos nucleicos

Los métodos de hibridación o recombinación de los ácidos nucleicos han resultado muy fructíferos en medicina. En esencia consisten en la selección de un cromosoma o de un gen y su unión a un vector que le dé vida, es decir, que sea capaz de replicarlo independientemente de su genoma original. Este gen o cualquier particular secuencia de ácido desoxiribonucleico (ADN) seleccionada, puede ser hibridado, es decir, se puede introducir en el ADN de otra célula desde donde será capaz de expresar su función original.

Si se selecciona un gen que, por ejemplo, codifique para la síntesis de cualquier proteína, y se introduce unido a su vector en una levadura o bacteria que se reproduzca en forma rápida como la *Escherichia coli*, esta célula fabricará grandes cantidades de proteína. Así se producen actualmente, en gran escala, muchos productos biológicos como hormonas (insulina, hormona de crecimiento), linfoquinas (interferón, interleucina 2) y vacunas recombinantes (para la hepatitis B). La misma tecnología, a través de la ingeniería genética, ha permitido la creación de nuevas especies vivas, llamadas quimeras, y la incipiente terapia sobre ciertos genes defectivos causantes de algunas enfermedades genéticas.

También se puede seleccionar una parte del ADN del bacilo de Koch, suficientemente específica para propósitos diagnósticos. Con enzimas de restricción o con determinados métodos físicos o químicos se pueden obtener distintas fracciones del cromosoma del bacilo tuberculoso y fragmentar las dobles hebras de su ADN en monohebras, las que se pueden marcar con isótopos radioactivos. Cada extremo de esta monohebra tendrá una determinada secuencia de los nucleótidos adenosina, timina, citosina y guanina, que se unirán con otras monohebras cuyas secuencias de nucleótidos sean complementarias con ellas. Así, si se toma una muestra de expectoración que tenga bacilos tuberculosos y se somete a procedimientos que fragmenten su ADN en monohebras marcadas llamado sonda o "probe", se producirá la unión de aquellas que sean complementarias. Existen procedimientos para eliminar las monohebras sobrantes, de modo que en los filtros de nitrocelulosa sólo quede la doble hebra de ADN recombinado emitiendo su señal radioactiva que indica que en la muestra existía ADN micobacteriano, es decir, bacilos tuberculosos. Con este método pueden detectarse ya más de 10 picogramos de ADN micobacteriano en una muestra, lo que equivale a unos 10.000 bacilos, que es más de lo que puede detectar la microscopía fluorescente. En la actualidad se trabaja activamente para mejorar la sensibilidad de este procedimiento, que se cree ha de revolucionar el diagnóstico de la tuberculosis y de otras enfermedades infecciosas.

Un avance en este sentido ha sido el desarrollo de sondas de ADN que reconozcan ácido ribonucleico (ARN) ribosomal, ya que siendo los ribosomas

tan numerosos, contienen mucho más ácidos nucleicos que los cromosomas, lo que permite su más fácil detección en muestras que contengan pocos bacilos. Actualmente, en Estados Unidos se están produciendo sondas capaces de identificar el ARN ribosomal del *Mycobacterium tuberculosis* y aún diferenciarlo del *M. intracellulare* y del *M. avium*.

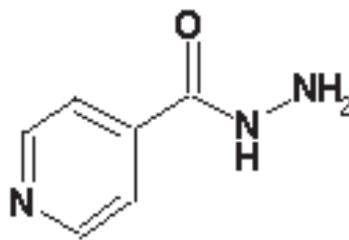
Otro gran avance es la introducción de marcadores no radioactivos, como la biotina, más fáciles de manejar y que dan resultados más rápidos. Recientemente ha aparecido una innovación muy prometedora. La llamada reacción en cadena de la polimerasa (PCR), permite encontrar y reproducir grandes cantidades de secuencias conocidas de genes en forma rápida y sencilla. Con esta técnica es posible detectar una molécula específica de DNA entre un millón de moléculas parecidas, amplificándola más de un millón de veces en pocas horas, lo que permite su más fácil identificación con el empleo de sondas marcadas. Se cree que éste puede llegar a ser el método de elección para el diagnóstico rápido del SIDA, especialmente en los casos con serología negativa y que revolucionará muchos de nuestros actuales procedimientos diagnósticos. Las sondas radioactivas y anticuerpos monoclonales, también han permitido acortar el tiempo de diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis, facilitando además la diferenciación entre las distintas especies micobacterianas, lo que es de particular importancia para el diagnóstico diferencial entre las diferentes complicaciones micobacterianas del SIDA. Aplicando las sondas genéticas o determinados anticuerpos monoclonales a cultivos bacteriológicos, puede detectarse fácilmente la presencia de ácidos nucleicos antígenos específicos.

16. FARMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LÍNEA

16.1 Isoniacida (H)

Se considera como la droga primaria para la quimioterapia de la tuberculosis y todos los pacientes con enfermedad causada por cepas sensibles a este quimioterápico deben ser indicadas en el tratamiento.

En 1945, Chorine anunció que la nicotinamida poseía una acción tuberculostática. El examen de los compuestos afines a la nicotinamida reveló que muchos derivados de la piridina, poseen actividad tuberculostática, entre ellos figuran análogos del ácido isonicotínico. Como se sabía ya que las tiosemicarbazonas inhibían *M. tuberculosis*, la tiosemicarbazona del isonicotinaldehído fue sintetizada y estudiada. El material básico para esta síntesis fue el éster metílico del ácido isonicotínico y el primer intermediario fue la isonicotinilhidrazida (isoniazida).



Estructura de la isoniacida

Química: La Isoniazida es la hidracida del ácido isonicotínico. (También conocida por sus iniciales inglesas, INH o H). Es un análogo estructural de dos vitaminas: la nicotinamida y el piridoxal.

Propiedades físicas:

Polvo cristalino blanco

Masa molecular: 137.1

Punto de fusión: 170-173 °C

Solubilidad en agua, g/100 ml a 20°C: 12.5

16.1.1 Resistencia bacteriana

Cuando los bacilos tuberculosos se cultivan *in vitro* en concentraciones crecientes de isoniazida, se seleccionan fácilmente mutantes que son resistentes a la droga, incluso cuando esta última está presente en enormes concentraciones. Sin embargo, no se produce resistencia cruzada entre la isoniazida y otras drogas tuberculostáticas. Las pruebas actuales sugieren que el mecanismo de resistencia se relaciona con la falta de penetración de la droga en los microorganismos o de su capacidad por ellos. (11)

Al igual que con los otros agentes descritos, el tratamiento con isoniazida también produce la aparición de cepas resistentes *in vitro*. Los microorganismos pasan de sensibles a insensibles ocasionalmente a las pocas semanas de tratamiento, pero hay considerable variación en el tiempo de aparición de este fenómeno entre un caso y otro. Aproximadamente uno de cada 10^6 bacilos tuberculosos es genéticamente resistente a la isoniazida; dado que las cavidades tuberculosas pueden contener hasta 10^7 a 10^9 microorganismos, es comprensible que el tratamiento con isoniazida sola produzca la selección de estas bacterias resistentes.

16.1.2 Actividad antibacteriana

La Isoniazida es tuberculostático y tuberculicida *in vitro*, ***bacteriostático*** para los bacilos en reposo y ***bactericida*** par los microorganismos en rápida división. Las bacterias en su concentración tuberculostática mínima es de 0.025 a 0.05 g/ml dividen una o dos veces antes de detener la multiplicación.

Tiene efecto bactericida incluso a bajas concentraciones (10 g/ml) e incluso intracelularmente, lo que permite su empleo contra las especies patógenas de *Mycobacterium*, y en general contra bacterias ácido-alcohol resistentes

La isoniazida es sumamente efectiva para el tratamiento de la tuberculosis experimental en los animales, siendo muy superior a la estreptomycin. A diferencia de la estreptomycin, la isoniazida penetra en las células con facilidad y es tan efectiva contra los bacilos que crecen dentro de las células como contra los que crecen en medios de cultivo. (17, 23)

16.1.3 Mecanismo de acción

Interferencia por mecanismo aún desconocido, pero se propone que puede modificar los lípidos de la micobacteria. Interfiere en la biosíntesis de ácidos nucleicos y glucólisis, inhibe la síntesis de ácidos micólicos de la pared celular de las Bacilos Acido Alcohol Resistentes (BAAR), que conduce a desorganizar dichos ácidos micólicos;

Actuación como antimetabolito de nicotinamida y piridoxal;

Activación de la NAD-asa, lo que conduce a reducir el "pool" de NAD.

Tacayama y colaboradores (1975) figuraron entre los primeros en sugerir que una acción primaria de la isoniazida es bloquear la enzima micolato sintetasa, que es la encargada de formar los ácidos micólicos, que son los constituyentes esenciales de la pared micobacteriana. A través de una enzima con propiedades de catalasa-peróxidasa, cuya producción se encuentra regulada por la actividad del gen kat G, INH es activada mediante su transformación en un derivado aniónico. Este a su vez actúa sobre isoniazida a INHA, enzima reguladora de la síntesis de ácidos micólicos.

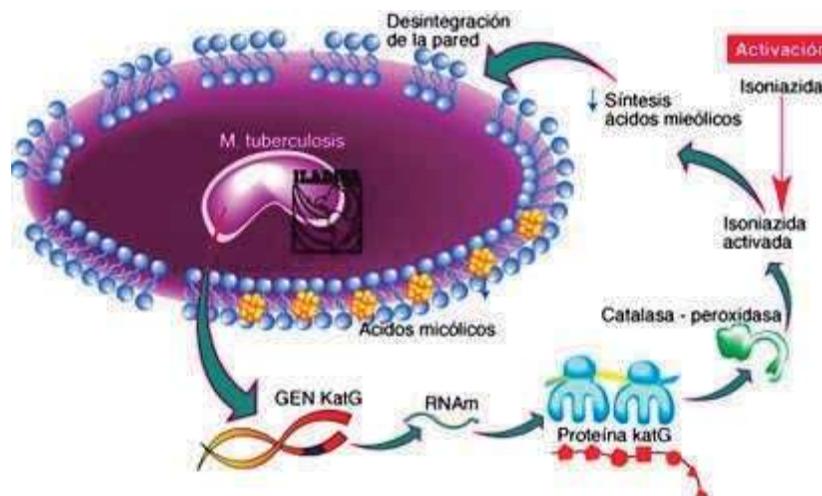


Fig. 11 Mecanismo de acción de isoniazida. El medicamento inhibe la actividad del sistema enzimático dependiente de catalasa-peroxidasa, de manera que bloquea la síntesis de ácidos micólicos y la pared de la micobacteria se desintegra.

La Isoniazida, la cual interfiere con la síntesis de los principales componentes grasos de la membrana de la micobacteria

Los efectos tóxicos pueden minimizarse mediante la profilaxis con piridoxina y la vigilancia cuidadosa del paciente. La droga debe usarse en combinación con otro agente, aunque se usa sola para la profilaxis.

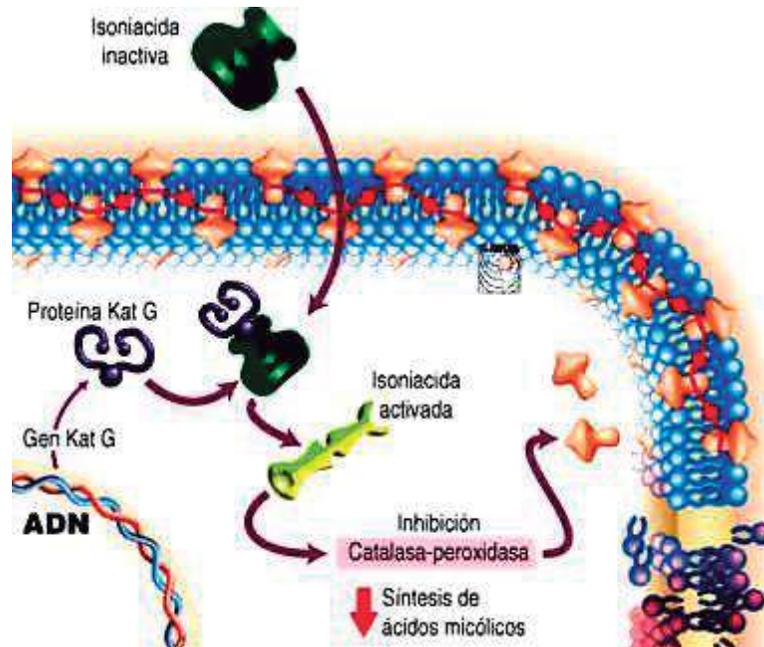


Fig. 12 El medicamento inhibe la actividad del sistema enzimático dependiente de catalasa-peroxidasa, de manera que bloquea la síntesis de ácidos micólicos y la pared de la micobacteria se desintegra.

16.1.4 Absorción, distribución y excreción

La isoniacida se adsorbe fácilmente cuando se administra por vía oral o parenteral. Los antiácidos que contiene aluminio pueden interferir con la absorción de la isoniacida. Se observan concentraciones plasmáticas pico de 1 a 2 horas después de la ingestión oral de las dosis habituales. La isoniacida difunde fácilmente en todos los líquidos y células corporales. La droga es detectable en cantidades significativas en el líquido pleural y ascítico; las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo equivalen aproximadamente al 20% de las plasmáticas. La isoniacida penetra bien en el material caseoso. La concentración del agente es inicialmente mayor en el plasma y el músculo que en el tejido infectado, pero este último la conserva durante mucho tiempo en cantidades mayores que las necesarias para la bacteriostasis. (17)

Del 75 al 95% de una dosis de isoniacida se excreta por la orina en 24 horas, principalmente como metabolitos de la droga. Los principales productos excretorios en el hombre son el resultado de acetilación enzimática, acetilisoniazida, y de hidrólisis, enzimática, ácido isonicotínico. Pequeñas cantidades de un conjugado ácido isonicotínico, probablemente isonicotinil glicina, una o más isonicotinil hidrazonas y trazas de N-metilisoniazida se detectan también en la orina. Las poblaciones humanas muestran heterogeneidad genética respecto del índice de acetilación de la isoniacida. Hay distribución bimodal de inactivadores lentos y rápidos de la droga debido

a diferencias en la actividad de una acetiltransferasa. La velocidad de acetilación significativamente altera las concentraciones de la droga en el plasma y su vida media en la circulación. La vida media de la droga puede prolongarse en presencia de una insuficiencia hepática.

La depuración de la isoniazida depende solamente en escaso grado del estado de la función renal, pero los pacientes que son inactivadores lentos de la droga pueden acumular concentraciones tóxicas si su función renal se encuentra alterada. Se ha sugerido que se puede administrar sin riesgos 300 mg/día en sujetos en los cuales la concentración plasmática de creatinina es menor de 12 mg/dl. (11, 17, 28).

Acetiladores rápidos: Esquimales y japoneses. Con tiempo de vida media de 70 min.

Acetiladores lentos: Habitantes de la península escandinava, judíos y blancos del norte de África. Con tiempo de vida media de 120 – 300 min.

16.1.5 Efectos adversos.

Las más prominentes de estas reacciones fueron:

Erupción (rash).

Fiebre 1.2%.

Ictericia 0.6%.

Neuritis periférica y óptica 0.2- 20%.

Elevación de enzimas hepáticas (hepatitis).

Convulsiones.

Hipersensibilidad.

Encefalopatía.

Púrpura.

Psicosis.

Reacciones Hematológicas (agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia y anemia).

La vasculitis asociada con anticuerpos antinucleares puede aparecer durante el tratamiento pero desaparece al cesar este.

Síntomas artríticos (dolor dorsal, compromiso articular interfalángico proximal bilateral, artralgia de rodillas, codos y muñecas y síndrome de "hombro – mano").

Si no se administra concomitantemente piridoxina, la neuritis periferia es la respuesta más frecuente a la isoniazida, la cual se produce en un 2% de los pacientes que reciben 5mg/kg/día.

Signos y síntomas de sedación excesiva o incoordinación pueden aparecer cuando se da isoniazida a los pacientes con crisis epilépticas tratados simultáneamente con isoniazida.

La edad parece ser un factor muy importante para determinar el riesgo de hepatotoxicidad debido a la isoniazida. Los daños hepáticos son raros en menor de 20 años; la complicación se observa en 0.3% de los pacientes de 20 a 34 años y las cifras son de 1.2 y 2.3% en personas entre 35 y 49 años y mayores de 50 respectivamente.

Los pacientes que reciben isoniazida deben ser cuidadosamente evaluados a intervalos mensuales en busca de síntomas de hepatitis (anorexia, malestar, fatiga, náuseas e ictericia). Algunos prefieren determinar la actividad de la transaminasa glutámicooxalacética sérica a intervalos mensuales. Creer que una elevación mayor de cinco veces del valor normal justifica la suspensión de la droga. Casi todas las hepatitis se producen de 4 -8 semanas después del comienzo del tratamiento. La isoniazida debe administrarse con cuidado en pacientes con enfermedad hepática preexistentes.

Entre las reacciones diversas asociadas a la terapéutica de la isoniazida figuran: sequedad bucal, molestias epigástricas, metahemoglobinemia, tinitus y retención urinaria. Se ha registrado un síndrome inducido por la droga que se asemeja al *lupus eritematoso sistémico*. La sobredosis de isoniazida por ejemplo en los intentos de suicidio, puede producir *coma, crisis epilépticas, acidosis metabólica e hiperglucemia*. (11, 19, 25).

16.1.6 Farmacorresistencia

Se ha demostrado que éstas exhiben una mutación natural en el gen oxy R, regulador en gran medida de respuestas oxidativas bacterianas. Bajo su mando genético se encuentra otro gen, denominado ahp C, el cual codifica la síntesis de una de las subunidades de la alquil hidroxiperóxido reductasa, enzima detoxificadora, encargada de reducir peróxidos orgánicos potencialmente tóxicos.

Mediante técnicas de amplificación y secuencia de ADN, los investigadores lograron demostrar que en cepas sensibles a INH la expresión del gen ahp C es indetectable, al contrario de lo que sucede con cepas multirresistentes frente a isoniazida; de igual manera, al inactivar la actividad del gen ahp C en la bacteria *M. smegmatis* (microorganismo naturalmente resistente a isoniazida, ésta adquirió sensibilidad frente al antimicrobiano. Así, parece demostrarse una relación inversa entre la expresión de ahp C y la sensibilidad de las micobacterias frente al compuesto. (11, 17, 23)

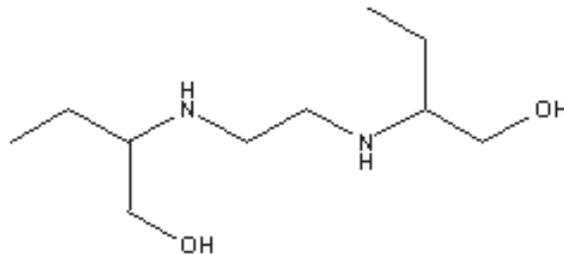
16.2 Etambutol (E)

Es un compuesto hidrosoluble y termoestable la forma activa es el dextroisómero, con actividad antibacteriana, prácticamente todas las cepas de *M. tuberculosis* y *M. kansasii*, y también otra del complejo *M. avium* son sensibles a etambutol (Pablos- Méndez y colaboradores 1998) Suprime el crecimiento de bacilos tuberculosos resistentes a la isoniazida y estreptomycin.

16.2.1 Resistencia bacteriana

la resistencia al etambutol se desarrolla muy lentamente y con dificultad *in vitro*. Las micobacterias captan etambutol rápidamente cuando la droga se añade a cultivos que están en la fase de crecimiento exponencial, pero el crecimiento no se inhibe mayormente antes de unas 24 horas; la droga es tuberculostática.

La actividad terapéutica del etambutol administrado oralmente en infecciones con *M. tuberculosis* es semejante a la de la isoniazida. Por vía parenteral es superior a la estreptomycin. La resistencia bacteriana a la droga se desarrolla in vivo cuando se administra en ausencia de otro agente efectivo.



Estructura de Etambutol

16.2.2 Mecanismo de acción.

El mecanismo de acción del etambutol es inhibir la arabinosil transferasa microbiana, enzima implicada en la reacción de polimerización arabinogalactam, componente esencial de la pared celular microbiana. Otros autores opinan que le etambutol interfiere en la síntesis de RNA.

16.2.3 Absorción, distribución y excreción

Aproximadamente el 75 a 80% de una dosis oral de etambutol se absorbe del tracto gastrointestinal.

Las concentraciones plasmáticas son máximas en el hombre 2 a 4 horas después de administrar la droga y son proporcionales a la dosis. Una sola dosis de 15 mg/kg produce una concentración plasmática de unos 5 ug/ml a las 2 a 4 horas. La vida media de la droga es de 3 a 4 horas. De una a dos veces mas etambutol esta presente en los eritrocitos que en el plasma. Así los glóbulos rojos pueden servir de depósito desde el cual la droga penetra lentamente en el plasma.

16.2.4 Farmacocinética

Después de una dosis oral única de 25 mg/kg, alcanza una concentración en suero de 2 a 5 µg/ml de 2 a 4 horas después de la administración. Cuando es administrado diariamente por un periodo prolongado a estas dosis, los niveles en suero son similares. El nivel en suero de etambutol cae a niveles no detectables en 24 horas después de la última dosis, excepto en aquellos pacientes cuya función renal es anormal. Las concentraciones intracelulares de eritrocitos alcanzan valores aproximadamente del doble del plasma y mantienen esa concentración durante 24 horas.

Durante el periodo de 24 horas que sigue a la administración oral de etambutol, aproximadamente el 50% de la dosis inicial es excretada sin cambios en la orina, mientras que de 8 a 15% adicional aparece en forma de metabolitos. La principal vía de metabolismo es por medio de una oxidación inicial de alcohol a un intermediario aldehídico, seguido por la conversión a ácido dicarboxílico. De 20 a 22% de la dosis inicial es excretada en heces sin cambios. No se ha observado acumulación del fármaco con dosis diarias consecutivas de 25 mg/kg en pacientes con función renal normal; sin embargo, se ha observado acumulación en pacientes con insuficiencia renal.

Se difunde en células del género *Mycobacterium* que proliferan activamente, como los bacilos tuberculosos. Parece inhibir la síntesis de uno o más de sus metabolitos, causando una alteración del metabolismo celular, detención de la multiplicación celular y muerte. No se ha demostrado resistencia cruzada con otros agentes antimicobacterianos disponibles.

16.2.5 Efectos adversos

El etambutol produce muy pocas reacciones. Dosis diarias de 15 mg/kg son mínimamente tóxicas. Otros efectos secundarios tales como prurito, dolores articulares, molestias gastrointestinales, dolores abdominales, cefalea, mareos, confusión mental, desorientación y posibles alucinaciones. La hipoestesia y parestesia de los dedos por neuritis periférica son infrecuentes. Anafilaxia y leucopenia son raras.

El efecto secundario más importante es la neuritis óptica que produce disminución de la agudeza visual y pérdida de la capacidad para diferenciar el color rojo del verde. La frecuencia de esta reacción es proporcional a la dosis de etambutol y se observa en el 15% de pacientes que reciben 50 mg/kg por día, 5% de pacientes que reciben 25 mg/kg por días y menos de 1% de los que reciben dosis diarias de 15 mg/kg.

La intensidad de la dificultad visual se relaciona con la duración del tratamiento después de que la disminución de la agudeza visual se manifiesta por primera vez, y puede ser unilateral o bilateral. Se recomiendan las pruebas de agudeza visual antes de comenzar el tratamiento y luego periódicamente.

La terapéutica de etambutol aumenta la concentración sanguínea de urato en un 50% de los pacientes, debido a la menor excreción renal de ácido úrico. El efecto puede detectarse ya a las 24 horas de una sola dosis o recién a los 90 días del comienzo del tratamiento. Este efecto indeseable aumenta posiblemente con isoniazida y piridoxina.

El etambutol se ha usado con notable éxito en la terapéutica de varias formas de tuberculosis, en combinación con la isoniazida. Debido a la menor frecuencia de efectos secundarios tóxicos y a la mejor aceptación por los pacientes, ha reemplazado esencialmente al ácido aminosalicílico.

16.2.6 Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad

El clorhidrato de etambutol ha mostrado ser teratogénico en ratones y conejas embarazadas cuando se han administrado a elevadas dosis.

Cuando fueron tratados los ratones y conejas embarazadas con dosis elevadas de clorhidrato de etambutol, la mortalidad fetal aumentó ligeramente pero no significativamente ($P > 0.05$).

Las ratas hembras tratadas con clorhidrato de etambutol, manifestaron una ligera pero insignificativa disminución en la fertilidad y menor tamaño de la cría ($P > 0.05$).

En los fetos nacidos de ratones tratados con grandes dosis de clorhidrato de etambutol durante el embarazo, se observó una baja incidencia de paladar bífido, anencefalia y anomalías de la columna vertebral.

Se vieron anomalías menores de las vértebras cervicales en las ratas recién nacidas tratadas con altas dosis de clorhidrato de etambutol durante el embarazo.

Las conejas recibiendo altas dosis de clorhidrato de etambutol durante el embarazo dieron a luz a dos fetos con monoftalmia, uno con antebrazo derecho más corto acompañado con contractura bilateral de la articulación de la muñeca y otro con labio leporino y con paladar bífido.

El etambutol es teratogénico en animales de experimentación y no está permitido en uso humano durante el embarazo.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: Los pacientes con disminución de la función renal necesitan dosis reducidas, determinadas por los niveles séricos de clorhidrato de etambutol, ya que la principal vía de excreción es renal.

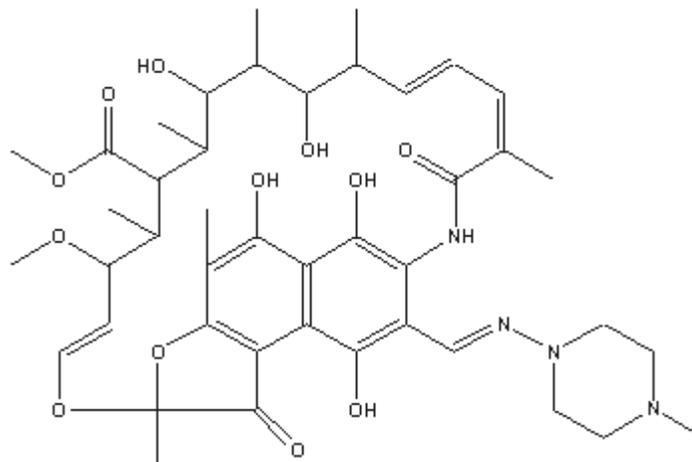
Uso en niños: No está recomendado su uso en pacientes pediátricos menores de 13 años de edad, ya que las condiciones de seguridad no han sido establecidas. (4, 11)

16.3 RIFAMPICINA (R)

Son antibióticos producidos por *Streptomyces mediterranei*, con buena actividad contra bacterias Gram-positivas y contra *Mycobacterium tuberculosis*. Se han usado en clínica moléculas naturales como la rifampicina y así como derivados semisintéticos como la rifampina. Constan de un anillo cromóforo aromático atravesado por un largo puente de naturaleza alifática.

16.3.1 Resistencia bacteriana

Los microorganismos incluso las micobacterias pueden desarrollar resistencia a la rifampicina rápidamente *in vitro* en un proceso de un solo paso y uno de cada 10^7 a 10^8 bacilos tuberculosos es resistente a la droga. Lo mismo parece suceder *in vivo* y por lo tanto el antibiótico no debe usarse solo en quimioterapia de la tuberculosis. Cuando se ha usado rifampicina para eliminar el estado portador del meningococo, los fracasos se han debido a la aparición de bacterias fármaco-resistentes después de solo 2 días de tratamiento. Ciertas mutantes bacterianas resistentes a la rifampicina tienen menor virulencia. La tuberculosis causada por micobacterias rifampicina-resistentes, si bien se ha descrito en pacientes que no habían recibido quimioterapia previa es muy rara.



Estructura de la rifampicina

16.3.2 Actividad antibacteriana

Inhíbe el crecimiento de casi todas las bacterias grampositivas y de muchos microorganismos gramnegativos como *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *indol* positivos y negativos como *Klebsiella*. La rifampicina es muy activa contra *Staphylococcus aureus*. Las concentraciones bactericidas son de 3 a 12 mg/ml.

La droga también es muy activa contra *Neisseria meningitidis* y *H. influenzae* las concentraciones inhibitorias mínimas oscilan entre 0.1 a 0.8 g/ml. La rifampicina ejerce una acción claramente inhibitoria para las especies de Legionella en cultivos celulares y en modelos animales.

16.3.3 Mecanismo de acción

Fármaco que impide la síntesis de ácidos nucleicos en las bacterias. La rifampicina inhibe la RNA polimerasa dependiente del DNA de las micobacterias y otros microorganismos, llevando a la supresión de la iniciación de la formación de cadenas (pero no de la elongación de las mismas) en la síntesis de RNA en las mitocondrias de los mamíferos, se necesitan para ello concentraciones de la droga mucho mayores que para la inhibición de la enzima bacteriana, la rifampicina es bactericida, tanto para organismos intracelulares como extracelulares.

16.3.4 Absorción distribución y excreción

La administración oral de rifampicina produce concentraciones plasmáticas máximas en 2 a 4 horas; después de la ingestión de 600 mg. de este valor es de unos 7 µg/ml, pero hay considerable variabilidad. El ácido aminosalicílico puede demorar la absorción de la rifampicina, sin lograrse concentraciones plasmáticas suficientes. Si estos agentes se usan simultáneamente deben administrarse por separado a intervalos de 8 a 12 horas.

Después de la absorción por el tracto gastrointestinal la rifampicina se elimina rápidamente por la bilis y se produce circulación enterohepática. Durante este tiempo hay progresiva desacetilación de la droga, de tal modo que casi todo el antibiótico en la bilis se encuentra en forma desacetilada después de 6 horas. Este metabolito conserva esencialmente toda su actividad antibacteriana. La reabsorción intestinal se reduce por desacetilación (y con los alimentos) y en esta forma el metabolismo facilita la eliminación de la droga. La vida media de la rifampicina varía de 1.5 a 5 horas y aumenta en presencia de disfunción hepática; puede disminuir en los pacientes que reciben isoniazida conjuntamente y son inactivadores lentos de esta droga. Hay una disminución progresiva de la vida media de la rifampicina en un 40% aproximadamente durante los primeros 14 días de tratamiento, debido a la excreción biliar. Hasta el 30% de una dosis de la droga se excreta por la orina, y la mitad puede ser antibiótico no alterado.

El reajuste de la dosis no es necesario en los pacientes con deterioro de la función renal.

La rifampicina se distribuye por todo el organismo y está presente en concentraciones efectivas en muchos órganos y líquidos corporales incluso

en el líquido cefalorraquídeo. Esto se simplifica quizá mejor diciendo que la droga puede impartir un color rojo anaranjado a la orina, las heces, la saliva, el esputo, las lágrimas y el sudor, es necesario advertir ello a los pacientes.

16.3.5 Farmacocinética

Buena biodisponibilidad cuando se administra por vía oral. Metabolismo hepático. Se desacetila rápidamente a desacetilrifampicina, que es el metabolito activo y se libera a la circulación enterohepática. La vida media es aproximadamente de 3 horas. Atraviesa la barrera hematoencefálica.

16.3.6 Efectos adversos

Irritación gastrointestinal, leucopenia, trombocitopenia, coloración anaranjada de distintas secreciones corporales.

Cuando se administra en las dosis habituales menos del 4% de los pacientes con tuberculosis presenta reacciones adversas, significativas, las más comunes son: *rash* 0,8%; *fiebre* (0,5%); *náuseas y vómitos* (1,5%). El principal problema es el desarrollo de ictericia. La administración intermitente de rifampicina (menos de dos veces por semana) o de dosis diarias de 1200 mg. o mas se asocia con efectos secundarios frecuentes y la droga no debe ser empleada de este modo. En un 20% de los pacientes tratados de esta manera se observa la aparición de un síndrome de tipo gripal, con fiebre, escalofríos, mialgias. Este síndrome también puede incluir eosinofilia, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, trombocitopenia, anemia hemolítica y shock.

La rifampicina es un inductor potente de las enzimas microsomales hepáticas su administración resulta en una disminución de la vida media de numerosos compuestos incluyendo la prednisona, la digoxina, quinidina, ketoconazol, el propanolol, el metoprolol, el clofibrato y las sulfonilureas. Existe una reacción similar y significativa entre la rifampicina y los anticoagulantes orales del tipo cumarínico, lo que conduce a una disminución de la eficacia de estos últimos agentes. Este fenómeno se observa de 5 a 8 días después del comienzo de la administración de rifampicina y persiste durante 5 a 7 días después que dicha medicación es interrumpida. La rifampicina parece aumentar el catabolismo de una serie de esteroides y por esta razón disminuye la eficacia de los anticonceptivos orales. El metabolismo de la metadona también es acelerado y se ha registrado la precipitación de los síndromes de abstinencia de la droga. La rifampicina puede reducir la excreción biliar de los medios de contraste utilizados para visualizar la vesícula biliar.

Los disturbios gastrointestinales producidos por la rifampicina (*molestias epigástricas, náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea*) han exigido ocasionalmente la suspensión de la droga. Diversos síntomas asociados con el sistema nervioso también se ha notado: *fatiga, somnolencia, cefalea,*

mareos, ataxia, confusión, incapacidad para concentrarse, hipoestesia generalizada, dolor en las extremidades y debilidad muscular. Entre las reacciones de hipersensibilidad tenemos *fiebre, prurito, urticaria, diversos tipos de erupciones cutáneas, eosinofilia, boca y lengua hipersensible, hemólisis, hemoglobinuria, hematuria, insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda* se han observado raramente; también se consideran reacciones de hipersensibilidad. *Trombocitopenia, leucopenia transitoria y anemia* se han producido durante el tratamiento.

La rifampicina suprime la transformación de linfocitos sensibilizados por antígenos. La administración de rifampicina en dosis convencionales suprime la hipersensibilidad cutánea a la tuberculina y la función de células T. La rifampicina también causa inmunosupresión en modelos animales; esto puede tener relación con la inhibición de la síntesis proteica por las células que intervienen en el proceso inmunológico.

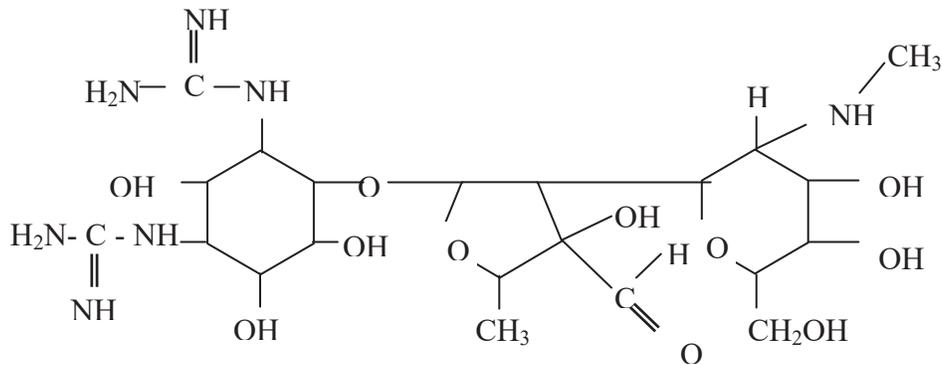
La rifampicina y la isoniazida son las drogas más efectivas para el tratamiento de la tuberculosis. La rifampicina como la isoniazida nunca debe usarse sola para esta enfermedad debido a la rapidez con que puede desarrollarse la resistencia. La rifampicina es una droga de elección para la enfermedad meningocócica y meningitis por *H. influenzae* en contactos domésticos de los pacientes con estas infecciones. La droga también es promisorio en el tratamiento de ciertas enfermedades no micobacterianas. Combinada con un antibiótico betalactámico o vancomicina la rifampicina puede ser útil para la terapéutica de casos seleccionados de endocarditis u osteomielitis estafilocócicas, especialmente en pacientes con válvulas cardíacas protésicas y los casos que se deben a estafilococos penicilina "tolerantes". La rifampicina puede estar indicada para la terapéutica de infecciones en pacientes con inadecuada actividad bactericida leucocítica y para eliminar el estado de portador nasal de estafilococos en pacientes con furunculosis crónica. (11, 19)

La rifampicina es un excelente inductor enzimático y acorta la vida media de los siguientes fármacos, favoreciendo su eliminación: metadona, warfarina, anticonceptivos orales, prednisona, quinidina, ketoconazol y propanolol.

16.4 Estreptomina (S)

Es producida por la bacteria filiforme (en forma de hebra) que se encuentra en el suelo denominada *Streptomyces griseus*.

Aminoglucósido. Actualmente tiene menos importancia en terapia antituberculosa, habiendo sido desplazado por el etambutol y la rifampicina.



Estructura de la estreptomina

16.4.1 Mecanismo de acción

Se le clasifica como un aminoglucósido de pequeño espectro. Como tal, es pobremente absorbida desde el tracto gastrointestinal, se difunde escasamente hacia el sistema nervioso central y el ojo, y es excretada rápidamente, sin metabolizar, por filtración glomerular. También posee cierto potencial tóxico para el riñón y el octavo par craneano, en sus vías auditivas y vestibular, con mayor toxicidad para esta última.

El mecanismo de acción también es común a todos los aminoglucósidos: luego del transporte activo, dependiente de oxígeno, al interior de la célula bacteriana, se unen a un receptor específico en la subunidad ribosomal 30S, bloqueando la unión del ARNm con formilmetionina y ARNt, lo que impide la correcta síntesis proteica. Además, provocan la ruptura de los polisomas en monosomas, no funcionales. Son bactericidas, aunque esto varía entre los distintos aminoglucósidos.

El espectro es reducido y es frecuente el aislamiento de cepas resistentes, por lo cual se recomienda el antibiograma previo a la terapéutica.

16.4.2 Efectos adversos

Los tratamientos prolongados se caracterizan por la aparición de fenómenos de nefrotoxicidad y ototoxicidad. También están descriptos fenómenos de parálisis neuromuscular, en particular cuando son administrados conjuntamente con otras drogas que afectan este sistema como los anestésicos y los miorrelajantes. Estos efectos dependen del aminoglucósido específico que se esté administrando, la concentración de la droga en sangre y su pico, la duración de la terapia, el estado de hidratación y el funcionamiento del riñón previo al tratamiento. Los fenómenos de toxicidad son raros en terapias de 7 días de duración.

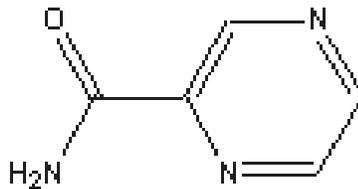
La toxicidad se produce por la inhibición de la síntesis de fosfolípidos (inhibe la incorporación de los grupos fosfato) y el bloqueo de diversas calmodulinas. La nefrotoxicosis será precedida de aumento del nitrógeno en sangre, de la creatinina sérica, poliuria, proteinuria o cilindruria.

Cuando se afecta el octavo par podrá verse síndrome vestibular o sordera nerviosa, dependiendo de la porción afectada. Este fenómeno puede ser reversible, con la supresión del tratamiento.

La estreptomycinina es relativamente poco nefrotóxica. Produce más frecuentemente daño en la porción vestibular que en la auditiva del octavo par. (11, 19).

16.5 Pirazinamida (Z)

La pirazinamida se utiliza en el tratamiento de la tuberculosis siendo considerada como fármaco de primera elección cuando se administra conjuntamente con la isoniazida, el etambutol, la rifampina y/o la estreptomina, en particular cuando aparecen resistencias a la isoniazida y a la rifampina. La pirazinamida es más efectiva y menos tóxica que la cicloserina, la capreomicina, la kanamicina, la etionamida y el ácido para-aminosalicílico. (32)



Estructura de la pirazinamida

16.5.1 Mecanismo de acción

No se conoce con exactitud el mecanismo de acción de la pirazinamida. Las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* excretan una enzima, la pirazinamidasa que convierte la pirazinamida en ácido pirazinoico. Es posible que este metabolito sea, al menos parcialmente, el responsable de la actividad de la pirazinamida: estudios "in vitro" han puesto de manifiesto que el ácido pirazinoico reduce el pH a un nivel que impide el crecimiento de *M. tuberculosis*. La pirazinamida exhibe una acción bacteriostática o bactericida según las concentraciones que alcance en el lugar infectado y de la susceptibilidad del microorganismo. Sus efectos más significativos tienen lugar cuando el germen crece lentamente como, por ejemplo, dentro de los macrófagos. La experiencia acumulada indica que la pirazinamida es más eficaz en los primeros estudios de la enfermedad, probablemente debido al menor número de macrófagos existentes en estos momentos. El *Mycobacterium tuberculosis* es el único microorganismo susceptible a la pirazinamida. Adicionalmente a sus efectos antituberculosos, la pirazinamida inhibe la secreción tubular de ácido úrico.

16.5.2 Farmacocinética

La pirazinamida se administra por vía oral, absorbiéndose rápidamente después de su administración. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en las dos primeras horas, y las concentraciones plasmáticas máximas de su metabolito principal se alcanzan entre las 4 y 8 horas. El fármaco se distribuye ampliamente por todo el organismo y es capaz de atravesar las meninges inflamadas produciendo unos niveles en el líquido

cefalorraquídeo suficientes como para destruir al *M. tuberculosis*. No se sabe si la pirazinamida es capaz de atravesar la barrera placentaria, pero se ha documentado su excreción en la leche materna. La semi-vida plasmática de la pirazinamida es de 9-10 horas pero puede aumentar hasta 26 horas en casos de insuficiencia renal. En el hígado, la pirazinamida es hidrolizada a ácido pirazinoico que constituye el principal metabolito activo, y este ácido es subsecuentemente hidroxilado para su excreción renal, sobre todo por filtración glomerular.

16.5.3 Efectos adversos

La reacción adversa más frecuente asociada a la pirazinamida es la hepatotoxicidad que se manifiesta por ictericia, aumento de las enzimas hepáticas, fiebre, anorexia, malestar general y hepatoesplenomegalia. En raras ocasiones se han observado atrofia del hígado y muerte. Esta reacción adversa es dosis-dependiente y se observa sobre todo con las dosis más elevadas (40-50 mg/kg/día) durante periodos muy prolongados, a veces se produce una artralgia no gotosa secundaria a una hiperuricemia provocada por la inhibición de la excreción de uratos. La mayor parte de las veces esta reacción es asintomático. Sin embargo, si se desarrollase un ataque de gota aguda o una artritis gotosa, se debe interrumpir el fármaco. Ocasionalmente se han presentado complicaciones hematológicas consistentes en trombocitopenia y anemia sideroblástica. Otras reacciones adversas poco frecuentes son el rash maculopapular, acné y reacciones de fotosensibilidad con aparición de manchas rojo pardas en zonas de la piel expuestas al sol.⁽¹¹⁾

Antes y a intervalos de 2 a 4 semanas se deben realizar pruebas de la función hepática durante un tratamiento con pirazinamida. La pirazinamida está contraindicada en los pacientes con hepatitis grave debido al riesgo de un aumento de su toxicidad. Los alcohólicos tienen un mayor riesgo de desarrollar una cirrosis cuando se tratan con pirazinamida.

La pirazinamida puede ocasionar hiperuricemia al reducir la excreción urinaria de los uratos. Aproximadamente un 40% de los pacientes tratados con pirazimida desarrollan poliartralgia no gotosa. La pirazimida está contraindicada en pacientes con gota aguda y debe ser interrumpida si se desarrolla una artritis gotosa. En todos los pacientes con historia de gota, se deben monitorizar los niveles de ácido úrico.

La pirazinamida se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. Se distribuye en la leche materna, pero no se han documentado efectos adversos sobre el lactante. Si se administra el fármaco durante la lactancia, se recomienda vigilar el lactante por si apareciera alguna reacción adversa.

Los pacientes con hipersensibilidad al ácido nicotínico y a fármacos como la isoniacida o la etionamida, pueden experimentar una reacción similar con la pirazinamida

La pirazinamida antagoniza los efectos uricosúricos del probenecid, de la sulfinpirazona y del alopurinol y no se debe administrar con estos fármacos.

La administración concomitante de pirazinamida y ciclosporina deberá ser vigilada ya que la primera puede reducir el aclaramiento de la segunda, aumentando sus posibles reacciones adversas

La pirazinamida afecta el control de la glucosa en los pacientes tratados con antidiabéticos orales. Se recomiendan controles frecuentes de la glucemia.

Aunque la pirazinamida reduce significativa las concentraciones de isoniaziada, la administración concomitante de ambos fármacos está bien documentada

La pirazinamida interfiere con los tests de análisis de cuerpos cetónicos en orina produciendo un color rosa pardo.

17. LA FARMACORRESISTENCIA EN LA TUBERCULOSIS

La resistencia antimicrobiana en las micobacterias se adquiere por modificación espontánea o inducida en el sitio activo del antibiótico (mutación genética específica)

“Tuberculosis farmacorresistente” (TBFR): Es el concepto microbiológico en el que un microorganismo del complejo *M. tuberculosis*, aislado de un enfermo, no es susceptible a la acción de uno o varios fármacos antituberculosos.

“Tuberculosis Multifarmacorresistente” (TBMFR): Se considera cuando un aislamiento del complejo *M. tuberculosis* no es susceptible a los dos fármacos principales que son isoniazida ni de rifampicina administrados en forma simultánea.

17.1 Antecedentes

La aparición y el aumento de las cepas farmacorresistentes de la tuberculosis en los pacientes de nuestro país, constituyen una amenaza que impiden el éxito del programa de tratamiento.

A pesar de todos los conocimientos disponibles en la actualidad, la tuberculosis (TB) no está derrotada y sigue siendo la pulmonar (TBP) la enfermedad infecciosa más importante de nuestra época. A fines del siglo pasado se presentó un resurgimiento de la tuberculosis en la mayoría de los países en desarrollo y desarrollados; por la pandemia de SIDA; también el surgimiento de tuberculosis en otras formas (TBO), también por el aumento de las poblaciones vulnerables y de las migraciones derivadas de guerras y hambrunas; pero, en su mayor parte, por el descuido en que cayeron los programas de control en la mayoría de los países. Se pensó que con el advenimiento de una quimioterapia eficaz el problema desaparecería casi espontáneamente. Desgraciadamente, estas expectativas no se cumplieron. Más aún, debido al mal uso de los medicamentos, ha surgido el fantasma de una nueva epidemia, la de la **tuberculosis farmacorresistente y multirresistente**.

En el Estado de Michoacán a partir del año 2000 se integra el Comité Estatal de Farmacorresistencia de tuberculosis (COEFAR), el cual evalúa los casos complicados, dicta el plan de tratamiento posterior al resultado de drogosenibilidad emitido por el INDRE (Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencias Epidemiológicas) y da seguimiento estricto de dichos pacientes y esta formado por especialistas del Sector Salud, dicho comité conformado por un Neumólogo, dos Infectólogos, un Médico General y un Químico.

17.2 Clasificación de la farmacorresistencia en tuberculosis

17.2.1 Resistencia primaria o inicial:

Los pacientes en los que se identifica resistencia a algún fármaco antituberculoso y que nunca han recibido tratamiento con esos fármacos (resistencia en casos nuevos) se deben clasificar dentro de este rubro. Este tipo de resistencia involucra la transmisión de una cepa con resistencia adquirida. La resistencia primaria se manifiesta en la mayoría de las veces a un solo fármaco, la resistencia primaria a dos o más fármacos es menos frecuente.

17.2.2 Resistencia secundaria o adquirida

En los pacientes en los que hay evidencia de, al menos, un tratamiento anterior con más de un mes de duración, se denomina resistencia secundaria o adquirida, ésta en su mayoría es ocasionada por el mal uso de los antimicrobianos. En la farmacorresistencia adquirida suele encontrarse resistencia a dos o más medicamentos y es relativamente frecuente la aparición de cepas con multifarmacorresistencia.

17.3 Factores vinculados a la farmacorresistencia

La prescripción de quimioterapias incompletas

La adición de un medicamento suplementario en caso de fracaso o recaída en un paciente que ha estado en tratamiento, lo que finalmente equivale a una monoterapia encubierta.

El empleo de medicamentos o combinaciones de ellos con eficacia no demostrada.

18. DIAGNÓSTICO DE UN CASO DE TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE (TBMFR)

La resistencia a un medicamento antituberculoso debe considerarse en:

1. Caso sospechoso:

Es todo paciente que ha convivido con un caso probable de tuberculosis pulmonar farmacorresistente.

2. Caso probable

Que el paciente haya abandonado el tratamiento con fármacos de primera línea en una o más ocasiones (el abandono, por si mismo, no conlleva elevado riesgo de resistencias, si no se abandona la medicación parcialmente).

Que el paciente cuente con una baciloscopia positiva, posterior al cuarto mes de tratamiento supervisado con fármacos antituberculosos de primera línea (fracaso).

Que sea un paciente multitratado, con recaída o fracaso a un retratamiento primario con cinco fármacos de primera línea durante ocho meses.

Que se tenga contacto con un paciente con TBMFR, que presente sintomatología sugestiva de infección pulmonar o extrapulmonar.

A todo caso probable de TBMFR (fracaso, multitratado, recaída y contacto de un paciente con TBMFR bacilífero) se le debe practicar una evaluación clínica, además de fundamentar el diagnóstico con los resultados bacteriológicos.

3. Caso confirmado

Es todo paciente en el que se demuestra por aislamiento microbiológico la presencia de bacterias resistentes a isoniacida y rifampicina simultáneamente, con o sin fármacos. La confirmación de una cepa de *M. tuberculosis* multifarmacorresistente se lleva a cabo mediante el cultivo de fluidos o secreciones de órganos de pacientes. La resistencia a fármacos antituberculosos se corroborara con pruebas in vitro, en la que la cepa se reta con una concentración crítica de los antimicrobianos. Una detallada y dirigida historia clínica de los fármacos que se emplearon en el pasado, analizando con precisión el tiempo, la dosis y la asociación en que se prescribió cada uno de ellos, es en la práctica, de mayor ayuda y utilidad que los antibiogramas. Éstos en realidad, aportan una información muy tardía (mínimo 2-4 meses) y salvo para isoniacida y rifampicina. Es por ello que la historia clínica de los fármacos administrados debe realizarse por médicos expertos y hacerse en la medida de lo posible, un cronograma farmacológico para cada enfermo.

19. CONFIRMACIÓN DE TBMFR POR PRUEBAS DE LABORATORIO

Es conveniente que la TBMFR se confirme mediante las pruebas de susceptibilidad. El cultivo de especímenes clínicos es de suma utilidad para confirmar el diagnóstico, la curación, fallas y recaídas de tratamientos con fármacos de segunda línea. El conocimiento de la susceptibilidad a los diferentes fármacos antituberculosos es crucial para determinar la posibilidad de curación en el tratamiento de pacientes con tuberculosis farmacorresistente.

Las pruebas de susceptibilidad se realizan a través del método de las proporciones, en donde se utiliza un inóculo uniforme sobre un medio de cultivo con antibióticos, en tres diluciones. Las unidades formadoras de colonias aisladas sobre un medio que contiene antibióticos se comparan con las obtenidas sobre el medio de cultivo sin antibióticos y se expresan en porcentaje.

Las pruebas de susceptibilidad pueden realizarse por métodos directos (inoculación de espécimen descontaminado) o por métodos indirectos (inoculación con una cepa ya desarrollada en un medio sólido para cultivo Lowenstein – Jensen o Middlebrook 7H10).

El resultado puede obtenerse después de 21 días. EL método indirecto es el óptimo, debido a que el inóculo es uniforme y el estado metabólico de la bacteria se encuentra activo. Este método se trabaja sobre un cultivo ya desarrollado, lo que, en la práctica, significa un mes más de espera. Si a este tiempo le sumamos el de la prueba de sensibilidad (3 – 4 semanas), en realidad el mínimo en el que estos antibiogramas aportan un resultado es de dos meses. Por esta causa, el retratamiento se iniciará con base en una detallada historia de fármacos tomados en el pasado.

La resistencia a fármacos antituberculosos se define como el desarrollo de colonias de *M. tuberculosis* mayor a la proporción crítica en presencia de los antibióticos probados en su Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) (isoniacida, rifampicina, etambutol, estreptomycin)

20. REQUISITOS QUE DEBE CUMPLIR UN PACIENTE PARA INGRESAR A TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS. DE SEGUNDA LÍNEA

Todos los casos deben ser evaluados por el Comité Estatal de farmacorresistencia (COEFAR).

Antes de iniciar el tratamiento se deberá asegurar la disponibilidad de los fármacos antituberculosos para todo el período de tratamiento por la institución responsable, y establecerá una carta compromiso informado de tratamiento.

Se debe explicar al enfermo de manera clara y completa las características del tratamiento farmacológico y el riesgo de interrumpirlo.

Se debe garantizar la supervisión directa del tratamiento por el personal de salud debidamente capacitado (estrategia TAES PLUS "Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado")

Los pacientes alcohólicos y drogadictos ingresaran a tratamiento siempre y cuando se encuentren en un programa de rehabilitación.

Valoración del estado general del paciente según la escala de Karnofski, con puntuación mayor al 50%. (Anexo 2)

El régimen ideal para tratar pacientes con TBFMR es la siguiente combinación de fármacos; una fase intensiva que consiste en la administración de 90 dosis, en la que se incluye: ofloxacina, protionamida, pirazinamida y capreomicina, y una fase de mantenimiento de 450 dosis con Ofloxacina, protionamida y pirazinamida. Como se muestra en la tabla.

Tabla 2. Medicamentos de Primera y Segunda Línea (28)

Tratamiento durante la fase intensiva 90 dosis duración 3 meses		
Medicamentos	Dosis/día	Presentación
*Kanamicina	1 gr.	Ampolleta 1 gr.
Protionamida	750 mg	Tableta 250 mg
*Ciprofloxacina	1 gr.	Tableta 250 mg
Pirazinamida	1500 mg	Tabletas 500 mg

Tratamiento durante la fase de mantenimiento 45 dosis duración 15 meses		
Medicamentos	Dosis/día	Presentación
Protionamida	750 mg	Tableta 250 mg
Ciprofloxacina	1 g	Tableta 250 mg
*Pirazinamida	1500 mg	Tableta 500 mg

*Si el paciente pesa menos de 50 kg, calcular la dosis de los fármacos por Kg de peso corporal.

Tabla 3. Presentación y dosis de los fármacos antituberculosos de segunda línea (28)

Fármaco	Dosificación	Adversos	Vigilancia	Acciones
Amikacina (Ak)	15-20 mg/kg/día Dosis máxima 1g/24 hrs	Reacciones adversas de todos los aminoglucósidos. Necrosis tubular e insuficiencia renal crónica. El riesgo de nefrotoxicidad aumenta con la administración concomitante de ciclosporina A, Vancomicina, Anfotericina B y radiocontrastes. Hipoacusia y sordera irreversible. Rara vez bloqueo neuromuscular reversible.	Determinación de urea y creatinina en sangre cada 30 días.	En caso de cursar con elevación de azoadas en sangre ajustar dosis de fármaco según la fórmula para cálculo de depuración de creatinina. En caso de cursar hipoacusia valoración neurológica y si cuenta con el recurso, valoración audiométrica. Ajuste d dosis y sólo en caso necesario suspender medicación
Kanamicina (Kn)	15-20 Mg/kg/día Dosis máxima 1g/24 hrs.			
Capreomicina (Cp)	20 mg/kg/día Dosis máxima 1gr/24 hrs. Agentes bactericidas para organismos extracelulares			
Ciprofloxacina (Cip)	500mg/12hrs 7.5-15 mg/kg/día	Las flouoroquinolonas pueden producir:	Determinación de urea.	Tratamiento antiácido con bloqueadores H ₂ o sucralfato y valorar su administración concomitante con antiácidos debido a que pueden potencialmente disminuir su absorción intestinal. Utilizar analgésicos, iniciar tratamiento con ANE y rehabilitación, bajar dosis del fármaco, sin poner en riesgo la pauta terapéutica. Estos síntomas por lo general mejoran con el tiempo aún sin intervención.
Ofloxacina (Of)	400 mg/12 hrs. 7.5-10 mg/kg/día	Gastrointestinales: Náuseas, vómito, gastritis. Artralgias. Toxicidad SNC: cefalea, vértigo, rara vez crisis convulsivas y fotofobia.		
	500mg/12hrs	Artropatía gotosa,	Vigilancia de	En caso de toxicidad del SNC suspender el medicamento.

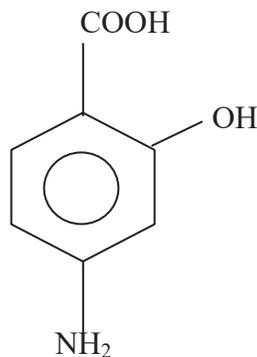
Pirazinamida (Z)	15- 30 mg/kg/día	hepatitis tóxica <2% (si no se rebasa la dosis estandarizada) Irritación gástrica y fotosensibilidad	bilirrubinas y transaminasas cada dos meses Determinación de ácido úrico si existen síntomas articulares	Disminuir la dosis un tercio, en caso de cursar con elevación de las transaminasas. Inicio con alopurinol en caso de persistir con artralgias e hiperuricemia.
Etionamida (Eth)	500- 1000 mg/día 10/15 mg/kg/día 1-3 dosis/día	Gastritis, neuropatía periférica, depresión, hepatitis, crisis convulsivas. Hipoglucemia	Vigilancia de bilirrubinas y transaminasas cada dos meses. Determinación oportuna de síntomas clínicos orientadores a hipoglucemia.	Tratamiento antiácido con bloqueadores H2 o sucralfato. SE disminuye el riesgo de neuropatía utilizando piridoxina 300 mg/24 hrs. En caso de depresión iniciar psicoterapia de apoyo individual o grupo, valorar inicio de fármacos antidepresivos, disminuir la dosis del fármaco. Fomento de auto cuidado del paciente y en casos graves de hipoglucemia corregir de inmediato con solución glucosaza al 50% por vía parenteral.
Protionamida(Pth)	500- 1000 mg/día 10/15 mg/kg/día 1-3 dosis/día Bacteriostático s para organismos extracelulares	Otros efectos: exantema, púrpura, estomatitis, ginecomastia, irregularidad menstrual y posible teratogenicidad.		

21. FARMACOS ANTITUBERCULOSOS DE SEGUNDA LINEA

ÁCIDO AMINOSALICÍLICO (PAS)

El ácido aminosalicílico es un análogo estructural del ácido para-aminobenzoico.

Propiedades químicas: El ácido aminosalicílico (ácido p-aminosalicílico PAS). Es antagonista de la síntesis de folatos activo, casi de manera exclusiva a *M. tuberculosis*.



Estructura del ácido p-aminosalicílico

21.1.1 Actividad antibacteriana

El ácido aminosalicílico es bacteriostático. In vitro, casi todas las cepas de *M. Tuberculosis* son sensibles a una concentración de a 1 µg/ml. La actividad antimicrobiana de este producto es muy específica y ataca únicamente a *M. tuberculosis*.

Los estudios del tratamiento de infecciones experimentales por *M. tuberculosis* indican que el ácido aminosalicílico posee efecto benéfico en el cuadro clínico. Las dosis necesarias son relativamente grandes y es importante que el compuesto esté siempre en plasma en forma continua. El ácido solo casi no es útil como antifímico en seres humanos.

21.1.2 Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción al parecer es muy semejante al de las sulfonamidas.

Absorción, distribución y excreción. El ácido aminosalicílico se absorbe fácilmente en vías gastrointestinales. Con una dosis, oral de 4 gr. de ácido libre, se obtienen cifras máximas de unos 75 µg/ml de plasma en término de 1.5 a 2 hrs. la sal sódica se absorbe incluso con mayor rapidez. El fármaco se distribuye en el total de los líquidos corporales y alcanza altas concentraciones en líquido pleural y tejido caseoso. Sin embargo, su concentración en LCR es pequeña tal vez por el transporte activo hacia afuera.

La vida media del ácido aminosalicílico es de 1 hr aproximadamente y de 4 a 5 hrs. después de una dosis habitual, las cifras plasmáticas son insignificantes.

Aplicaciones terapéuticas. El ácido aminosalicílico es un medicamento de "segunda elección". Ha disminuido enormemente su importancia en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y otras formas de la enfermedad, desde que se cuenta con fármacos más activos y mejor tolerados como la rifampicina y el etambutol.

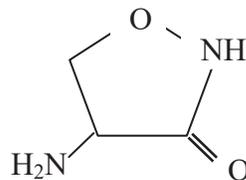
21.1.3 Efectos adversos

Nausea, vómito, anorexia, dolor abdominal, úlceras, hemorragia gastrointestinal, fiebre, dolor articular, esplenomegalia, hepatomegalia, hepatitis, anemia hemolítica, metahemoglobinemia y fiebre intermitente. Por lo anterior es un fármaco que ya no se utiliza (11, 28, 30)

21.2 CICLOSERINA (Cs)

Fármaco antituberculoso que inhibe reacciones en las que interviene D-ALANINA, inhibiendo síntesis de pared bacteriana. En la actualidad, se utiliza junto con otros bacteriostáticos cuando son ineficaces los compuestos primarios de isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida, estreptomycin.

Fuente: Producida por *Streptococcus orchidaceus*.



Estructura de la cicloserina

Actividad antibacteriana y mecanismo de acción. La cicloserina bloquea a *M. tuberculosis* a concentraciones de 5 a 20 µg/ml in vitro.

21.2.1 Efectos adversos

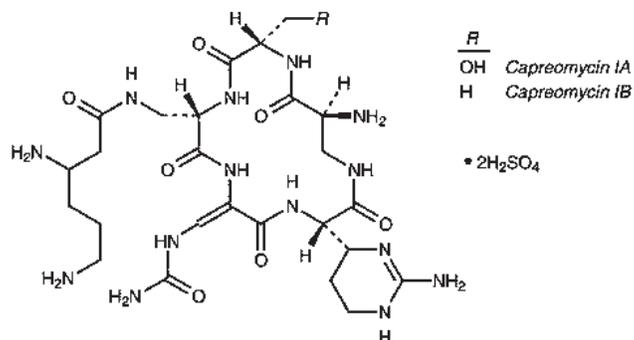
Depresión, psicosis, tendencias suicidas, disartria, hiperreflexia.

Contraindicada en personas con antecedentes de epilepsia. Las convulsiones se pueden precipitar con la ingesta de bebidas alcohólicas. La piridoxina con dosis de 150 mg por día reduce la toxicidad en SNC. (28)

21.3 CAPREOMICINA (Cr)

Péptido cíclico antituberculoso antimicobacteriano inhibidor de la proteincinasa, es producido por *S. capreoleus*. Este fármaco es utilizado en caso de resistencia a estreptomycin, amikacina y a otros fármacos. Es ototóxico y nefrotóxico y produce dolor local en el sitio de administración además de producir abscesos estériles. La dosis es 20 mg/kg/día dosis máxima 1gr/24 hrs es por vía intramuscular

Estructura de la Capreomicina



21.4.1 Efectos adversos

Necrosis tubular e insuficiencia renal crónica. El riesgo de nefrotoxicidad aumenta con la administración de ciclosporina, vancomicina, anfotericina y radiocontrastes. Hipoacusia y sordera irreversible. Rara vez, bloqueo neuromuscular reversible. (11, 28, 30)

21.5 TIONAMIDAS (ETIONAMIDA Y PROTIONAMIDA)

Son agentes bactericidas que se derivan de la tioisonicotinamida, relacionada químicamente con la isoniacida y la pirazinamida, ambas se consideran fármacos antituberculosos potentes, de segunda línea. Inhibe la síntesis de ácidos micólicos. Inhibe la acetilación de isoniacida. Su concentración mínima inhibitoria en plasma es de 0.6 a 2.5 ug/ml, la cual se alcanza con dosis de 15 – 20 mg/kg día o de 500 mg a 1 g/día. La penetración a través de la barrera hematoencefálica es buena. El mejor tolerado es la protionamida.

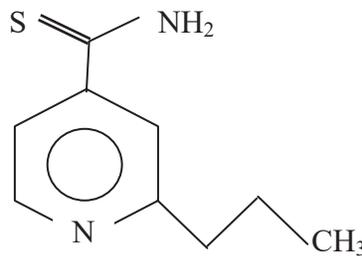


Fig. 16. Etionamida

21.5.1 Efectos adversos

Anorexia, náusea y vómito. También ocurre a veces un sabor metálico. Se sabe que son comunes la hipotensión postural, depresión psíquica, somnolencia y astenia. Son infrecuentes las convulsiones y la neuropatía periférica. Otras reacciones en el sistema nervioso incluyen perturbaciones olfativas, visión borrosa, diplopía, mareo, parestesias, cefaleas, inquietud y temblores. Se han sabido también de casos de erupción alérgica graves en piel, púrpura, estomatitis, ginecomastia, impotencia, menorragia, acné, alopecia y fuerte olor a sulfuros. Es importante evaluar la función hepática a intervalos regulares en individuos que lo reciben. Se recomienda emplear simultáneamente piridoxina en todo individuo tratado con etionamida. (11, 28)

21.6 FLOUROQUINOLONAS DE SEGUNDA GENERACIÓN (CIPROFLOXACINA Y OFLOXACINA)

Son agentes moderadamente bactericidas, cuyo efecto se fundamenta en la inhibición del DNA girasa (también llamada topoisomerasa II) y la topoisomerasa IV.

Se absorbe bien por vía oral y se elimina por orina.

La dosis de ciprofloxacina utilizada en el adulto es de 1 a 1.5 gr. y la ofloxacina es 800 mg/día.

En general, no deben utilizarse en niños o mujeres embarazadas, debido a que potencialmente pueden ocasionar cierre prematuro de las epífisis y artropatías.

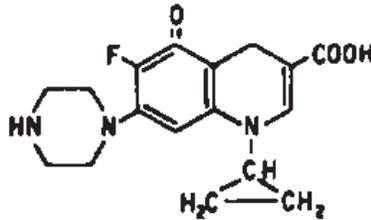


Fig. 17 Ciprofloxacina

21.6.1 Efectos Adversos

Incluyen dolor abdominal, náusea, vómito, cefalea, fotosensibilidad y rara vez convulsiones. Debe valorar su administración concomitante con antiácidos debido a que pueden potencialmente disminuir su absorción intestinal. No se observa resistencia cruzada con otros fármacos antituberculosos.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Problemática:

- Por ser la tuberculosis un padecimiento de fácil transmisión se considera un problema de salud pública.
- La prescripción incompleta de un tratamiento utilizando la monoterapia en lugar de la poliquimioterapia indicada en la NOM-006-SSA2-1993 (Prevención y Control de la Tuberculosis en la Atención Primaria a la Salud) lo que favorece la presencia de farmacorresistencia.
- Falta de apego y supervisión del tratamiento.
- Desinterés del paciente en el seguimiento de medidas higiénico dietéticas para evitar el contagio de contactos.
- Manejo inadecuado por algunos médicos generales y especialistas.
- El factor económico influye de manera determinante en la mayoría de los pacientes. ya que favorece la mala alimentación (desnutrición).
- Siendo la tuberculosis una enfermedad principalmente de vías respiratorias y como los signos y síntomas que presenta el paciente no son precisos para el diagnóstico de la tuberculosis (TB). Y por lo general no hay un síntoma característico que lo diferencie de otra enfermedad respiratoria el médico no tiene en la mente este padecimiento lo que hace que se retarde un diagnóstico y tratamiento adecuado.
- Adición de un fármaco suplementario en caso de fracaso o recaída, en un paciente que ha estado en tratamiento, lo que equivale a una monoterapia.
- Lo anterior ha provocado el resurgimiento de la tuberculosis (TB) con dos graves consecuencias: el desarrollo de cepas resistentes y la dificultad en el manejo de estos pacientes y alto costo del tratamiento.
- Se requieren una infraestructura de atención especial.
- La existencia de pacientes con VIH con el consiguiente riesgo de contraer tuberculosis (TB).
- Iniciar tratamiento a enfermos con riesgo de abandono, alcoholismo u otra adicción como trastorno psiquiátrico o sin residencia fija.
- No se cuenta con fármacos que substituya eficazmente al tratamiento primario.
- Falta de información en bioseguridad en el manejo de una muestra con tuberculosis.

IV. JUSTIFICACIÓN

La tuberculosis (TB) representa en la actualidad un grave problema de salud pública en México, ya que existen cepas de *Mycobacterium tuberculosis* con resistencia a uno o más fármacos lo que disminuye la eficacia del tratamiento de un 98% a un 40%. El tratamiento de estas cepas al compararlo con el tratamiento primario tiene varias desventajas a considerar:

Costo elevado, que puede ser hasta cien veces mayor.

Menor eficacia.

Tratamiento dos veces más prolongado.

Efectos adversos severos con mayor riesgo de abandono.

Alto costo y difícil acceso a métodos diagnósticos y de control del tratamiento.

Se requiere de atención médica especializada por complicaciones.

Se estima que cada año los casos nuevos de tuberculosis resistentes representan de 2.5 a 2.9 % de los casos; para la isoniacida se estima una resistencia primaria de 12 % y secundaria del 56%.

V. OBJETIVO GENERAL

Determinar e identificar a pacientes con tuberculosis resistente (TBR) a fármacos de primera línea en el Estado de Michoacán.

VI. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Identificar a que fármacos se tiene mayor resistencia en el Estado de Michoacán.
2. Identificar la edad de los pacientes con tuberculosis farmacorresistente y multifarmacorresistente.
3. “Determinar la distribución por sexo de los pacientes con tuberculosis resistente.

La investigación que se esta realizando es de tipo RETROSPECTIVO, DESCRIPTIVO, Para ello me apoye en expedientes clínicos de pacientes con tuberculosis en un periodo contemplado entre el año 2000 al 2005 tomando los expedientes del programa estatal de tuberculosis en Michoacán.

VII. ANTECEDENTES

La aparición y el aumento de cepas farmacorresistentes de Tuberculosis (TB) en los pacientes de nuestro país, constituyen una amenaza que impiden el éxito del programa de tratamiento.

La farmacorresistencia es la más denigrante secuela de la última década. Prevenir la farmacorresistencia, de manera eficiente es un reto, que requiere del manejo adecuado de los casos de tuberculosis resistentes (TBR). De no resolverse haría nuevamente incurable la enfermedad tal como lo era antes del descubrimiento de los antituberculosos en 1944".

En toda la población de *Mycobacterium tuberculosis* existe la posibilidad de que aparezcan mutantes resistentes a los medicamentos; esto es conocido como **resistencia natural**, sin embargo dicha asistencia no tiene gran impacto si se prescriben la quimioterapia adecuada de manera combinada durante el tiempo conveniente. Pero cuando un paciente es sometido a tratamiento y éste por alguna razón lo abandona y no toma de manera completa todos sus medicamentos permite el crecimiento de cepas resistentes, a este proceso se le conoce como **resistencia adquirida**. Por eso es conveniente supervisar el tratamiento de manera estricta por parte de los trabajadores de la salud, esto es, que se observe que el paciente tome todos sus medicamentos, de manera regular por el tiempo establecido.

Si un paciente tiene resistencia adquirida puede infectar a otras personas las que al desarrollar la enfermedad será con cepas resistentes al tratamiento primario; a este tipo de resistencia se le conoce como **resistencia primaria**. Actualmente en nuestro país no se han reportados casos de tuberculosis (TB) con resistencia primaria.

Este tipo de pacientes que son resistentes a los medicamentos antituberculosos requieren de un tratamiento especializado, con el cual se pueda garantizar su curación pero por un alto costo y dificultad para adquirir los medicamentos a nivel comercial ya que algunos de estos no se producen de manera regular en los laboratorios nacionales además de tener una menor eficacia. Sin embargo lo anterior se puede prevenir si se brinda en los servicios de salud un tratamiento combinado de tres o más medicamentos por el tiempo correspondiente, pero sobre todo que sea **estrictamente supervisado**.

VIII. MATERIAL Y MÉTODO

Se utilizó la técnica de tinción de Ziehl Neelsen como prueba para el diagnóstico en el laboratorio de bacilos ácido alcohol resistente BAAR tales como es el *Mycobacterium tuberculosis* y el aislamiento *in vitro* del por medio de cultivos Lowestein-Jensen con la purificación del método Petroff.

TINCIÓN DE ZIEHL-NEELSEN

Materiales:

- Portaobjetos de vidrio (nuevos y que no estén rayados).
- Lápiz punta de diamante
- Algodón con alcohol para flamear.

Reactivos:

- Fucsina fenicada para tinción de Ziehl y Neelsen.
- Mezcla de ácido y etanol
- Azul de metílico acuosa.
- Alcohol metílico.

AISLAMIENTO IN VITRO DEL *Mycobacterium tuberculosis*

Materiales:

Pipetas Pasteur estériles
Tubos con tapa de rosca estériles
Gradilla
Cultivo Lowenstein-Jensen

Aparatos:

Campana de bioseguridad
Centrífuga
Vortex
Estufa

Reactivos: para la purificación por el método de Petroff.

Hidróxido de sodio al 4 % con rojo de fenol

Hidróxido de sodio	40gr.
Agua destilada	c.b.p. 1000 ml
Rojo de fenol	0.04 gr.

Reactivos para el ajuste de pH en las muestras:

Ácido clorhídrico	1N
Ácido clorhídrico	36.5 ml
Agua destilada	c.b.p. 1000 ml

Reactivos de desinfección:

Antisapril
Fenol al 15%.

Tipos de cultivo

El cultivo sólido **Lowenstein-Jensen**, contiene entre sus principales componentes:

Fosfato monopotásico anhidro (KH_2PO_4)	2.40 g
Sulfato de magnesio ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$)	0.24 g
Citrato de magnesio	0.60 g
L- asparagina	3.60 g
Glicerina bidestilada	12 g
Agua destilada	600 ml
Huevos enteros	1000 ml
Verde de malaquita	20 ml

Este cultivo es el más utilizado en Michoacán.

Medio Stonebrink

La composición del medio es la siguiente:

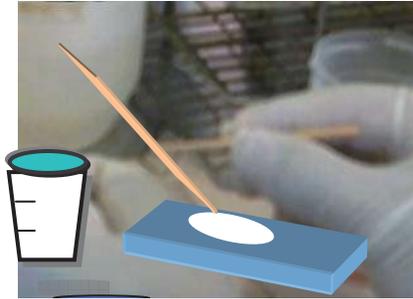
Fosfato monopotásico anhidro (KH_2PO_4)	7 g
Fosfato disódico dihidratado ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	4 g*
Piruvato de sodio	12.5 g
Agua destilada	cbp 1000 ml
Verde de malaquita al 2% recién preparada	40 ml
Huevos enteros	2000 ml

*Se puede substituir por 8 g fosfato disódico con 12 moléculas de agua ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$).

El otro medio, también a base de huevo, es el medio de **Ogawa**, modificado por Kudoh (O-K), que presenta diferencias con el medio Lowenstein-Jensen en cuanto a la presencia de glutamato de sodio, la ausencia de sulfato de magnesio, y el pH final del medio. Además de ser fácil de preparar, es más económico, ya que no contiene asparagina, compuesto de difícil disponibilidad comercial y muy costosa.

Para el cultivo del bacilo tuberculoso se utiliza también un medio de cultivo líquido de **Middlebrook** selectivo gracias al agregado de un suplemento con cinco antibióticos, destinado para su uso con un sistema de detección automatizada MB/Bact, el cual llega a tener una sensibilidad y especificidad del 100% en comparación con otros métodos de cultivo tradicional. (3)

Técnica de tinción Ziehl Neelsen (BAAR)



Se fija la muestra con aplicadores de madera en la campana de bioseguridad



Se colocan los frotis sobre varillas y separados por 1 cm., flameando con una torunda para fijar.



Se cubren con **fucsina fenicada** previamente filtrada 5 min.



Se calientan los frotis flameándolas con una varilla provista en un extremo con torunda embebida en alcohol, hasta que empiece la emisión de vapores durante 5 minutos y se deja de calentar.

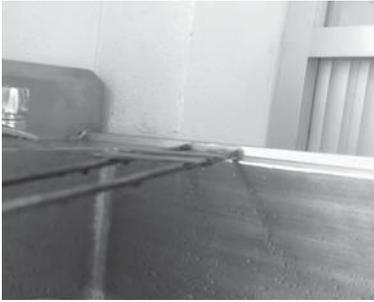


Se elimina el exceso de colorante con agua corriente y



Se agrega **alcohol-ácido** por 2 minutos.





Se enjuaga con agua corriente.



Se aplica el colorante de contraste que es el **azul de metileno** por espacio de 5 minutos.



Se enjuaga con agua corriente y se deja escurrir en forma vertical sobre papel absorbente hasta que se seque. Y se procede a hacer lectura de laminilla en microscopio con objetivo de 100x

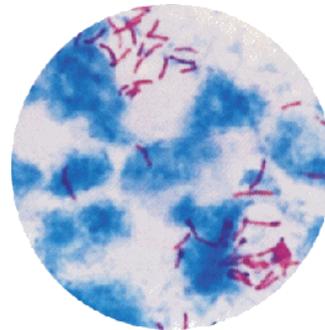


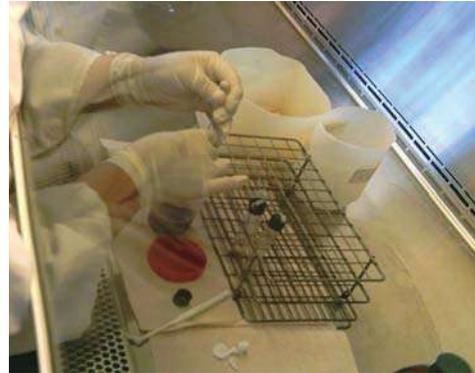
Fig. 5 Mycobacterium tuberculosis. Vista en el microscopio en un campo a 100 x

Imágenes tomadas en el laboratorio del Hospital Dr. Miguel Silva en el área de tuberculosis.

Aislamiento in vitro del *Mycobacterium tuberculosis* en cultivo Lowenstein-Jensen



Material



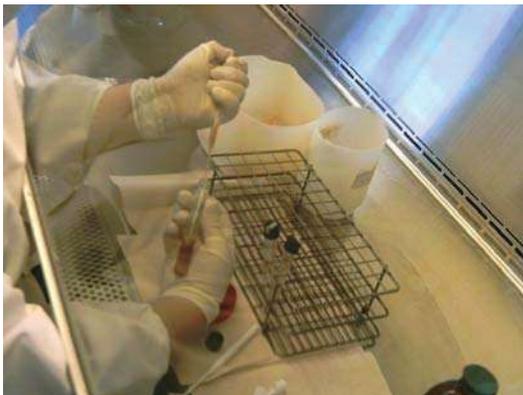
Pasar en dos tubos la muestra con pipeta Pasteur.



Checar que los dos tubos estén a la misma altura.



Centrifugar por 15 minutos a A 3000 rpm.*



Decantar y hacer el pase a un Sólo tubo. *



Agregar rojo de fenol en volumen igual a la muestra como digestor "método Petroff." Y agitar 20 seg.



*Si es orina, líquido pleural, de músculo, medula ósea, peritoneal, lavado gástrico antes de descontaminar con el método Petroff se centrifuga la muestra y se decanta, posteriormente se procede a la purificación con hidróxido de sodio al 4% y rojo de fenol en dos tubos 15 minutos en a 3000 rpm y se decantan.



Incubar por 15 min. a 37°C y cada 5 min. Agitar con e agitador vortex.



Centrifugar 20 minutos a 3000 rpm.

Eliminar el sobrenadante en un recipiente con fenol.

los pasos anteriores deben ser considerados sumamente peligrosos por lo que deben llevarse a cabo con cuidado para evitar la formación de aerosoles y no sobrepasar mas de los 20 minutos en centrifugación ya que es un método muy agresivo y puede afectar en la disminución de población bacilífera en la muestra.



Neutralizar el sedimento con HCl 1N.



dejar de titular al primer viraje de color.



Agregar de 4 a 5 gotas en el tubo Lowenstein Jensen



Cerrar el tubo y dejar k la muestra se disperse en todo el cultivo.





Incubar a 37⁰C por 8 semanas y hacer revisiones periódicas del cultivo a las 24 hrs., 1 semana, 4 semanas y 8 semanas.

Imágenes tomadas en el laboratorio del hospital Dr. Miguel Silva en el área de tuberculosis



Fig. 6



Fig. 7

Colonias de *Mycobacterium tuberculosis* ampliadas en medio de cultivo Lowestein- Jensen.

IX. UNIVERSO

Son todos los pacientes que no han respondido en el tratamiento primario de tuberculosis en el "Estado de Michoacán" a partir de enero del 2000 diciembre del 2005, y haber sido evaluados como casos probables por el Comité Estatal de Farmacorresistencia en Michoacán (COEFAR) y se haya confirmado por medio de pruebas de drogasensibilidad en el INDRE (Instituto de Referencias Epidemiológicas) como "farmacorresistente" o "multifarmacorresistente".

9.1 CRITERIO DE INCLUSIÓN

Sintomático respiratorio con cultivo positivo y pruebas de drogasensibilidad que reporte resistencia a más de un fármaco primario.

9.2 CRITERIO DE EXCLUSIÓN

No tener antecedentes de tratamientos antituberculosos.

9.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Resultado de cultivo negativo.

9.4 VARIABLES DE ESTUDIO

Edad	Cuantitativa discontinua
Sexo	Cualitativo nominal
Clima	Cuantitativo discontinuo
Enfermedades concomitantes	Cuantitativas discontinuas
Tuberculosis pulmonar	Cualitativa nominal
Tuberculosis otras formas	Cualitativa nominal
Tuberculosis farmacorresistente	Cualitativa nominal
Tuberculosis Multifarmacorresistente	Cualitativa nominal

9.5 PLAN DE RECuento Y TABULACIÓN DE DATOS

Por gráficas y paloteo de archivos y de exámenes de laboratorio.

9.6 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística dispersiva utilizando básicamente medidas de dispersión.

9.7 PROGRAMA UTILIZADO PARA LA PRESENTACIÓN Y DESARROLLO DEL TRABAJO

Microsoft Word 2003
Microsoft Excel 2003
Microsoft Power Point 2003
Compaq Presario M2000
Procesador Pentium III

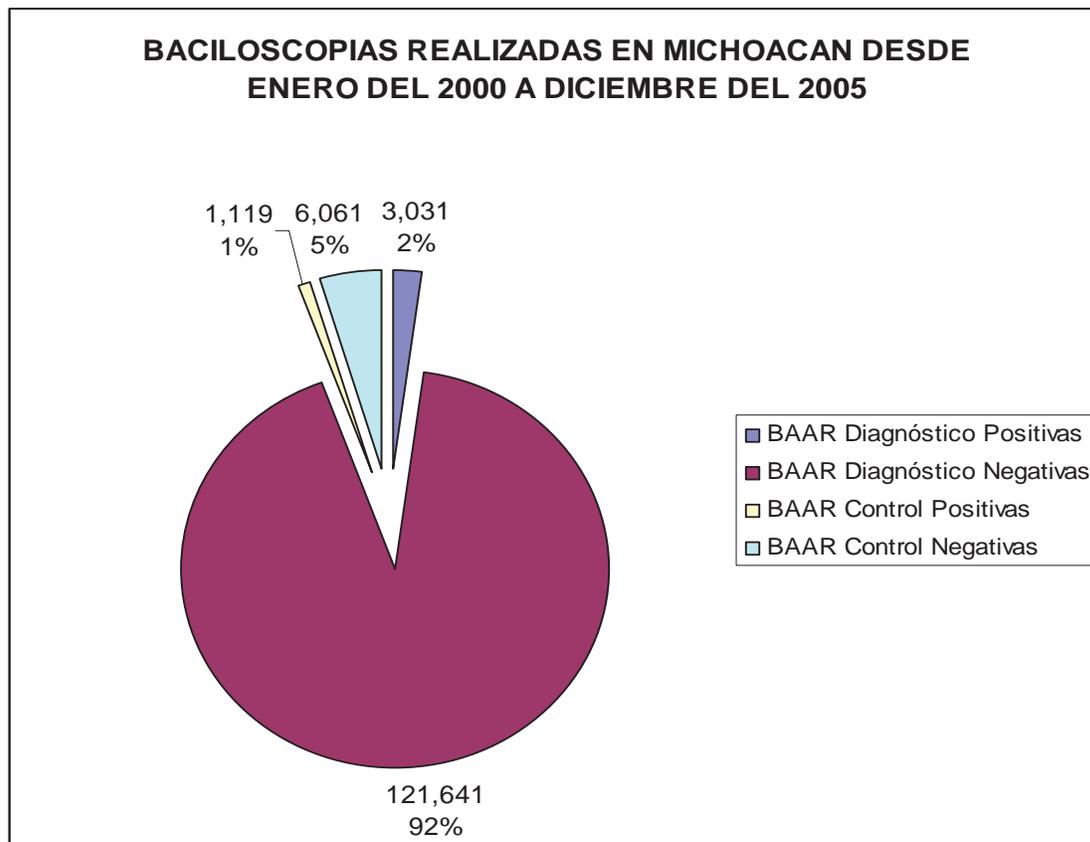
X. RESULTADOS

En el periodo de enero del 2000 diciembre del 2005 se recibieron 124, 672 muestras para diagnóstico de *M. tuberculosis* y 7, 180 baciloscopias de control la cantidad de muestras varia siendo que se procesan varios tipos de muestra: para los líquidos corporales excepto orina y abscesos por paciente es una y para expectoración por paciente son tres.

Tabla de Baciloscopias realizadas en el Estado de Michoacán desde Enero del 2000 a Diciembre del 2005.

BAAR	Diagnóstico	Positivas	3,031
		Negativas	121,641
	Control	Positivas	1,119
		Negativas	6,061
			131,852

Grafica 1

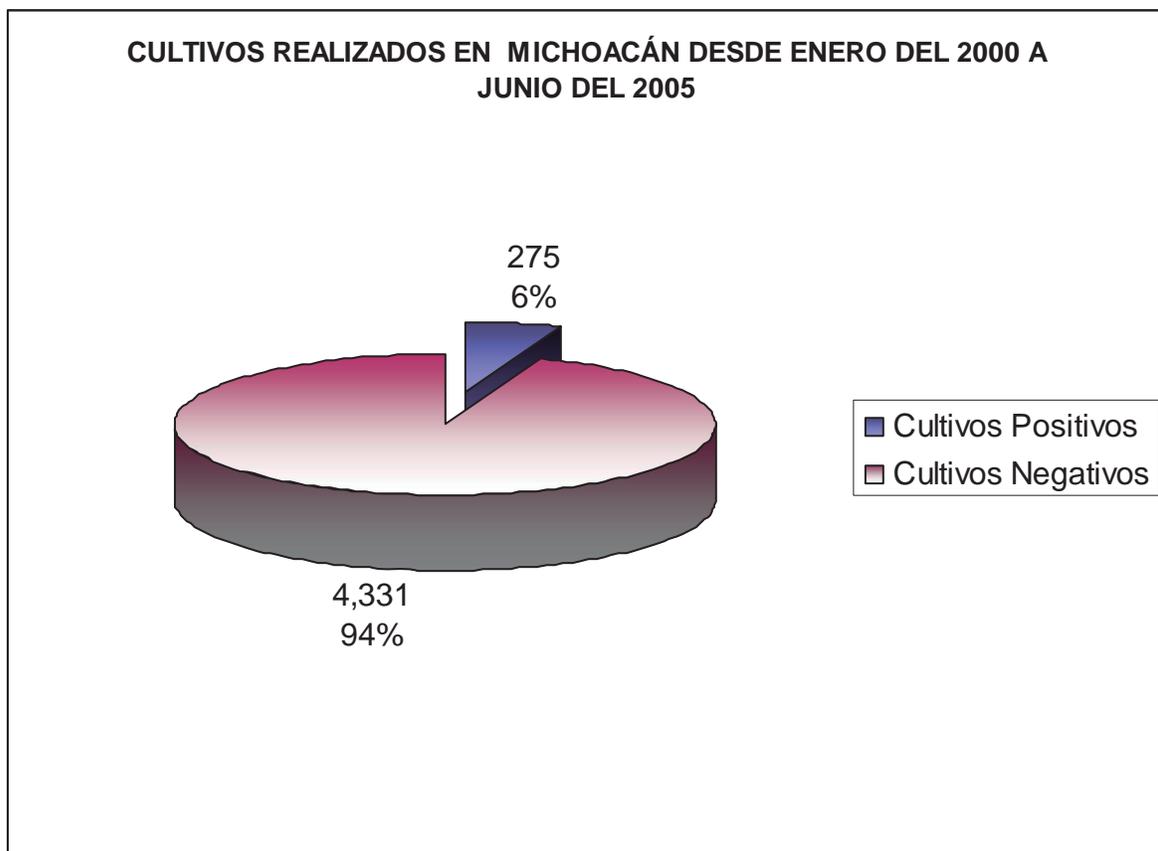


Por aislamiento *in vitro* se procesaron en cultivo de Lowestein- Jensen 4,606 cultivos de los cuales 275 fueron positivos y 4,331 negativos.

Tabla de cultivos realizados en Michoacán desde enero del 2000 a junio del 2005.

Cultivos	Positivos	275
	Negativos	4,331
		4,606

GRAFICA 2



Fuente: Programa de tuberculosis estatal

Casos nuevos de TB en Michoacán a partir 2000 al 2005

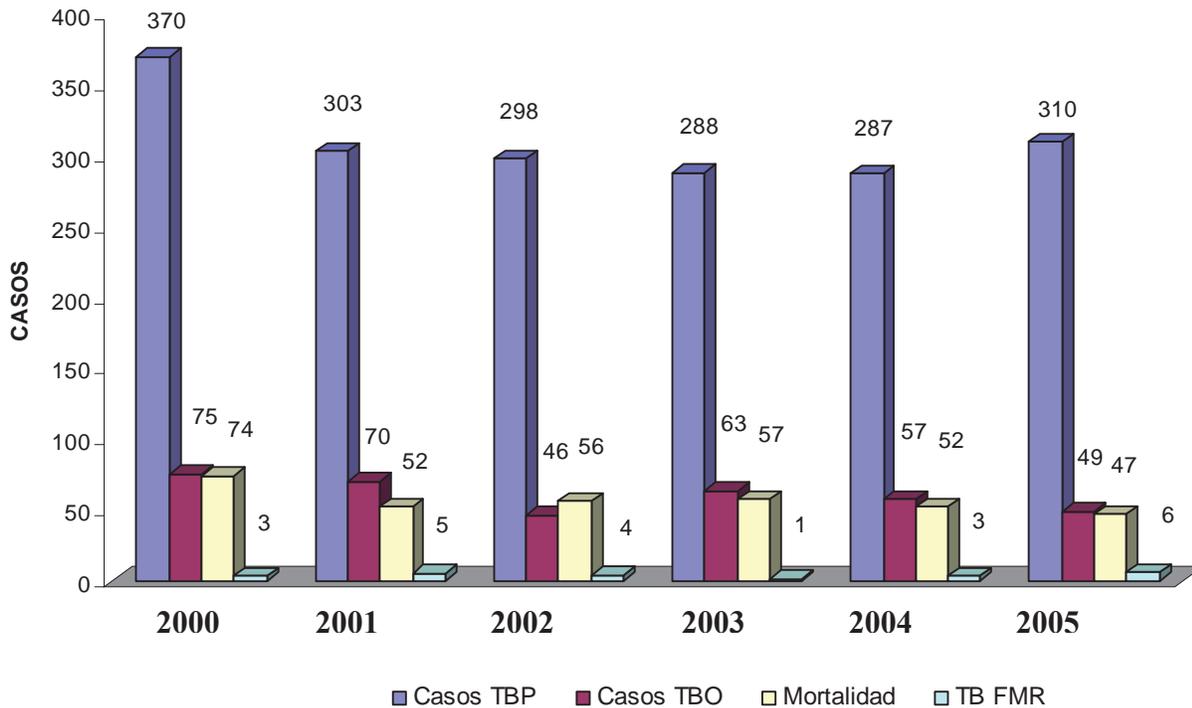
De 2,216 casos con TB 22 desarrollaron tuberculosis farmacorresistentes (TBFMR) a fármacos de 1ª línea.

Tabla de casos nuevos de TB en Michoacán a partir del 2000 al 2005:

AÑO	Casos TBP	Casos TBO	Mortalidad	TB FMR
2000	370	75	74	3
2001	303	70	52	5
2002	298	46	56	4
2003	288	63	57	1
2004	287	57	52	3
2005	310	49	47	6
TOTAL	1856	360	338	22

GRAFICA 3

CASOS NUEVOS DE TUBERCULOSIS DEL 2000 AL 2005



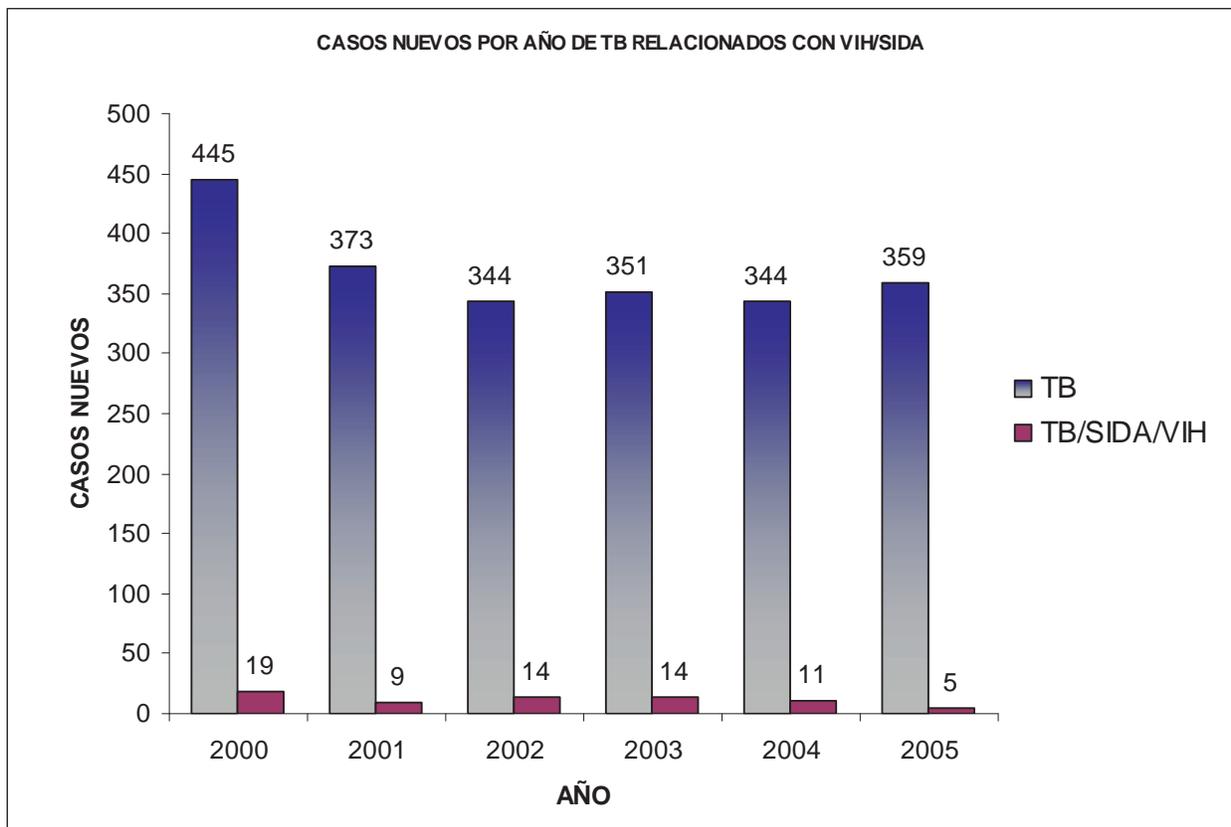
Fuente: Programa de Tuberculosis Estatal 2000- 2005

CASOS NUEVOS DE TB POR AÑO RELACIONADOS CON VIH/SIDA

Tabla de casos nuevos de TB por año relacionados con VIH/SIDA

CASO	2000	2001	2002	2003	2004	2005
TB	445	373	344	351	344	359
TB/SIDA/VIH	19	9	14	14	11	5

Incluyen los casos de TB y TBO (Tuberculosis otras formas)

GRAFICA 4

Fuente: Programa de Tuberculosis Estatal.

RESISTENCIA A FARMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LINEA EN MICHOACAN

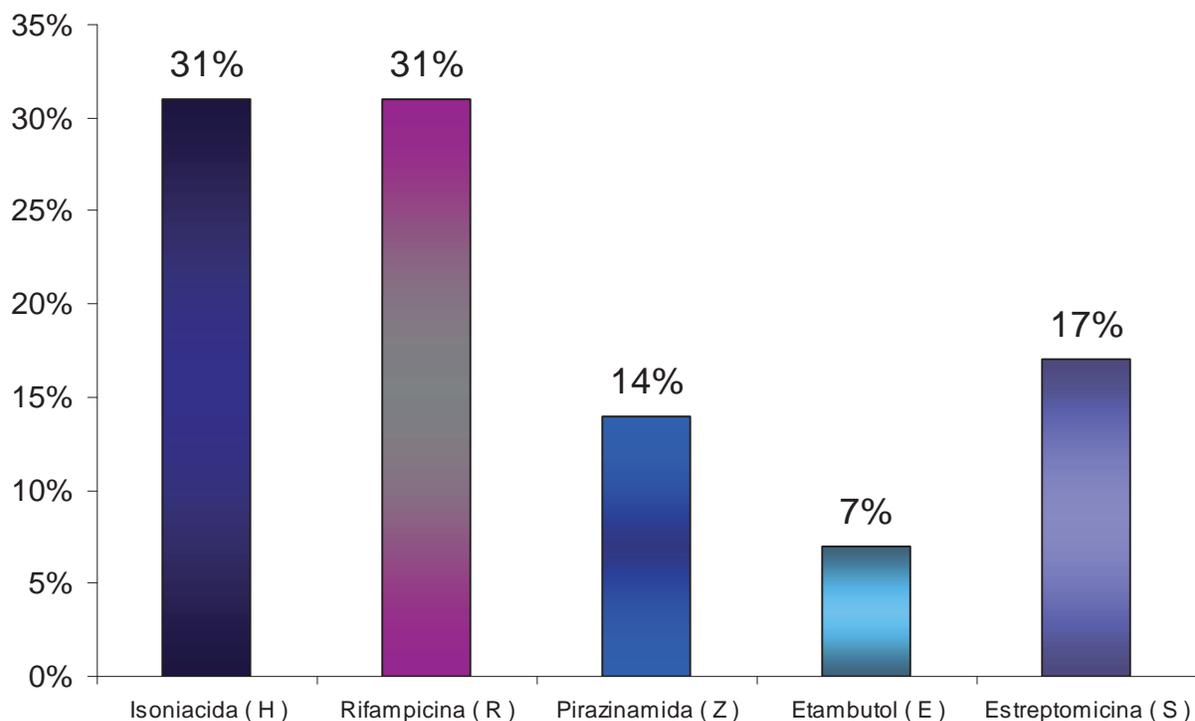
De estos 22 casos de TB farmacorresistente (TBFMR) 20 de ellos resultaron resistentes a isoniacida representando el 31% de los pacientes. 20 resistentes a rifampicina representando el 31%, 9 casos a pirazinamida equivalente al 14%. 5 a etambutol equivalente al 7% y 11 a estreptomicina equivalente al 17%.

Resistencia a Fármaco de 1ª línea	%	Pacientes
Isoniacida (H)	31%	20
Rifampicina (R)	31%	20
Pirazinamida (Z)	14%	9
Etambutol (E)	7%	5
Estreptomicina (S)	17%	11

Unidad de medida en los fármacos en 22 casos de TBFMR

GRAFICA 5

Resistencia a fármacos de 1a línea en Michoacán



Fuente: Programa de tuberculosis Estatal 2000-2005

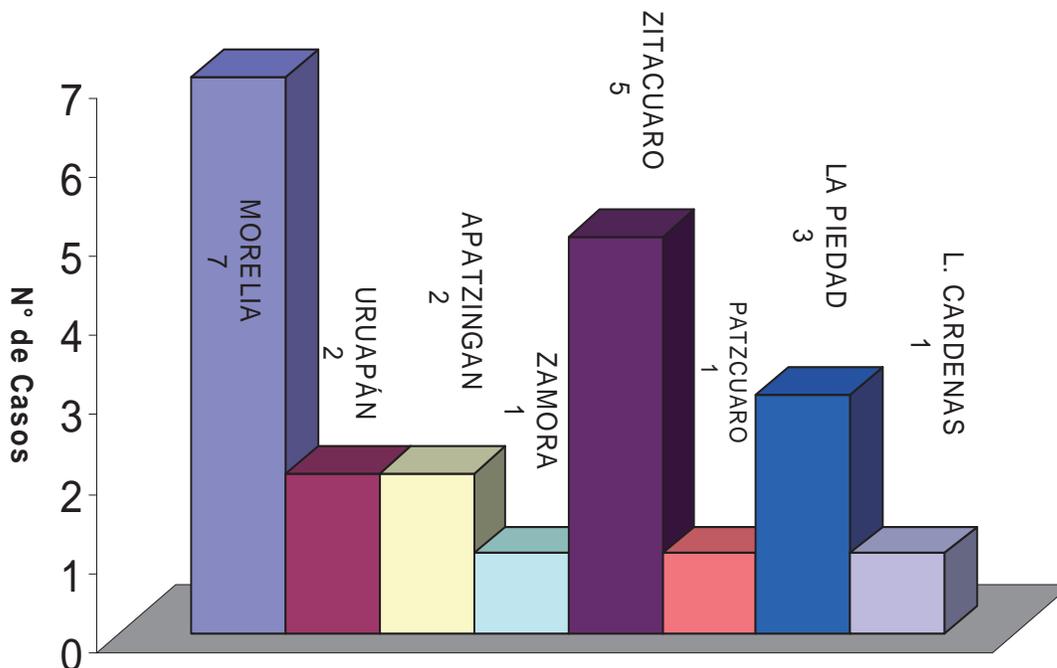
TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE POR JURISDICCIÓN EN MICHOACÁN

Tabla de tuberculosis farmacorresistente por jurisdicciones en Michoacán con casos del 2000 al 2005.

No de Jurisdicción	Jurisdicción	Nº de casos
1	MORELIA	7
2	ZAMORA	2
3	ZITACUARO	2
4	PATZCUARO	1
5	URUAPÁN	5
6	LA PIEDAD	1
7	APATZINGAN	3
8	L. CARDENAS	1
TOTAL		22

GRAFICA 6

Farmacorresistencia por jurisdicción en Michoacán



Fuente: Programa de tuberculosis Estatal
TBFMR: tuberculosis farmacorresistente

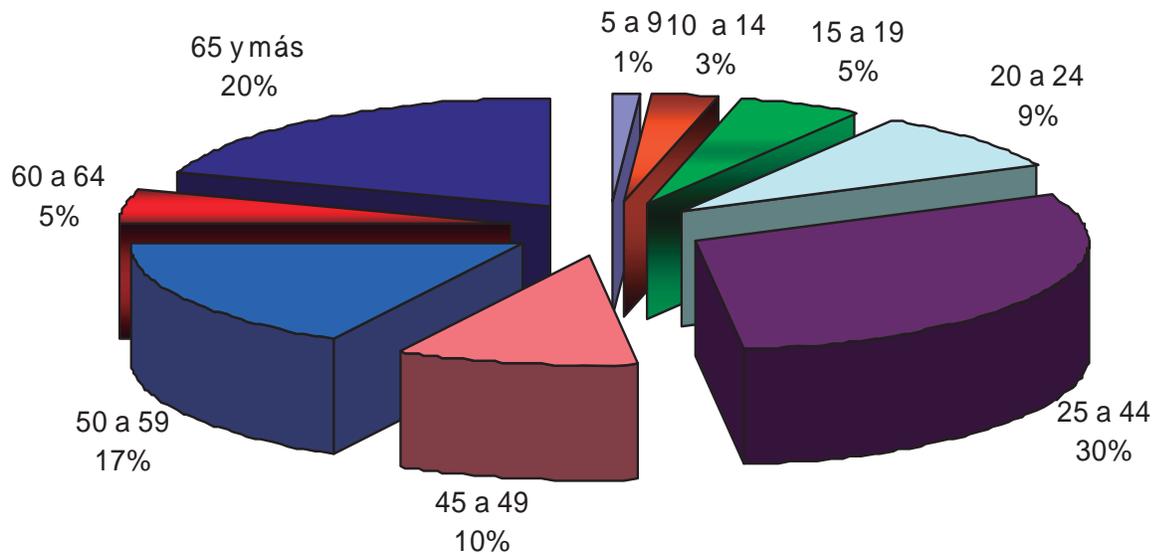
EDAD DONDE SE PRESENTA MAYOR FRECUENCIA LA TB EN MICHOCACÁN

Tabla de edades donde se presenta más la Tuberculosis:

Edad	Porcentaje
5 a 9	1%
10 a 14	3%
15 a 19	5%
20 a 24	9%
25 a 44	30%
45 a 49	10%
50 a 59	17%
60 a 64	5%
65 y más	20%

GRÁFICA 7

TUBERCULOSIS PULMONAR SITUACIÓN 2005 POR EDAD



Fuente: Programa de tuberculosis Estatal 2005

EDAD DONDE SE PRESENTA MAYOR FRECUENCIA LA TBFMR EN MICHOACÁN

8 casos se encuentran en un rango de los 50 a 59 años equivalente al 47%, 7 casos entre los 25 a 44 años equivalente al 41 % 1 caso entre los 20 a 24 años equivalente al 6% y 1 caso entre los 45 a 49 años equivalente al 6%. Con una media de edad de 42.3 y una mediana de 44.5.

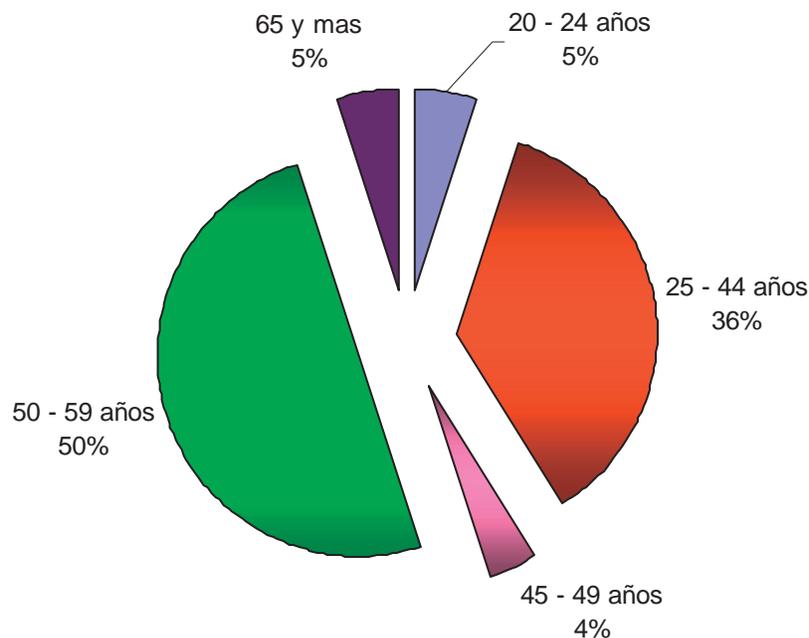
Tabla de edades donde se presenta más la TBFMR (Tuberculosis Farmacorresistente):

Edades	Pacientes	%
20 - 24 años	1	5%
25 - 44 años	8	36%
45 - 49 años	1	4%
50 - 59 años	11	50%
65 y mas	1	5%

Media	49 años
Mediana	44.2 años

GRAFICA 8

Edad donde se presenta mayor frecuencia la TBFMR en Michoacán



Fuente: Programa de tuberculosis Estatal 2000 - 2005
TBFMR: tuberculosis farmacorresistente

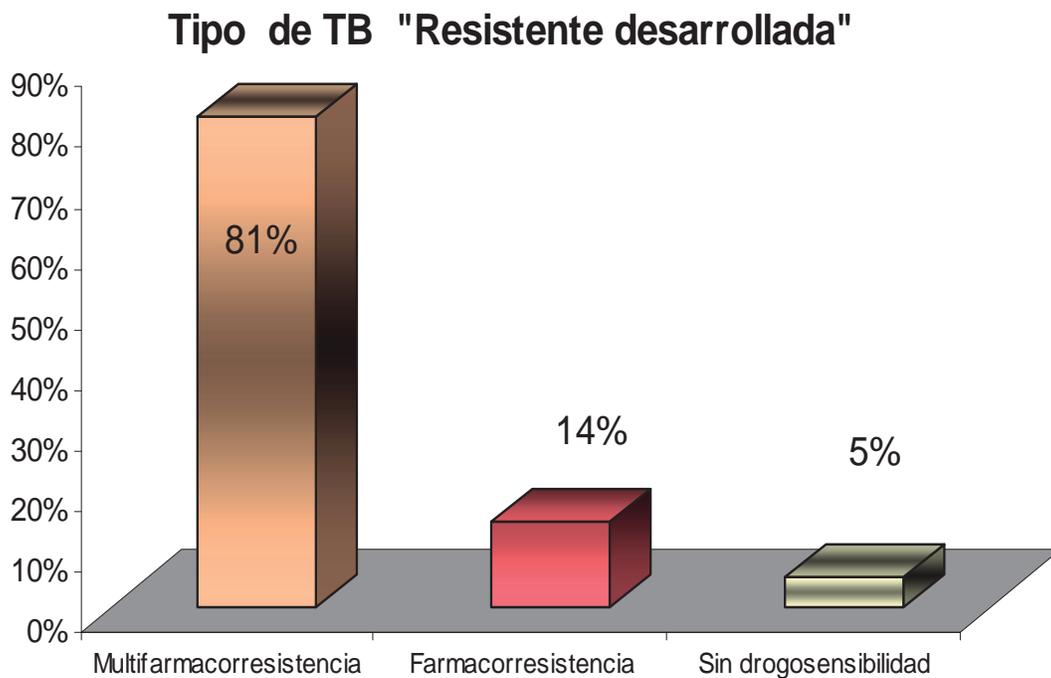
TIPO DE TUBERCULOSIS RESISTENTE DESARROLLADA

De los 22 casos de tuberculosis resistente 18 son pacientes que han desarrollado multifarmacorresistencia en un porcentaje de 81%, 3 son farmacorresistentes representando el 14% y 1 paciente sin drogosensibilidad con el 5%.

Tabla de tipo de resistencia de tuberculosis farmacorresistente en Michoacán de 22 pacientes desde el año 2000 al 2005.

Tipo de resistencia	%	Pacientes
Multifarmacorresistencia	81%	18
Farmacorresistencia	14%	3
Sin drogosensibilidad	5%	1

GRAFICA 9



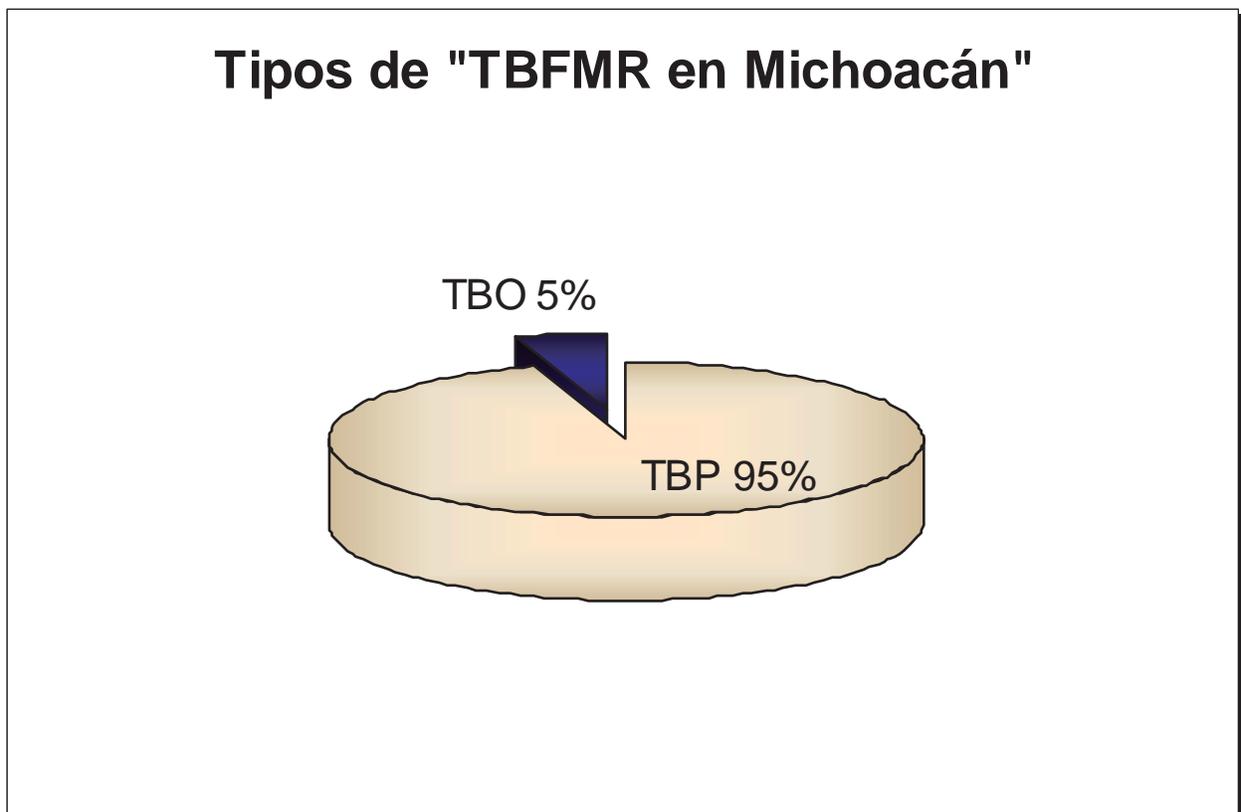
Fuente: Programa de tuberculosis Estatal 2000 - 2005

TIPOS DE TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE

La tuberculosis farmacorresistente en Michoacán en su mayoría en se desarrolló en un 95% como pulmonar y solamente un 5% se presento en otras formas en este caso como tuberculosis renal.

FORMAS de TB FMR	%	Pacientes
Tuberculosis pulmonar (TBP)	95%	21
Tuberculosis otras formas(TBO)	5%	1

GRAFICA 10



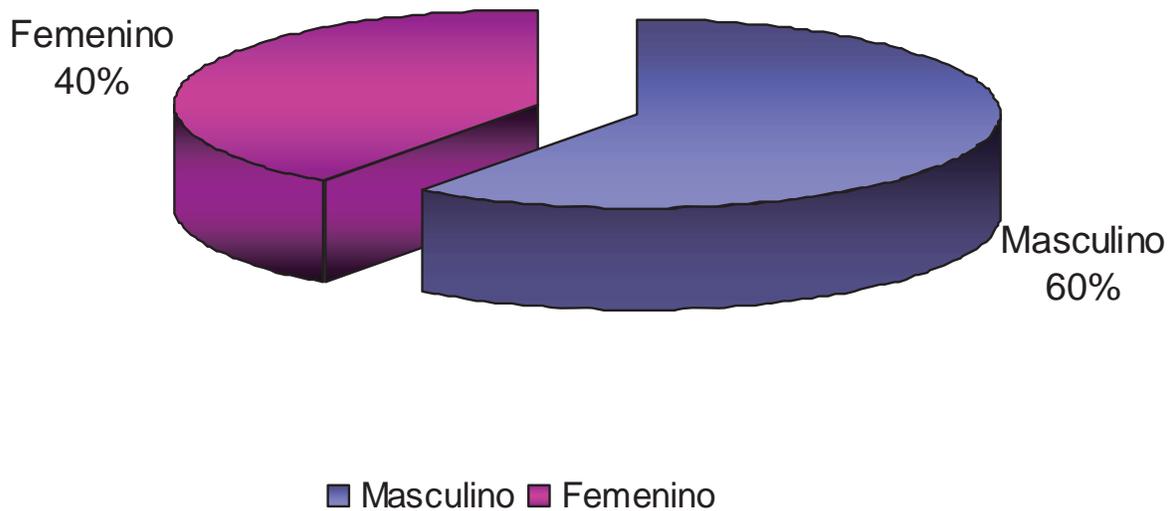
Fuente: Programa de tuberculosis Estatal 2000- 2005 **TBO:** Tuberculosis otras formas
TBFMR: tuberculosis farmacorresistente

CASOS DE TB EN MICHOCAN POR SEXO

La tuberculosis pulmonar durante el 2005 fue afectada en un 60% a los hombres con 186 casos y en un 40% a las mujeres con 124 casos.

Tabla de casos de TB por sexo:

	%	Casos
Masculino	60%	186
Femenino	40%	124

GRAFICA 11**TUBERCULOSIS PULMONAR
POR SEXO**

Razón de 1.5 hombres por cada mujer

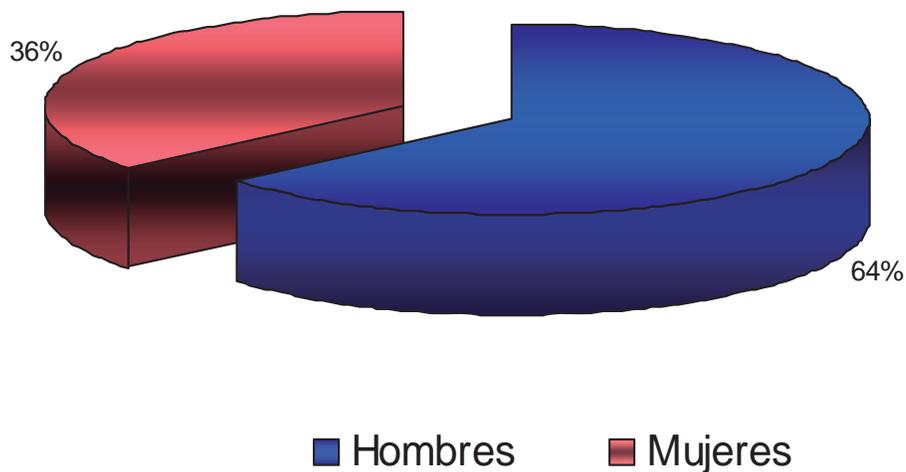
Fuente: Programa de tuberculosis Estatal 2005

CASOS DE TBFMR EN MICHOACAN POR SEXO

Dentro de los casos de tuberculosis farmacorresistente (TBFMR) también se vio afectada en los hombres en un 64% con 14 casos y en mujeres el 36% con 8 casos.

Tabla de casos de TBFMR por sexo:

Sexo	%	casos
Hombres	64%	14
Mujeres	36%	8

GRAFICA 12**Casos de TBFMR en Michoacán por Sexo**

Fuente: Programa de tuberculosis Estatal 2000-2005
TBFMR: tuberculosis farmacorresistente

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO A PACIENTES CON TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE

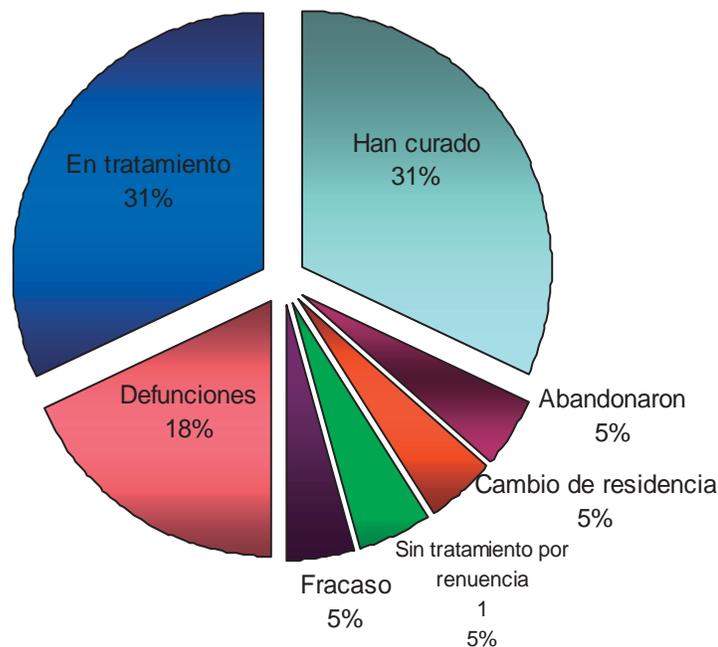
De los 22 pacientes con TBFMR tratados 7 pacientes han curado, 1 abandonó el tratamiento, 1 cambio de residencia, 1 paciente continua sin tratamiento por renuencia, 1 fracaso, 4 defunciones y 7 continúan en tratamiento.

Tabla de resultados del tratamiento con TBFMR del 2000 al 2005:

Resultados	%	Pacientes
Han curado	31%	7
Abandonaron	5.0%	1
Cambio de residencia	5.0%	1
Sin tratamiento por renuencia	5.0%	1
Fracaso	5.0%	1
Defunciones	18%	4
En tratamiento	31%	7

GRAFICA 13

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA TBFMR DEL 2000 AL 2005



Fuente: Programa de tuberculosis Estatal 2000- 2005
TBFMR: tuberculosis farmacorresistente

ENFERMEDADES ASOCIADAS CON TB EN MICHOACAN EN EL 2005

De los casos de tuberculosis en Michoacán los 203 de los pacientes con el 65% que se presentaron en el 2005 no hubo ninguna enfermedad asociada, 5 pacientes con VIH/ SIDA con el 2%, 4 con alcoholismo con 1.2%, diabetes mellitus 39 pacientes con un 12.5%, 11 pacientes asociados con desnutrición con el 3.5%, 1 con neoplasia representando el 0.3%, 5 con insuficiencia cardiaca con el 2%, 4 con enfermedad obstructiva crónica (EPOC) representando el 1.2%, 3 con enfermedades mixtas en un 0.9%, 24 pacientes con otras en un 8% y 11 se ignoran con un 3.5%.

Tabla de enfermedades relacionadas con TB en Michoacán:

ENFERMEDADES ASOCIADAS CON TB EN MICHOACAN EN EL 2005	Porcentaje	Pacientes
Ninguna	65%	203
VIH/SIDA	2.0%	5
ALCOHOLISMO	1.2%	4
DIABETES MELLITUS	12.5%	39
DESNUTRICION	3.5%	11
NEOPLASIA	0.3%	1
INSUFICIENCIA CARDIACA	2.0%	5
ENFEMEDAD OBSTRUCTIVA CRONICA (EPOC)	1.2%	4
MIXTA	0.9%	3
OTRAS	8.0%	24
SE IGNORAN	3.5%	11

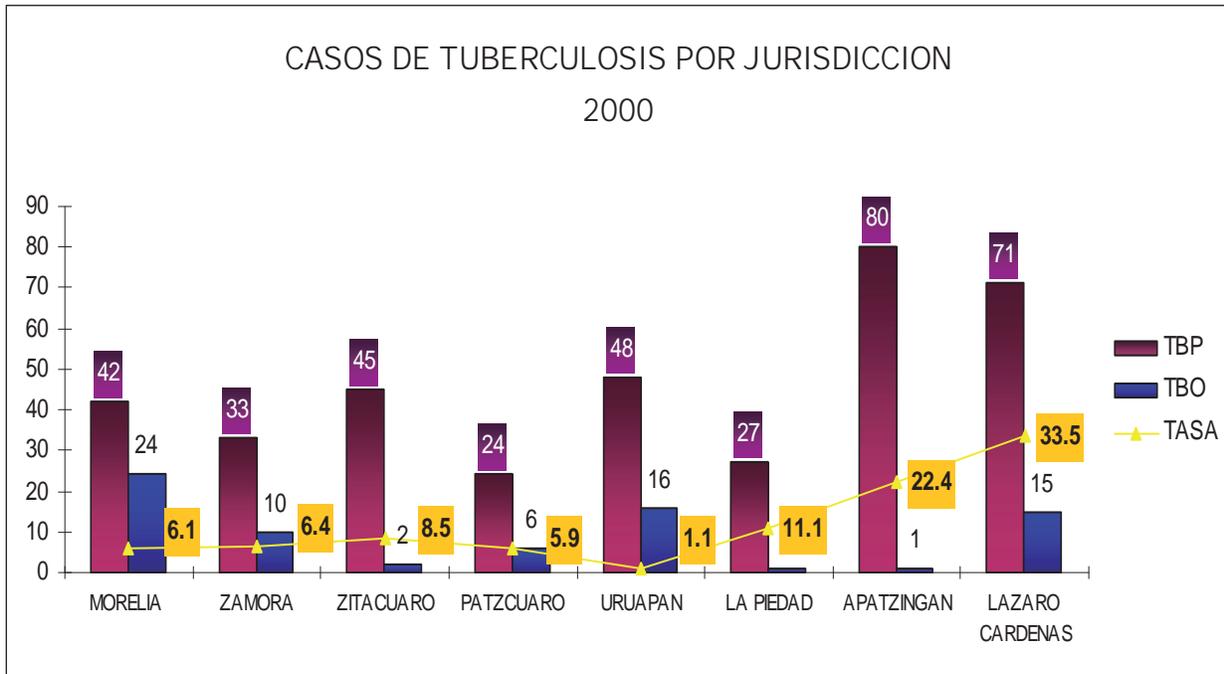
GRÁFICA 14



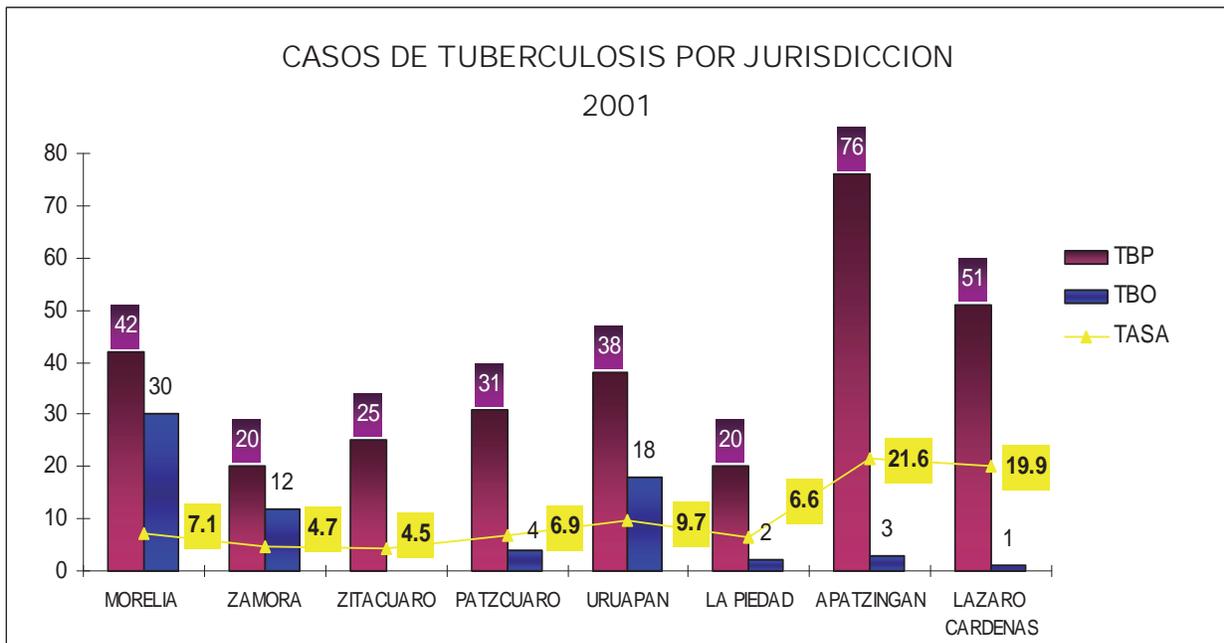
Fuente: Programa de tuberculosis Estatal 2005

GRAFICAS DE TUBERCULOSIS POR JURISDICCION APARTIR DEL 2000 HASTA EL 2005

GRAFICA 15

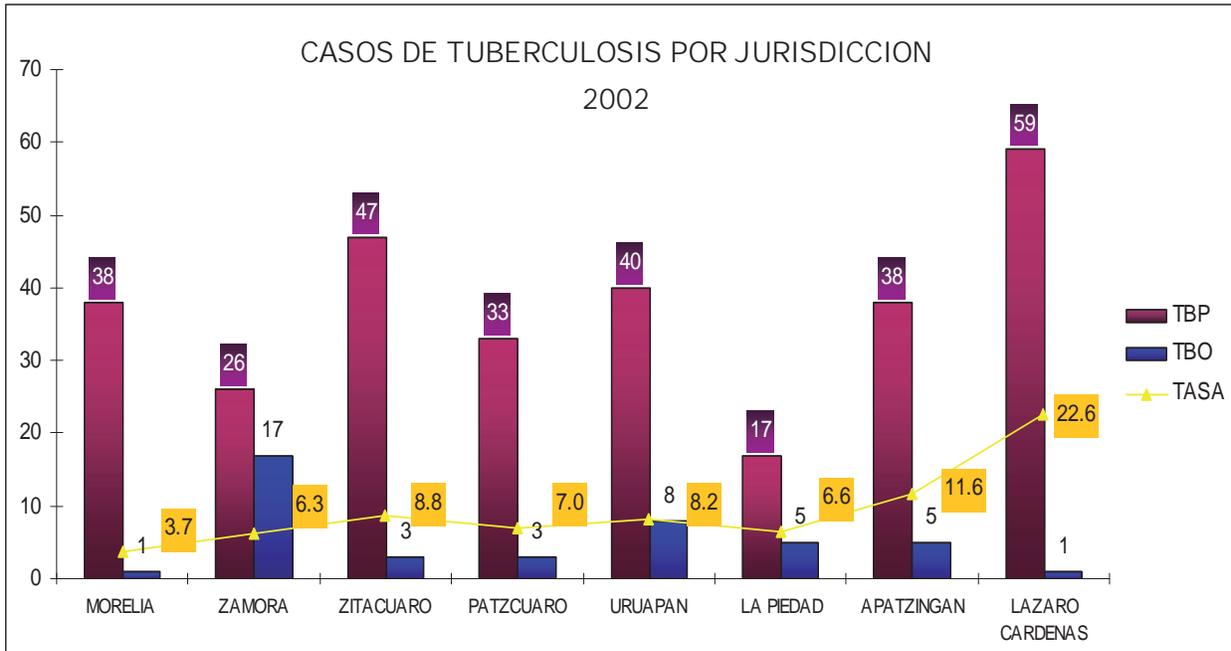


GRÁFICA 16

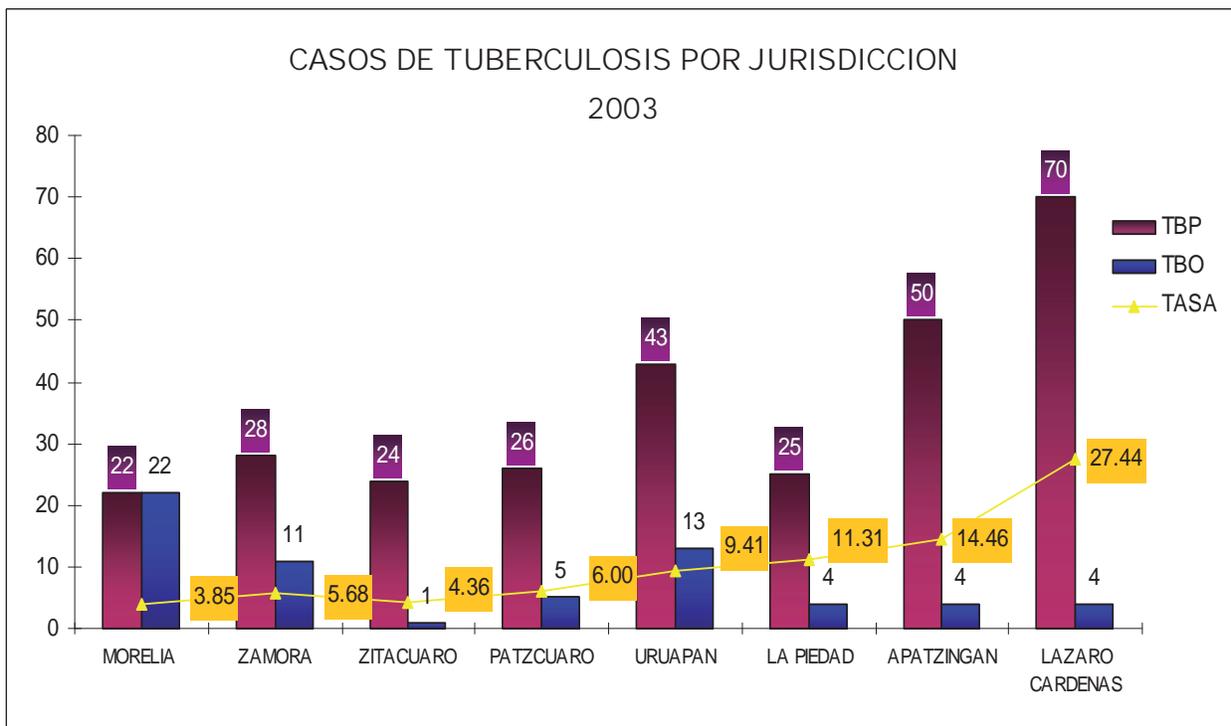


Fuente: Programa de Tuberculosis Estatal. **TBP:** Tuberculosis Pulmonar
Tasa x 100, 000 habitantes **TBO:** Tuberculosis Otras formas

GRÁFICA 17

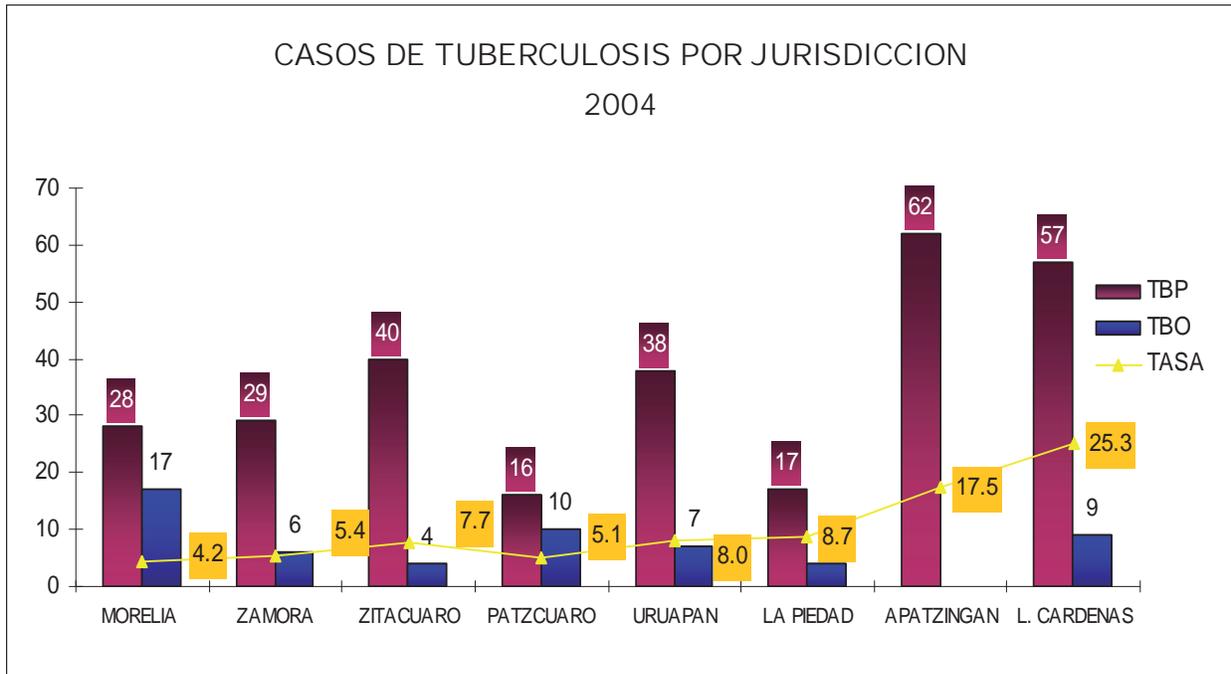


GRÁFICA 18

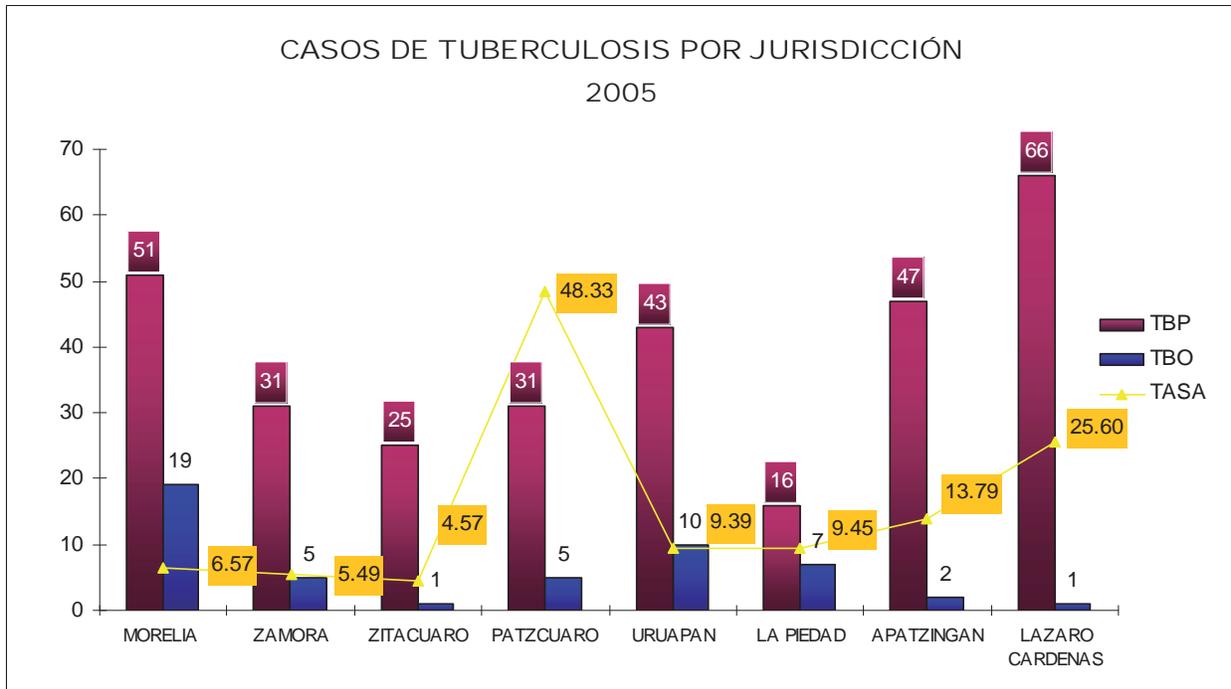


Fuente: Programa de Tuberculosis Estatal. TBP: Tuberculosis Pulmonar
Tasa x 100, 000 habitantes TBO: Tuberculosis Otras formas

GRÁFICA 19



GRÁFICA 20



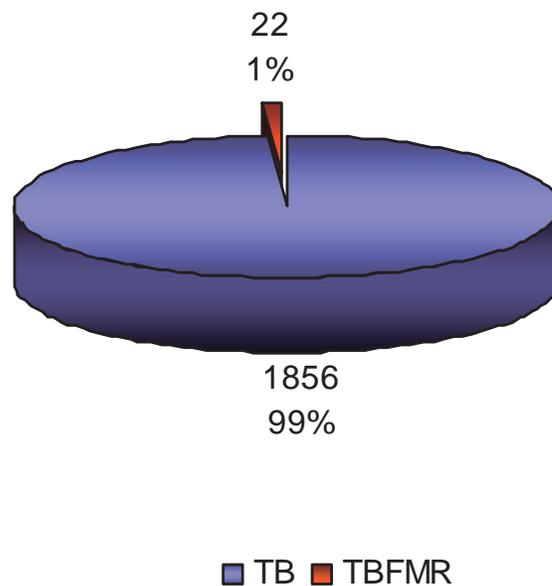
Fuente: Programa de Tuberculosis Estatal.
Tasa x 100, 000 habitantes

TBP: Tuberculosis Pulmonar
TBO: Tuberculosis Otras formas.

COMPARACION DE TB PRIMARIA CON TBFMR EN MICHOACÁN DEL 2000 AL 2005

La tuberculosis farmacorresistente sólo representa el 1% respecto a la población de tuberculosis primaria.

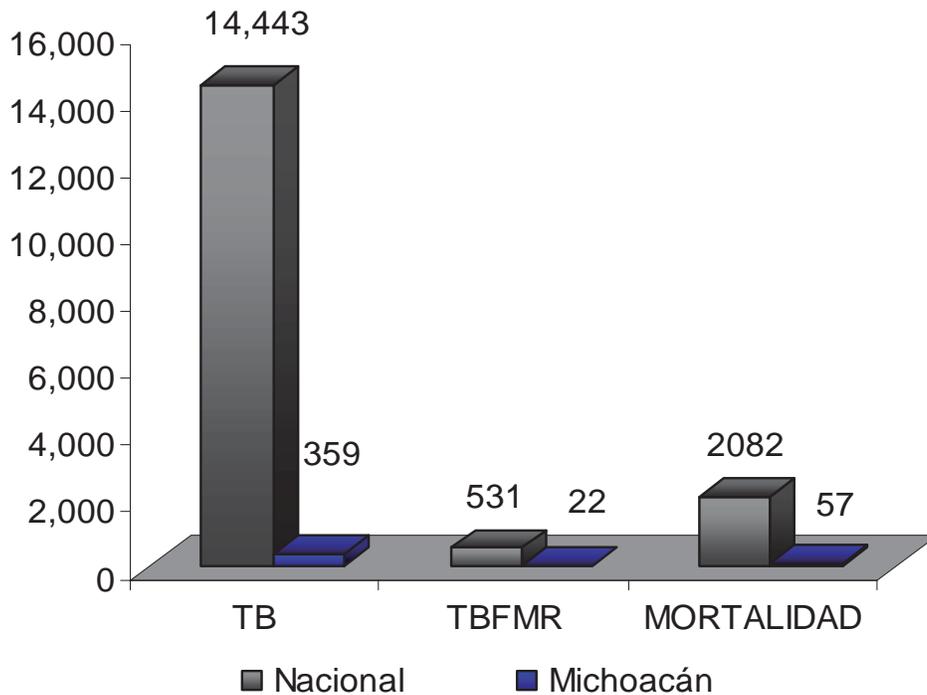
Tipo de tuberculosis	Casos	Porcentaje
TB PRIMARIA	1856	1%
TBFMR	22	99%

GRAFICA 21**COMPARACIÓN DE TB CON TBFMR DEL 2000 AL 2005**

COMPARACION DE TB PRIMARIA A NIVEL ESTATAL Y NACIONAL EN EL 2005 Y MORTALIDAD EN EL 2005

GRAFICA 22

CASOS DE TB A NIVEL ESTATAL Y NACIONAL EN EL 2005 Y MORTALIDAD EN EL 2004



Fuente: Programa de Tuberculosis Estatal.
Tasa x 100, 000 habitantes

TBP: Tuberculosis Pulmonar
TBO: Tuberculosis Otras formas

XI. DISCUSIÓN

La tuberculosis es un padecimiento infecto-contagioso y en México el 100% de la población es portador del bacilo tuberculoso pero solamente el 10% lo manifiesta de manera clínica y el otro 90% como latente.

Si el bacilo encuentra los medios propicios en el huésped para poder desarrollarse principalmente en personas inmunocomprometidas tales como la diabetes mellitus, desnutrición, hipertensión arterial, VIH/SIDA drogadicción, alcoholismo y tabaquismo.

Se desconoce la prevalencia y los factores de riesgo asociados con tuberculosis farmacorresistente en México. La población de drogadictos intravenosos es muy pequeña y aunque la prevalencia de la infección VIH en este grupo parece ser alta, numéricamente se trata de un grupo reducido dado que de tuberculosis no farmacorresistente un 72% de los casos no presenta ninguna enfermedad concomitante, y en el caso de tuberculosis farmacorresistente de los 17 casos solo uno presenta VIH con desarrollo de tuberculosis renal.

En Michoacán la mayoría de los grupos de riesgo es gente que vive en condiciones de marginación donde los factores higiénicos y económicos son mínimos y donde los lugares de atención médica son muy limitados o bien en donde se otorga un tratamiento incompleto o mal dosificado, el abandono del tratamiento y renuencia por parte del paciente. Sin embargo la población de un nivel de vida elevado no esta exenta de padecerlo.

Debido a que la tuberculosis no tiene una manifestación clínica específica se llega a retardar su identificación y diagnóstico.

Debido a que Michoacán presenta un clima variado en diferentes regiones se podría pensar que como es una enfermedad asociada principalmente a vías respiratorias el clima influiría. Pero se observa que hay variabilidad en esto debido a que por ejemplo en Apatzingan y Lázaro Cárdenas es una zona cálida y con mayor porcentaje pero también se ve que Zitácuaro y Uruapan que son zonas frías hay un porcentaje elevado lo que llega a suponer que el clima en Michoacán no es un factor predisponente en el desarrollo de la tuberculosis.

En Michoacán no se ha registrado ningún caso de tuberculosis farmacorresistente primaria.

En cuanto a los pacientes tratados con fármacos de primera línea con prescripción de quimioterapias incompletas o abandono, la adición de un medicamento suplementario (en caso de fracaso o recaída en un paciente que ha estado en tratamiento) lo que finalmente equivale a una monoterapia encubierta o bien la presencia de alcoholismo, tabaquismo o drogadicción, ya que no debe haber combinación de medicamentos por la alta toxicidad de la poliquimioterapia, los hace más susceptibles de presentar farmacorresistencia.

La farmacorresistencia se presenta con mayor frecuencia en hombres que en mujeres. Y en una edad de 50 a 59 años su incidencia es mayor. El 94% de tuberculosis farmacorresistente es de tipo pulmonar y un 6% se presenta en otras formas.

XII. CONCLUSIONES

12.1 Edad

La tuberculosis resistente es una complicación que se puede presentar en cualquier edad pero encontramos que la edad donde hay mayor frecuencia es entre los 50 a 59 años con un 47%.

12.2 Sexo

La tuberculosis farmacorresistente a fármacos de primera línea afecta más en el sexo masculino con un 71%.

12.3 Efectividad del tratamiento de primera y segunda línea

La probabilidad de una curación en un paciente con resistencia a fármacos de primera línea disminuye de un 80% hasta en un 41%.

Los casos de tuberculosis pulmonar son mayores a los de tuberculosis en otras formas con un 83.7% y el 16.3% en tuberculosis otras formas.

12.4 Tipos de resistencia

En Michoacán se presentó el 81% de multifarmacorresistencia un 14% con farmacorresistencia y el 5% se le dio retratamiento. Aunque la farmacorresistencia no es en una cantidad de población significativa si es indispensable encaminar los esfuerzos a evitar que siga aumentando ya que esto desarrollaría un problema de salud pública importante como en algunos países de Sudamérica.

12.5 Clima

El clima no es un factor que influya en el desarrollo de la enfermedad en Michoacán lo mismo se presenta en climas cálidos (Apatzingan y Lázaro Cárdenas) que en climas fríos (Zitácuaro y Uruapan).

12.6 Factor socioeconómico

Es visto que se presenta más en medios socioeconómico bajo en donde hay más desnutrición.

12.7 Enfermedades asociadas.

Es conocido que las enfermedades que comprometen el sistema inmunológico como la diabetes mellitus, desnutrición, hipertensión arterial, VIH/SIDA predisponen al desarrollo de la enfermedad.

XIII. BIBLIOGRAFIA

- 1) **Alcaide, Megías, Nieves Altet Gómez J, Ma. Y Tardío Torío E.** Tuberculosis: Etiología y epidemiología. Disponible en internet:
http://www.grupoaulamedica.com/web/archivos_rojo/revistas_actual.cfm?idrevista=35
- 2) **Arango, Loboguerrero Magnolia.** Neumóloga Pediatra. Profesora Asociada al Departamento de Pediatría. Historia de la medicina. Universidad Nacional de Colombia. Disponible en internet:
<http://www.encolombia.com/medicina/academedicina/academ25262-tuberculosisinfa.htm>
- 3) **BLANCARTE, Meléndez L, Anzaldo de Jaime, Georgina, Balandrano De Spindola.** (1992). Manual de Técnicas y Procedimientos de Laboratorio en tuberculosis. Publicación Técnica del INDRE. México D.F. P.p. 1- 22.
- 4) **Blázquez, Pérez A. Mateos Campos.** (1999). REVISTA CIENTÍFICA. Volumen 23 - Número 4 p. 222 – 226. Utilización de antituberculosos en atención primaria disponible en internet:
http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.go_fulltext_o_resumen?esadmin=si&pident=14764
- 5) **Bone, Angie.** El Control de la Tuberculosis en Prisiones. Organización mundial de la salud. Comité Internacional de la cruz Roja. P.p. 15.
- 6) **Caminero, Luna José A.** (Febrero 2003). Guía de tuberculosis para médicos especialistas. Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER). Paris, Francia. P.p. "Historia" 18- 23 "Epidemiología" 25,17, 217. 52- 58 "Patogenia"
- 7) **Casal, Manuel.** (1999). Diagnóstico Microbiológico de las Infecciones por Micobacterias. España. Disponible en internet:
<http://www.seimc.org/protocolos/microbiologia/cap9.htm>
- 8) **Corwin, Harton Hishaw.** (1983). Enfermedades del tórax. 4ª. Edición, Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V., México, D.F. P.p. 251-254.
- 9) **Cosio, Villegas Ismael.** (1980). Aparato respiratorio patología clínica y terapéutica. 15ª Edición México D.F. Méndez Editores. P.p. 440-507
- 10) **Farga, C. Victorino.** (27 Abril 2006). La Conquista de la Tuberculosis. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias* [online]. Abril 2004, vol.20, no.2, p.101-108. Disponible en Internet:
http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-73482004000200009&script=sci_arttext&tlng=es

- 11) Goodman & Gilman Hardman J.G. Limbird L.E. Ruddon R.W.**
Las bases farmacológicas de la terapéutica. Edición 9ª. Editorial Manual Mc Graw Hill interamericana. P.p 1291- 1304.
- 12) González, A., Patricia.** (27 Abril 2006). Optimización del Diagnóstico Microbiológico en Infecciones por Micobacterias. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias* [online]. jul. 2004, vol.20, no.3), p.182-185. Disponible en Internet:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482004000300012&lng=es&nrm=iso
- 13) Guardado, Serrano Ercilia Beatriz y Claudia.** (Mayo 2002). Universidad de el Salvador. Facultad de Medicina. Escuela de Tecnología Médica Laboratorio Clínico. Ciudad Universitaria. Disponible en internet:
<http://www.ues.edu.sv/fm/estudia/articulo3estudiantes.htm>
- 14) Hernández, Alvidrez Elizabeth.** (2002). Enfermedades Respiratorias Pediátricas México D.F. Editorial Manual Moderno. P.p. 305.
- 15) H., Miguel Ángel.** (Enero del 2000). Tuberculosis Pulmonar. Disponible en internet:
<http://www.geocities.com/hmiguelito>
- 16) H. Roa, Buitrago jairo. M.D.** (2003). Serie interamericana de medicina. 1ª Editorial Mc Graw Hill. P.p 200- 210
- 17) Iáñez, Pareja Enrique.** Curso de Microbiología General. Quimioterápicos de síntesis y antibióticos. Disponible en internet:
http://www.biologia.edu.ar/microgeneral/micro-ianez/20_micro.htm
- 18) JAWETZ Ernest.** (1983). Microbiología Médica. México, D.F. Editorial Manual Moderno. P.p. 221, 348, 345 – 355.
- 19) Katzung, Bertram G.** (2001). Farmacología básica y clínica. Traducida de la 8ª Edición en Ingles, México D.F. Editorial Manual Moderno. P.p. 887-897.
- 20) Mandell, Douglas y Bennett.** (2000). Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica vol. II. 5ª Edición. Editorial Panamericana. P.p. 3121.
- 21) MINISTERIO DE SALUD. (COSTA RICA 2000).** Disponible en internet:
<http://www.netsalud.sa.cr/ms/estadist/enferme/tuberc.htm>

22) Olvera Castillo Romualdo. (03 Mayo 2006). Farmacorresistencia Secundaria en Tuberculosis. Tendencia en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. *Revista Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México.* [Online]. Jul/sep. 2001, vol.14, no.3 Disponible en internet:

http://scielo-mx.bvs.br/scielo.php?pid=S0187-75852001000300003&script=sci_arttext

23) Panta, Hidalgo Soraya, Ollague Torres José. Artículos para Médicos y Pacientes.

Disponible en internet:

http://www.medicosecuador.com/espanol/articulos_medicos/84.htm

24) Pérez, Guzmán Carlos. Temas de Micobacteriosis. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Farmacorresistencia en tuberculosis.

Quimioprofilaxis en tuberculosis Drogorresistente. Disponible en internet:

http://ofis.insp.mx/bvs_mx/E/salavirt/06/07/arti.htm

25) Pineda, Alvaro. (1º Febrero 1997). Revista Medicina Para el Médico del siglo XXI *ilavida.com.* Annals of Internal Medicine, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, disponible en internet:

<http://www.iladiba.com.co/revista/1997/08/arfon.asp>

26) Rodríguez, Pozo Ángel. (Octubre del 2005) Medicina y Cirugía de las Enfermedades del Aparato Respiratorio. Lleida, España. Tuberculosis Pleuropulmonar.

Disponible en el internet:

http://web.udl.es/usuarios/w4137451/webresp/contenidos_docentes/temario/temas/tuberculosis/tuberculosis9-1.htm

27) Rosete, Moreno Carlos, Gutiérrez Cogno Patricia, Corella González Cuauhtémoc. (2003). Manual de Técnicas de Laboratorio para el examen baciloscópico. INDRE Instituto de Diagnóstico y Referencias Epidemiológicas. 1ª Edición. P.p.17- 28.

28) SECRETARIA DE SALUD. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-(1993) Para la Prevención y Control de la Tuberculosis en la Atención Primaria a la Salud. P.p 18- 29

29) SECRETARIA DE SALUD, Secretaria de Prevención de Promoción de la Salud. TAES PLUS Guía Para la Atención de Pacientes con Tuberculosis Farmacorresistente. Centro Nacional de urgencias epidemiológicas y control de enfermedades. México D.F. Diciembre 2004. P.p. 15- 19.

- 30) Tardío, Torío E. y Sánchez E.** Tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Disponible en internet:
http://www.grupoaulamedica.com/web/archivos_rojo/revistas_actual.cfm?idRevista=36
- 31) Warren, John R. Shulman, Pahir, Peterson, M.D.** Bases Clínicas y Biológicas. Enfermedades infecciosas. 4ª Edición México D.F. Editorial Mc. Graw Hill Interamericana. P.p 170-180
- 32) VADEMECUM** <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p029.htm>
- 33) ZINSSER H. Joklik, Willet, Amos Wiltert.** (1998). Microbiología de Zinsser. 20ª Edición. Buenos Aires Argentina Editorial Médica Panamericana. P.p. 685-702.
- 34) Zuñiga, G. Manuel, VALENZUELA H, Pedro, YANEZ DEL V, Álvaro et-al.** (27 Abril 2006), Normas de Bioseguridad del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. *Revista chilena de. Enfermedades Respiratorias* [online]. Enero 2005, vol.21, no.1 p.44-50. Disponible en Internet:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482005000100008&Ing=es&nrm=iso

13.1 BIBLIOGRAFIA DE FIGURAS

Fig. 1) <http://www.robert-koch-stiftung.de/ziele.html>

Fig. 2) <http://www..wadsworth.org/databank/mycotubr.htm>

Fig. 3) <http://www.iladiba.com.co/revista/1997/08/arfon.asp>

Fig. 4a y 4b) Caminero Luna José A. GUÍA DE TUBERCULOSIS PARA MÉDICOS ESPECIALISTAS. Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICter) Paris, Francia. 2003. P.p. 82

Fig. 5) <http://ftp.osaka-amt.or.jp/bukai/saikin/200504/5.htm>

Fig. 6) <http://www.textbookofbacteriology.net/tuberculosis.html>

Fig. 7) <http://www.bioon.com/TILS/Highlight/200504/99811.html>

Fig. 8) <http://www.geocities.com/hmiguelito/etiologa.htm>

Fig. 9) <http://www.geocities.com/hmiguelito/etiologa.htm>

Fig. 10) <http://www.geocities.com/hmiguelito>

Fig. 11) <http://www.iladiba.com.co/revista/1997/08/arfon.asp>

Fig. 12) <http://www.iladiba.com.co/revista/1997/08/arfon.asp>

Fig. 13) http://www.drugs.com/PDR/Capastat_Sulfate_for_Injection.html

Fig. 14), 15) y 17)

<http://www.kcom.edu/faculty/chamberlain/Website/Lects/Metabo.htm>

Fig. 16)

http://molddb.nih.gov/jp/scripts/name_exact_e.asp?name_e=Prothionamide

XV. ANEXOS

ANEXO 1 FIGURA 4a. Actitud ante un paciente sintomático respiratorio. Primera consulta.

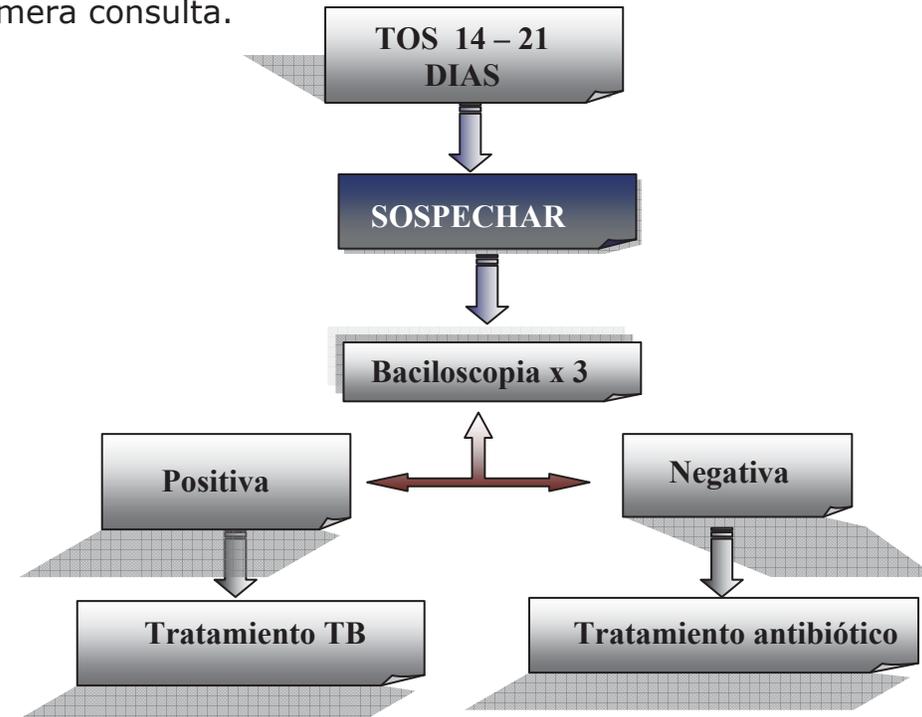


Figura 4b. Actitud a tomar ante un paciente sintomático respiratorio. Segunda Consulta.

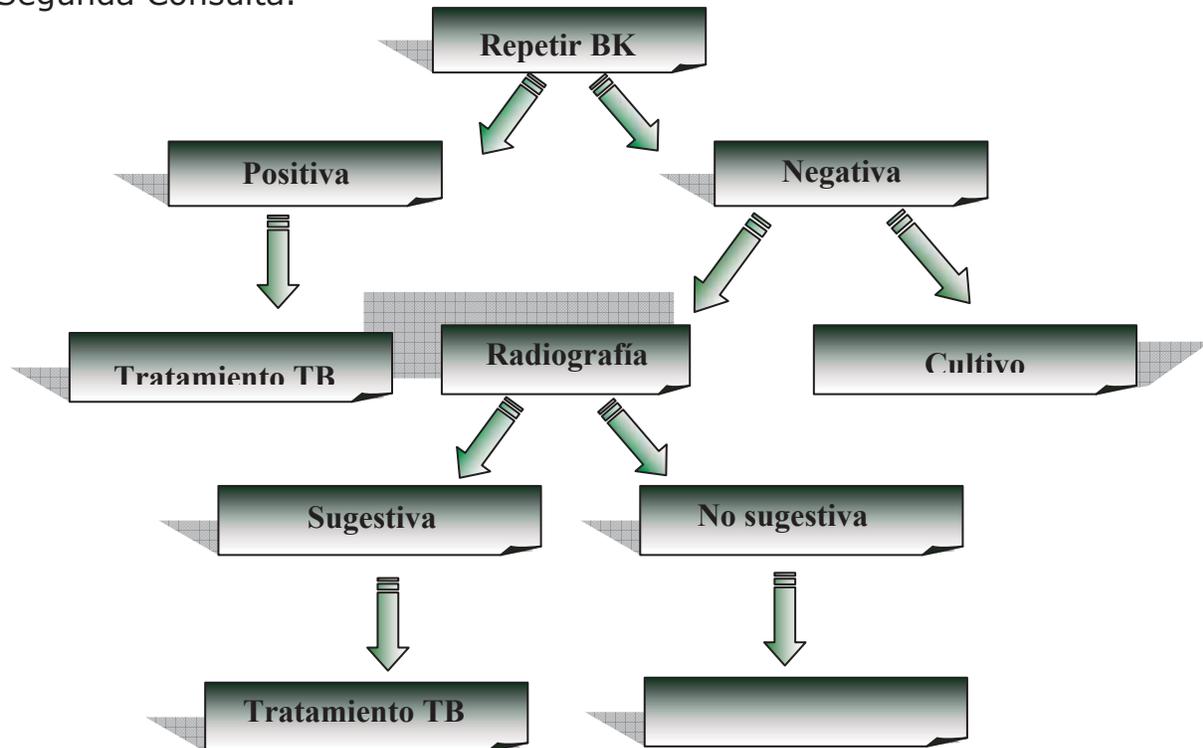


Fig. 4a y 4b. GUÍA DE TUBERCULOSIS PARA MÉDICOS ESPECIALISTAS. Caminero Luna José A. Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER) Paris, Francia. 2003. P.p. 82

**Anexo 2. Escala de Karnofsky
Criterio del estado funcional**

	100	Normal; ninguna molestia; ninguna evidencia de enfermedad.
Capaz de realizar actividad normal; no es necesario ningún cuidado especial.	90	Capaz de realizar actividad normal; signos o síntomas menores de enfermedad.
	80	Actividad normal con esfuerzo; algunos signos o síntomas de enfermedad.
Incapaz de trabajar; capaz de vivir en su casa y de atender la mayoría de sus necesidades personales; necesita una cantidad variable de ayuda	70	Autocuidados, incapaz de realizar trabajo activo. Autosuficiente en sus necesidades personales.
	60	Requiere ayuda ocasional pero es capaz de atender la mayoría de sus necesidades personales.
	50	Requiere ayuda considerable y asistencia médica frecuente
Incapaz de cuidar de si mismo; requiere asistencia hospitalaria, institucional o su equivalente; la enfermedad puede estar progresando rápidamente.	40	Incapacitado, requiere asistencia y ayuda especial.
	30	Gravemente incapacitado; está indicada la hospitalización aunque la muerte no sea inminente
	20	Muy enfermo; hospitalización necesaria; se requiere tratamiento de apoyo activo.
	10	Moribundo; proceso fatal que progresa rápidamente
	0	Muerte

ESTADO ACTUAL DE LA TUBERCULOSIS EN EL MUNDO, AÑO 1999.

Relación de los 23 países con mayor carga de enfermedad
AMEXO 3

	PAIS	POBLACION*	No, DE CASOS	TASA/100.000
1	INDIA	998	1.847.000	185
2	CHINA	1266,8	1.300.000	103
3	INDONESIA	209,2	590.000	282
4	NIGERIA	108,9	327.000	301
5	BANGLADESH	126,9	306.00	241
6	PAKISTAN	152,3	269.000	177
7	FILIPINAS	74,4	234.000	314
8	ETIOPIA	61	228.000	373
9	SUDAFRICA	39,9	197.000	495
10	RUSIA	147,1	181.000	123
11	RD CONGO	50,3	151.000	401
12	VIETMAN	78,7	149.000	189
13	KENIA	29,5	123.000	417
14	BRASIL	167,9	118.000	70
15	TANZANIA	32,7	112.000	340
16	TAILANDIA	60,8	86.000	141
17	MONZAMIQUE	19,2	79.000	407
18	BIRMANIA	45	76.000	169
19	UGANDA	21,1	72.000	343
20	AFGANISTAN	21,9	71.000	425
21	ZIMBABWE	11,5	65.000	562
22	CAMBOYA	10,9	61.000	560
23	PERU	25,2	58.000	228
	TOTAL MUNDIAL	5,975	8.417.000	141

TABLA 1 Caminero Luna José A. Guía de Tuberculosis para médicos especialistas. Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICter) Paris, Francia. Febrero 2003. P.p 37

ANEXO 4

Farmacorresistencia secundaria en tuberculosis pulmonar INER.
2000 (15)

Entidad de origen de los pacientes	Casos TBP	Cepas resistentes								Sensibles	Otras TB	
		HR		HR+ Otros		Total RMF		Otros fármacos (E,S,Z)				
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%			No.
Distrito Federal	157	2	1.3	1	0.6	3	1.9	4	2.5	4	2.5	23
Edo. de México	108	2	1.6	7	6.5	9	8.3	6	5.6	3	2.8	24
Guerrero	28	1	3.6	7	25.0	8	28.6	2	7.1	1	3.6	1
Veracruz	20	4	20.0	5	25.0	9	45.0	-	-	-	-	-
Morelos	13	1	7.7	3	23.1	4	30.8	-	-	1	7.7	1
Puebla	14	2	14.3	1	7.1	3	21.4	1	7.1	1	7.1	3
Oaxaca	14	1	7.1	2	14.3	3	21.4	3	21.4	1	7.1	1
Hidalgo	6	-	-	1	16.7	1	16.7	1	16.7	-	-	-
Michoacán	4	-	-	1	25.0	1	25.0	2	50.0	-	-	-
Chiapas	6	1	16.7	1	16.7	2	33.3	1	16.7	-	-	1
Guanajuato	3	-	-	1	33.3	1	33.3	-	-	-	-	1
Querétaro	3	-	-	2	66.7	2	66.7	-	-	-	-	-
San Luis Potosí	2	1	50.0	1	50.0	2	100.0	-	-	-	-	-
Sinaloa	2	-	-	2	100.0	2	100.0	-	-	-	-	-
Baja California	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zacatecas	1	-	-	1	100.0	1	100.0	-	-	-	-	-
Jalisco	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tlaxcala	1	1	100.0	-	-	1	100.0	-	-	-	-	1
Total	384(87.2%)	16	4.2	36	9.4	52	13.6	20	5.2	11	2.9	56(12.8%)

H: Isoniacida, R: Rifampicina, RMF: Resistente a Múltiples Fármacos, E: Etambutol, S: Estreptomina, Z: Pirazinamida.
Fuente: Departamento de Epidemiología Clínica, INER

ANEXO 5

Tendencia de farmacorresistencia secundaria en pacientes de TB pulmonar registrados en el INER. 1997 – 2000 (15)

Fármacos probados	1997		Cepas resistentes por año				2000		Total	
	No.	%	1998	1999	2000	Total	No.	%	No.	%
Isoniacida (H)	1	0.3	1	0.3	0	0	2	0.5	4	0.3
Rifampicina (R)	0	0	1	0.3	3	0.9	3	0.8	7	0.5
Estreptomina (S)	3	0.8	3	0.8	1	0.3	2	0.3	9	0.6
H + otro (s) fármaco (s)*	2	0.6	3	0.8	4	1.1	6	1.6	15	1.0
R + otro (s) fármaco (s)**	1	0.3	2	0.5	1	0.3	4	1	8	0.5
HR	12	3.4	18	4.8	4	1.1	16	4.2	50	3.4
HR+ otro (s) fármaco (s)	22	6.2	48	12.8	26	7.5	36	9.4	132	9.1
Otro (s) fármaco (s)***	2	0.5	0	0	0	0	3	0.8	5	0.3
Total resistentes	43	12	76	20.3	39	11.2	72	18.7	230	15.8
Sensibles	17	4.2	11	2.9	6	1.7	11	2.9	45	3.1
TB pulmonares	353		374		348		384		1459	85.6
TB otras formas	53		63		74		56		246	14.4
Total de casos TB	406		437		422		440		1705	100.0

* Excepto: R; ** Excepto: H; *** E: Etambutol, S: Estreptomina, Z: Pirazinamida.
Fuente: Departamento de Epidemiología Clínica, INER.

ANEXO 6

Pacientes de tuberculosis diagnosticados en el INER 1997 – 2000 ⁽¹⁵⁾

Estado de origen	Pulmonar	Extra pulmonar	Total TB TF
1. Distrito Federal	578	96	674
2. Estado de México	461	94	555
3. Guerrero	86	9	95
4. Veracruz	71	4	75
5. Morelos	40	10	50
6. Puebla	39	9	48
7. Oaxaca	41	5	46
8. Hidalgo	33	2	35
9. Michoacán	29	3	32
10. Chiapas	23	3	26
11. Guanajuato	12	4	16
12. Querétaro	10	3	13
13. San Luis Potosí	7	1	8
14. Sinaloa	6		6
15. Tabasco	6		6
16. Tlaxcala	4	1	5
17. Jalisco	3		3
18. Quintana Roo	2	1	3
19. Nayarit	2		2
20. Tamaulipas	1	1	2
21. Baja C. Sur	1		1
22. Baja California	1		1
23. Nuevo León	1		1
24. Coahuila	1		1
25. Zacatecas	1		1
Totales	1459	246	1705

TB TF: Tuberculosis todas formas

Fuente: Departamento de Epidemiología Clínica. INER

XV. ABREVIATURAS

Acs: Anticuerpos
ADN: Acido desoxirribonucleico
Ags: Antígenos
ARN: Acido ribonucleico
BAAR: Bacilo Acido Alcohol Resistente
BCG: Bacilo de Calmette y Güerin.
Caps: Cápsulas
C.b.p: cuando baste para
Comp.: Comprimido
E, EMB: Etambutol
Eth: Etionamida
Fco. Amp. : Frasco ampula
gr.: gramo
H, INH: Isoniacida
Ig A: Inmunoglobulina A
Ig G: Inmunoglobulina G
Kg: kilogramo
Kn: Kanamicina
MA: Macrófagos alveolares
mg: miligramo
ml: mililitro
mm: milímetro
µm: micrómetro
µl: microlitros
OMS: Organización Mundial de la Salud
OPS: Organización Panamericana de Salud
PAS: Acido para -amino-salicilico
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.
PPD: Derivado Proteico Purificado
PPD RT 23: Derivado Proteico Purificado lote RT23
PPD S: Derivado Proteico Purificado estándar.
PT: Prueba de la tuberculina
R, RMP: Rifampicina
RAFA: Reacciones adversas a fármacos anti- tuberculosos
S, SM: Estreptomina
SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
TAES: Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado

UFC: Unidades Formadoras de Colonias

UICTER: Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias.

TB: Tuberculosis

TBO: Tuberculosis otras formas

TBP: Tuberculosis Pulmonar

TBFMR: Tuberculosis multifarmacorresistente

UT: Unidades de Tuberculina

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Adquirida

Z, PZA: Pirazinamida

°C: Grados centígrados

XVI. GLOSARIO

ABANDONO: interrupción del tratamiento contra la tuberculosis durante 30 días o más

ADVP: Adictivo a Drogas por vía Parenteral.

ANTIFÍMICOS: Fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis.

ASCÍTICO: como la presencia de líquido libre en la cavidad abdominal

ATENCIÓN PRIMARIA: Asistencia sanitaria, esencial basada en métodos y tecnología prácticos, científicamente fundados y socialmente aceptados, puesta al alcance de todos los individuos y familias de la comunidad, mediante su participación. Representa el primer contacto con el Sistema Nacional de Salud.

BACILOSCOPIA NEGATIVA: Demostración de ausencia de bacilos ácido alcohol resistentes, en la lectura de 100 campos del frotis de la expectoración o cualquier otro espécimen.

BACILOSCOPIA POSITIVA: Demostración de uno o más bacilos ácido alcohol resistentes, en la lectura de 100 campos del frotis de la expectoración o de cualquier otro espécimen

CASO DE TUBERCULOSIS: Persona en quien se establece el diagnóstico de tuberculosis de tuberculosis y se clasifica en caso confirmado o caso no confirmado, por bacteriología o histopatología.

CASO DE TUBERCULOSIS CONFIRMADO: Enfermo cuyo diagnóstico de tuberculosis ha sido comprobado por baciloscopia, cultivo o histopatología.

CASO DE TUBERCULOSIS NO CONFIRMADO: Enfermo en quien la sintomatología, signos físicos y elementos auxiliares de diagnóstico, determinan la existencia de tuberculosis con resultado bacteriológico negativo. En niñas o niños, no se requiere estudio bacteriológico o histopatológico.

COMPLEJO DE GHON: Cicatriz calcificada en el parénquima y en el ganglio hiliar. Actuando como foco inicial en la tuberculosis.

CONTACTO: Persona que ha estado en relación directa con un enfermo de tuberculosis bacilífera y que tuvo la oportunidad de contraer la infección.

CONTIGÜIDAD: Continuidad

CREOSOTA: Es el nombre usado para describir una mezcla de unos 200 compuestos químicos, la mayoría de los cuales son hidrocarburos aromáticos. Cuyos principales componentes de la creosota son hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs) derivados del benceno, siendo el principal compuesto el benzo[a]pireno, catalogado como un producto peligroso y cancerígeno. Con el término creosota se incluyen la creosota de madera, la creosota del alquitrán del carbón, el alquitrán del carbón, y la brea de alquitrán del carbón.

CULTIVO NEGATIVO: Ausencia de colonias de bacilos ácido-alcohol resistentes, después de nueve semanas de observación.

CULTIVO POSITIVO: Demostración de colonias con características del complejo *Mycobacterium tuberculosis*.

CURACIÓN: Caso de tuberculosis en el que desaparecen los signos clínicos y en el último año de tratamiento ha presentado, al menos 5 cultivos negativos, incluyendo el del final del tratamiento.

ESTUDIO DE CONTACTOS: Acciones dirigidas a detectar personas infectadas o enfermas, que han tenido contacto con pacientes con tuberculosis.

EXAMEN BACTERIOLÓGICO: Baciloscopia o cultivo de la expectoración o de otros especímenes.

FARMACORRESISTENCIA: Concepto microbiológico en el cual un microorganismo del complejo *Mycobacterium tuberculosis* aislado de un enfermo, no es susceptible a la acción de uno o varios fármacos antituberculosos.

FIBROBLASTOS: Son células derivadas de células primitivas mesenquimales pluripotenciales. Las células estromales que potencialmente se pueden transformar en fibroblastos, osteoblastos, adipositos y células musculares se identifican en cultivos de médula ósea como células adherentes.

FRACASO DE TRATAMIENTO PARA TBMFR (Tuberculosis Multifármaco Resistente): Persistencia de bacilos en la expectoración, o en otros especímenes a los nueve meses de tratamiento, confirmada por cultivo.

GOTAS DE PFLÜGGER: gotas de saliva que se diseminan cuando la persona habla o estornuda

GOT: Transaminasa glutámicooxalacética. Esta presente en casi todos los órganos y cuando se encuentra en sangre en niveles elevados significa que ha habido destrucción celular (nivel normal en sangre 5 – 40 U/ml) Se utiliza la relación GOT/GPT. En clínica para la confirmación del diagnóstico del infarto agudo al miocardio y para el estudio de enfermedades hepáticas y musculares)

GPT: Transaminasa glutamicopirúvica. Se localiza en hígado principalmente y su misión es la fabricación de glucosa. (Nivel normal 5 – 40 U/ml).

GRUPOS DE ALTO RIESGO PARA TBMFR: Los que comprenden a personas que tuvieron contacto con pacientes con TBMFR.

Interleucina-1 (IL-1) es una citocina producida por múltiples estirpes celulares, principalmente por macrófagos. Se produce en grandes cantidades como respuesta a infecciones o cualquier tipo de lesión o estrés. Es un mediador clave en la respuesta inflamatoria ocasionando fiebre, neutrofilia y producción de proteínas de fase aguda.

MULTITRATADO: Enfermo que ha iniciado y sostenido dos o más tratamientos antituberculosos, por lo menos durante un mes o mas.

NATURAL KILLER: Las células naturales del asesino (NK) son otro tipo de linfocito mortal. Como las células citotóxicas de T, contienen los gránulos llenados de los productos químicos potentes. Se llaman los asesinos "naturales" porque, desemejante de las células citotóxicas de T, no necesitan reconocer un antígeno específico antes de hacer pivotar en la acción. Apuntan las células del tumor y las protegen contra una variedad amplia de microbios infecciosos.

NECROSIS: El concepto de necrosis se refiere esencialmente a células, la destrucción de la sustancia intercelular en la necrosis es un hecho secundario e inconstante y que se observa bajo ciertas condiciones.

NECROSIS CASEOSA: En la necrosis de caseificación constantemente se necrosan las células y se destruye la trama fibrilar; las más resistentes a esta destrucción son las fibras elásticas. Los caracteres particulares de la necrosis de caseificación se deben a ciertas sustancias grasas, que en el bacilo tuberculoso corresponden a lipopolisacáridos.

PALADAR BÍFIDO: paladar dividido en 2 puntas.

PRUEBA DE SUCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA: Técnica de laboratorio que permite detectar si el crecimiento del bacilo tuberculoso es inhibido por un fármaco.

RECAÍDA: Presencia de signos y síntomas con reaparición de bacilos en la expectoración o en otros especímenes, después de haber egresado del tratamiento por curación.

RESISTENCIA ADQUIRIDA. Se define como resistencia adquirida (RA) la resistencia a uno o más fármacos antituberculosos en pacientes que han recibido tratamiento previo durante un mes o más. La definición de resistencia múltiple o multirresistencia (MR) incluye las cepas con resistencia al menos a isoniacida (H) y rifampicina ya sea inicial o adquirida.

RESITENCIA PRIMARIA. Se define como resistencia primaria (RP) la presencia de resistencia a uno o más fármacos antituberculosos en un nuevo paciente tuberculoso. Incluye los pacientes que nunca han recibido tratamiento y aquellos en los que por diversos motivos se ignora si han recibido tratamiento anterior. Esta definición incluye las resistencias adquiridas encubiertas (iniciales).

TALASOTERAPIA: Del griego (thalasos: mar) es la utilización del agua y los productos procedentes del medio marino con fines terapéuticos.

TERMINO DE TRATAMIENTO: Caso de tuberculosis que ha completado el esquema de tratamiento con la desaparición de signos clínico y no se realizó baciloscopia o cultivo al finalizar el citado tratamiento.

TRATAMIENTO ESTRICAMENTE SUPERVISADO: El administrado por personal de salud o por el personal voluntario de la comunidad previamente capacitado, quien debe confirmar la ingesta y deglución del fármaco, para garantizar su cumplimiento.

TUBERCULOSIS MULTIFARMACORRESISTENTE: Tipo de farmacacorresistencia en la cual un microorganismo del complejo *M.*

tuberculosis no es susceptible a la acción de isoniacida i de rifampicina administrados simultáneamente.

TRASLADO: Es el proceso par enviar al paciente para tratamiento y control a otra unidad de salud, utilizando la hoja de referencia y el carnet.

VHB: Virus Hepatitis B.

VHC: Virus de la Hepatitis C.