

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen
Volume 15

Número
Number 2




Octubre-Diciembre
October-December 2002

Artículo:




Perspectivas en tuberculosis: Sugerencias para su eliminación en la República Mexicana

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.medigraphic.com

Perspectivas en tuberculosis: Sugerencias para su eliminación en la República Mexicana

Teodoro Carrada Bravo*

Palabras clave: Tuberculosis, quimioterapia, prevención, patogenia.

Key words: Tuberculosis, chemotherapy, prevention, pathogenesis.

Hoy en día, la tuberculosis es la enfermedad infecciosa que causa mayor número de muertes...

Ocho millones de casos nuevos y tres millones de muertes por año; es la responsable del 6.7% de todas las defunciones en países en desarrollo y del 18.5% de las producidas en personas entre 15-59 años. En el tercer mundo, 26% de los decesos registrados en adultos podrían haberse evitado al controlar la tuberculosis y hasta 85% de los casos pueden ser curados con un tratamiento adecuado.

*Organización Mundial de la Salud,
1991.*

RESUMEN

A pesar del resurgimiento epidémico de la tuberculosis a finales del segundo milenio, tenemos todavía una oportunidad final de eliminar esta enfermedad. Las intervenciones actualmente disponibles seguramente reducirían los casos y las defunciones, si se les implementa correctamente, aunque la eliminación de la enfermedad y de las infecciones latentes requerirá de más inversión en investigación para desarrollar medicamentos nuevos, vacunas y pruebas diagnósticas. En las décadas

próximas la infraestructura en salud pública, deberá mejorarse para garantizar el progreso hacia este objetivo. Los centros locales de atención en salud deberán proveer todos los componentes de un programa de control de tuberculosis integral incluyendo la educación y el adiestramiento del equipo de salud, la búsqueda de casos, la vigilancia y monitoreo con apoyo del laboratorio, así como la supervisión estricta del tratamiento. El papel del clínico será permanecer muy atento a los casos de enfermedad activa, apoyándose en los procedimientos de laboratorio actualizados para establecer un diagnóstico rápido, identificar las cepas multirresistentes y seguir los lineamientos para la prevención y tratamiento. En este artículo, se revisa lo que los médicos deben saber y hacer, como parte del esfuerzo nacional para eliminar la tuberculosis de la República Mexicana.

ABSTRACT

Despite the epidemic re-emergence of tuberculosis in the late second millennium, we still have another chance to eradicate this disease. Currently available interventions will reduce tuberculosis cases and deaths if they are correctly implemented, but eradication of the disease and latent infections will require more investment in research to develop new drugs, vaccines and diagnostic tests. Public health infrastructure must be improved in the next decades to ensure progress toward this goal. Local health centers must provide all the elements for a comprehensive tuberculosis control program including education and training of health care teams, case identification, surveillance and laboratory monitoring, and direct and strict supervision of treatment. Clinicians will require to be prepared for cases of ac-

* Jefe de Educación Médica e Investigación. Hospital General de Zona y Medicina Familiar No. 2. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:

Dr. Teodoro Carrada Bravo. Av. Reforma No. 702, Fraccionamiento Gámez. Irapuato, Guanajuato, México. CP. 36670.
E-mail: teocamx@yahoo.com

Trabajo recibido: 01-III-2002; Aceptado: 13-VI-2002

tive disease using updated laboratory methods to establish a prompt diagnosis, identify drug-resistant strains and follow guidelines for prevention and treatment. This work is aimed to review the issues that physicians must know and do as part of the national effort to eradicate tuberculosis in Mexico.

INTRODUCCIÓN

En México, sexenalmente se ha repetido el propósito, nunca cumplido, de abatir la pesada carga asistencial que representa la tuberculosis pulmonar, aunque prácticamente este programa nacional tiene baja prioridad institucional, poco apoyo financiero-logístico, dando por resultado el resurgimiento epidémico amenazador de este grave mal¹. Esta situación anómala permite recordar que el objetivo de los programas de salud pública no es proteger temporalmente sólo a los grupos marginados, sino más bien forjar el firme compromiso de garantizar la salud integral de toda la población. El milenio que comienza es la oportunidad última de eliminar, no de atenuar, la peste

blanca milenaria a través de una atención continuada al tratamiento efectivo de los enfermos bacilíferos y la expansión de los medios necesarios para identificar y eliminar la infección tuberculosa latente². En este artículo se revisa lo que el personal de salud debe conocer y hacer, como parte del esfuerzo global sostenido para eliminar la tuberculosis del territorio mexicano.

EL PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO

Se ha estimado que un tercio de la población mundial ha sido infectada por *M. tuberculosis*, hay 30 millones de personas con tuberculosis pulmonar activa, anualmente se registran 10 millones de casos nuevos y mueren tres millones por esta causa. En abril de 1993 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la tuberculosis como *emergencia mundial*, señalando que las personas infecta-



Figura 1. Frotis de expectoración teñido con técnica de Ziehl-Neelsen (ZN). Los bacilos abundantes se tiñeron de rojo brillante sobre fondo azul, miden 2-6 micras de largo por 0.2-0.3 de ancho, ligeramente incurvados y con granulaciones x 1000. (Fotografía del Dr. Carrada-Bravo, Departamento de Patología, Sanatorio para Tuberculosos de Huipulco, México).

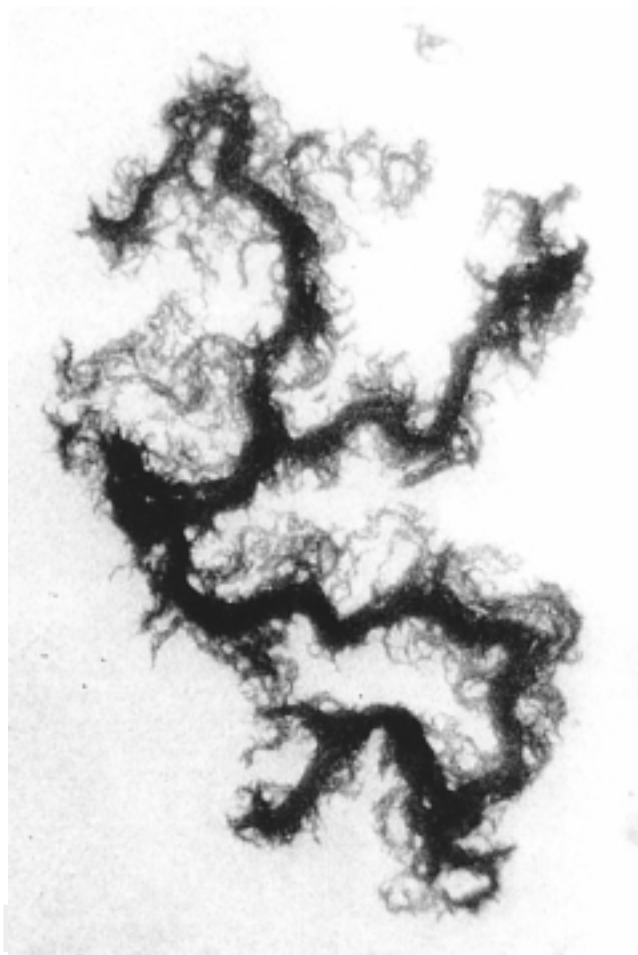
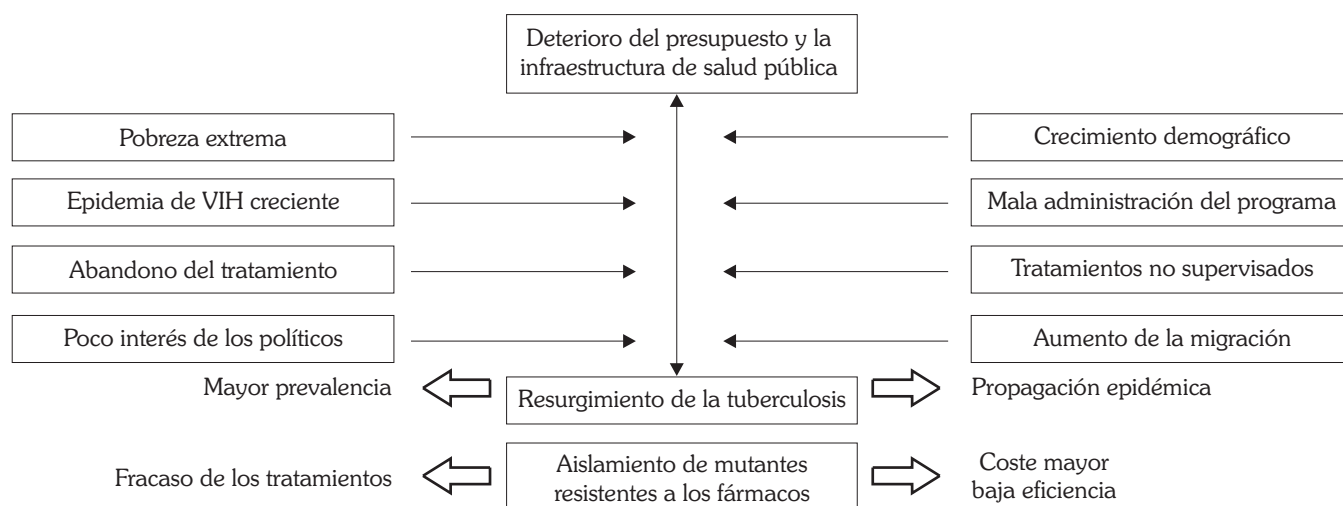


Figura 2. Cepa virulenta de *Mycobacterium tuberculosis* que tiene la propiedad de formar cordones. Técnica de ZN (véase fotografía 1). Caso del Sanatorio para Tuberculosis de Huipulco, Departamento de Patología, México.

Los factores que influyen en el resurgimiento epidémico de la tuberculosis en México



Fuente: Carrada-Bravo T. *El resurgimiento de la tuberculosis*, 2002.

Figura 3. La epidemia creciente de tuberculosis en México está condicionada por la falta de apoyo político, baja inversión en salud y alta prevalencia poblacional de SIDA y diabetes mellitus tipo 2.

das por *M. tuberculosis* tienen un riesgo mayor de enfermarse, particularmente cuando se asocia al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)³⁻⁵. (Figuras 1y 2).

En México la tuberculosis es problema de salud pública principal a pesar de haber un Programa de Prevención y Control desde hace más de medio siglo¹. Cada año se notificaban en promedio 10,000 casos con un subregistro del 45%, estimándose la cifra real de casos activos en 30,000 y los de localización pulmonar en 80%⁶. La evaluación del Programa Nacional en 1995 y las publicaciones del período 1993–1998 demostraron que, en varios estados del país la curación se alcanzaba en menos del 70% y la tasa de abandono era cerca al 12%⁷⁻⁹; por ejemplo, en una investigación realizada en Baja California se encontró que aún con el tratamiento supervisado estricto, el 25.8% de los bacilos de Koch aislados en el laboratorio resultaron ser resistentes a un medicamento antifímico primario y el 13.3% eran multirresistentes (TB-MR), sábase que la tasa alta de TB-MR es indicador fidedigno de mala calidad y negligencia en los programas de control antituberculoso¹⁰⁻¹². Con estos antecedentes, no es sorprendente encontrar que en 1999 fallecieron por tuberculosis pulmonar 3,229 personas, tasa de 3.3 por 100,000 habitantes y, en el mismo año hubo 4,204 muertes por SIDA, tasa de 4.3 por 100,000 habitantes¹³.

En la Figura 3, se presenta un modelo gráfico que resume los factores influyentes en el resurgimiento epidémico de la tuberculosis pulmonar, siendo particularmente importantes la pobreza creciente y la marginación social, el analfabetismo y administración deficiente del programa antituberculoso¹⁴⁻¹⁸. Hay normas y reglas escritas, pero no se cumplen, la red de la-



Figura 4. Niño de 21 meses de edad, con tuberculosis fistulosa de los ganglios cervicales (escrófulas) y malnutrición crónica. Su padre era tuberculoso y alcohólico con drogoresistencia demostrada a la isoniácida. Los niños y particularmente los lactantes tienen mayor riesgo de tuberculosis diseminada.

boratorios existente no permite hacer un seguimiento de la resistencia a los medicamentos y los resultados malos obligan a pensar en la necesidad de un cambio total que garantice la calidad y mayor efectividad del Pro-

grama Nacional de Lucha contra la Tuberculosis. Requiriéndose para ello de gestión sabia y prudente con recursos suficientes, reingeniería y mejora continua de los procesos, capacitación y motivación del personal de

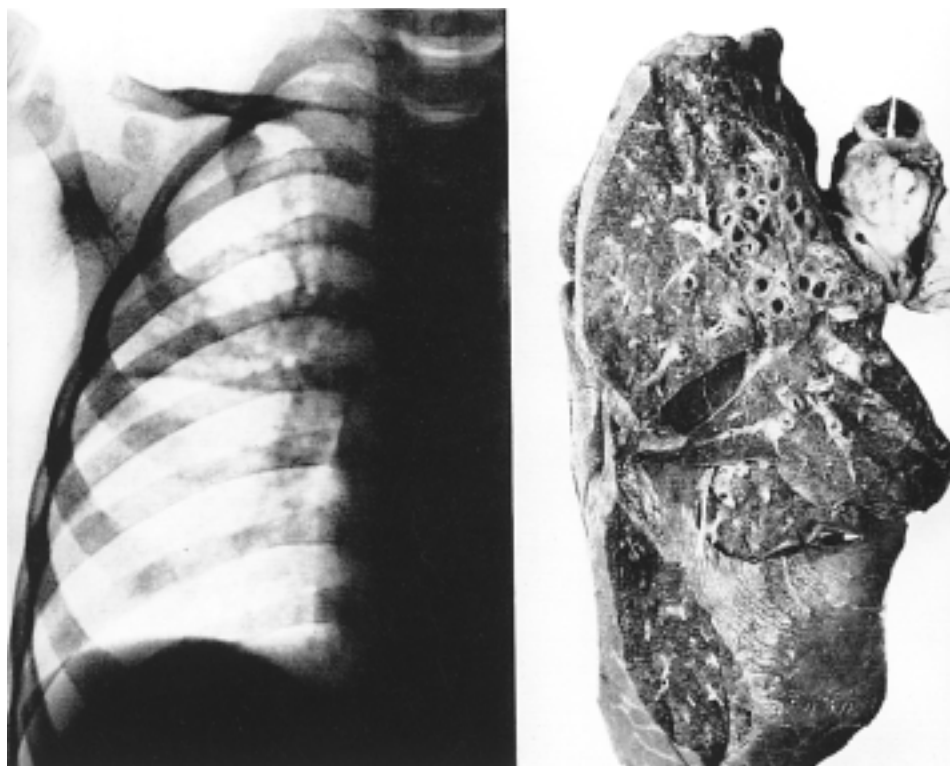


Figura 5. En la placa PA del tórax (izquierda) se ve hiperclaridad del lóbulo superior derecho. En el estudio *postmortem* (derecha) de este niño se describió una “red de alvéolos y bronquios dilatados” y un ganglio hilar caseoso y aumentado de volumen que comprime al bronquio.

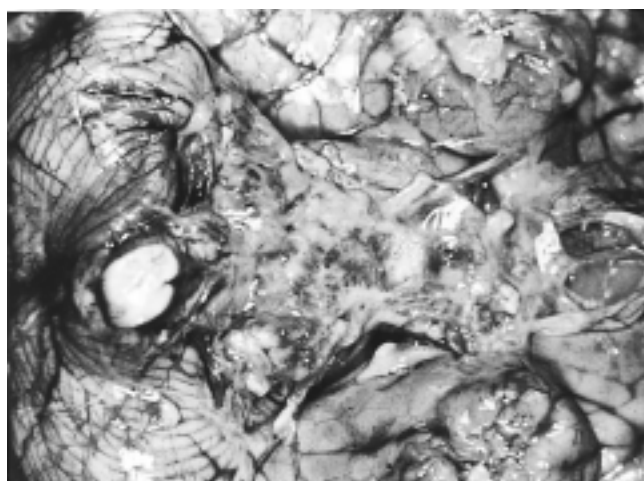


Figura 6. El encéfalo de un niño tuberculoso con engrosamiento de las leptomeninges basales y fibrosis alrededor de los nervios y quiasmóptimo (mismo paciente de las figuras 4 y 5).



Figura 7. Neumonitis tuberculosa del lóbulo superior derecho en un enfermo drogadicto de 16 años que abandonó el tratamiento antituberculoso (observación del profesor Horacio Rubio-Palacios, Sanatorio de Huipulco, México).

salud, educación de los usuarios; el objetivo es conocer, analizar, seleccionar y adaptar las ideas y los métodos de trabajo más idóneos y costeables. Se precisa también de investigación a largo plazo para examinar críticamente los problemas y las soluciones, contribuir así sea en escala modesta, al desarrollo y fortalecimiento de la salud pública con máximo beneficio a los usuarios¹⁹⁻²¹. Es necesario planificar las estrategias educativas, considerar las creencias, percepciones, emociones, actitudes, prejuicios, mitos y saberes que los pacientes tienen acerca del padecimiento, las prácticas de acceso y utilización de los servicios de salud: la meta es lograr un impacto positivo mayor y apego continuo al tratamiento²².

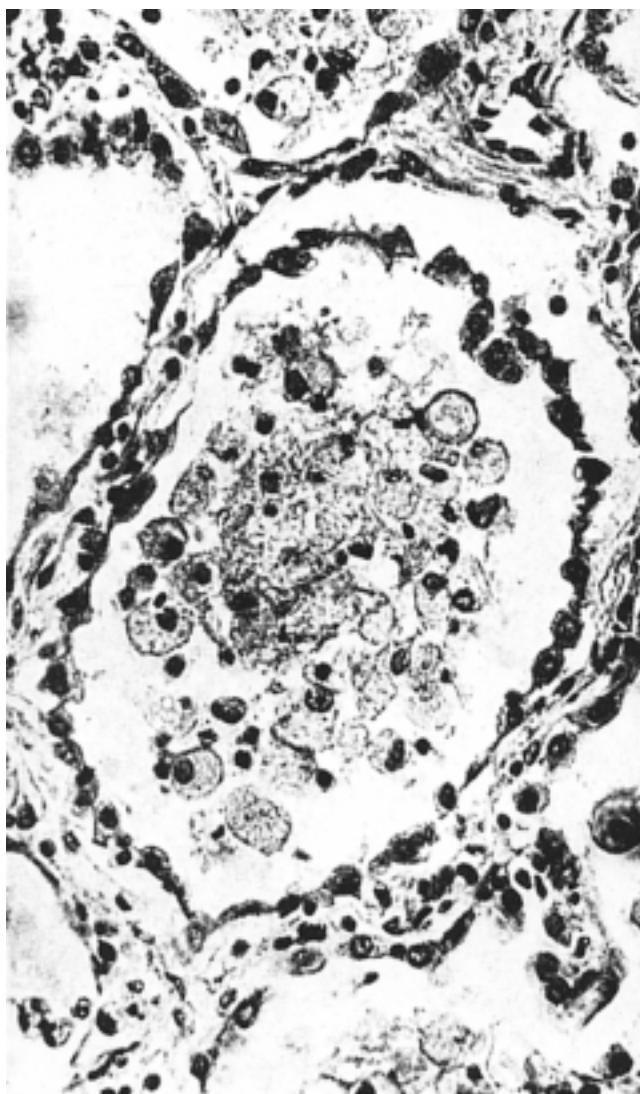


Figura 8. En el estudio microscópico de los pulmones se observa un alvéolo con abundante exudado de macrófagos y linfocitos (paciente de la figura 7). Tinción HE x600.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA TUBERCULOSIS

La infección se transmite principalmente por inhalación, cuando el paciente tuberculoso tose, estornuda, llenándose el aire de su alrededor con una gran cantidad de “núcleos de gotitas” suspendidas en el aire, pero sólo aquellas más pequeñas que miden 1-5 micras pueden ser transportadas hasta los alvéolos pulmonares²³, la tasa de transmisión está influida por el número de bacterias excretadas por los enfermos con cavernas pulmonares activas. Además de la cercanía y duración de la exposición, se cree que la primoinfección se origina cuando se depositan de 1-5 bacterias en el alvéolo terminal (Figuras 4-6). El *M. tuberculosis* se multiplica dentro de los macrófagos alveolares y puede propagarse por vía broncógena y/o linfohematógena, particularmente en los niños malnutridos.

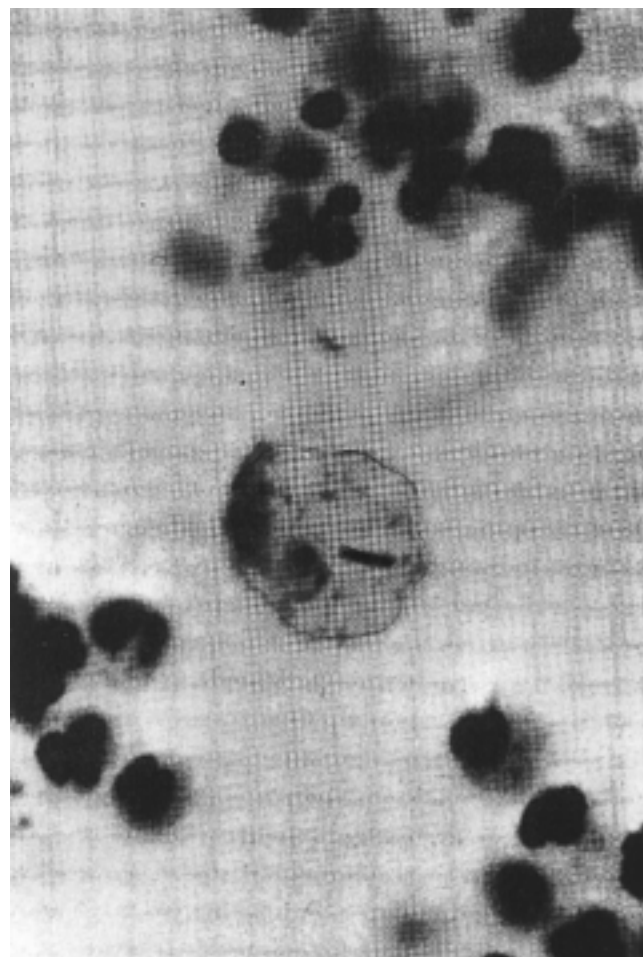


Figura 9. En el centro de la preparación microscópica se observa un macrófago, en su interior lleva un bacilo de Koch. El *Mycobacterium tuberculosis* es un parásito intracelular muy exitoso. Tinción ZN x 1000 (mismo paciente de las figuras 7 y 8).

La neumonitis primaria suele ser un proceso auto-limitado, generalmente no se diagnostica y en el término de 6 a 8 semanas la prueba cutánea de tuberculina se hace positiva, la curación espontánea se consolida en seis meses, pero en un porcentaje menor de casos se produce una diseminación linfohematógena, principalmente hacia las porciones pulmonares apicales y los órganos extra-pulmonares (Figuras 7-9).

Existe un balance inestable y frágil de la relación hospedero-parásito, aproximadamente el 5% de las personas infectadas desarrollaran enfermedad activa dos años después de la primoinfección y, otro 5% suelen reactivarse después de los dos años, por ejemplo, los diabéticos des-controlados o los ancianos malnutridos pueden sufrir la reactivación endógena tardía, es decir, el bacilo tuberculoso suele permanecer en estado latente dentro del organismo humano, sin embargo, se ha descrito también la reinfección exógena por cepas sensibles y/o multirresistentes de *M. Tuberculosis*, particularmente en personas inmunodeficientes y en aquellas expuestas a grandes cargas de nuevos bacilos virulentos²⁴⁻²⁶.

Los síntomas de la enfermedad son inespecíficos y muy variados: la fiebre o febrícula, sudoración nocturna, anorexia, astenia, y pérdida de peso son manifestaciones sistémicas prácticamente indistinguibles de las micosis profundas y la bronquitis crónica, tal inespecificidad, puede retardar la sospecha clínica o resultar en diagnóstico erró-

neo (Figura 10). El cuadro clínico refleja la etapa patogénica de la enfermedad, condicionada por la respuesta inmune del hospedero y la virulencia del *Mycobacterium* infectante.

Los síntomas órgano-específicos de la tuberculosis pulmonar incluye la tos, la expectoración purulenta, la hemoptisis y el dolor pleural. En los niños o jóvenes con primoinfección es útil ordenar la placa posteroanterior y lateral de tórax que muestra infiltrados pulmonares con adenopatía hiliar ipsilateral (Figuras 11 y 12). En la tuberculosis del adulto, las imágenes radiográficas más frecuentes son los infiltrados del lóbulo superior y las cavernas²⁷. Los signos clínicos de la tuberculosis pulmonar son muy variados y menos específicos en personas con VIH asociado²⁸. (Figuras 13 y 14).

En México hay un predominio franco de formas pulmonares del 80 al 90%²⁹, pero las formas extra-pulmonares son más frecuentes en pacientes con SIDA (VIH positivos) y el riesgo relativo se incrementa en función del grado de inmunosupresión^{30,31}.

Los órganos y tejidos más afectados son los nodos linfáticos, la pleura, los huesos y las articulaciones, además del aparato genitourinario, el sistema nervioso cen-

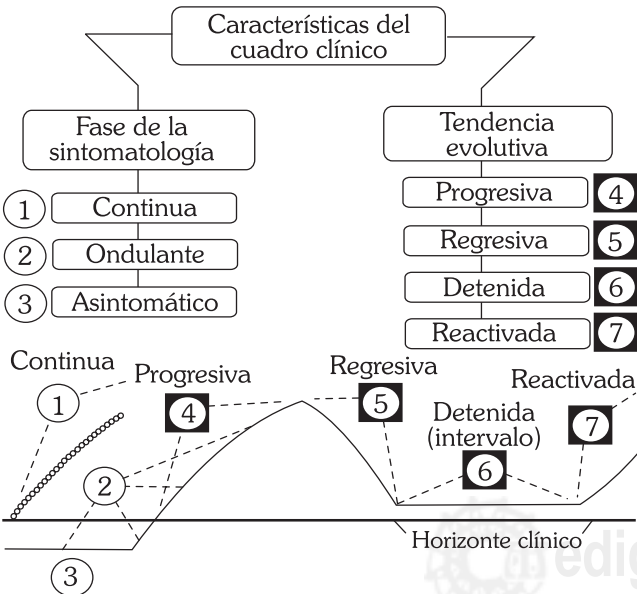


Figura 10. La historia clínica natural de la tuberculosis pulmonar en los diferentes estados de su evolución que, puede ser progresiva, regresiva, detenida (latente), de reactivación endógena o exógena.



Figura 11. Niña de 11 años con prueba de Mantoux positiva (10 mm a las 72 horas) presentaba un pequeño infiltrado neumónico derecho y adenitis hiliar ipsilateral. (Observación del Dr. Alfredo Toledo, Pabellón de Pediatría del Sanatorio para Tuberculosos de Huipulco, México).

tral, el abdomen y el pericardio, aunque pudiera ser atacado cualquier órgano^{32,33} (Figuras 15 y 16).

FARMACOTERAPIA ANTIFÍMICA

El tratamiento exitoso de la tuberculosis implica interacción compleja entre los servicios médicos de atención primaria y de especialidades diversas con los encargados de la salud pública. La Norma Oficial Mexicana vigente requiere que, todos los casos de tuberculosis sean notificados a las autoridades sanitarias, y este proceso obligatorio, pone en marcha otras actividades destinadas a proteger al enfermo y a garantizar la preservación de la salud de la población (NOM-006-SSA 2-1993-Modificada octubre-2000).

Aun cuando el paciente reciba su tratamiento en consultorio o clínica privada, el resultado deberá ser monitorizado por personal de salud pública, de este modo, se asegurará el cumplimiento y la adherencia del paciente, se prevendrá la aparición de mutantes drogorresistentes, al coordinarse la evaluación y seguimiento de los contactos, monitorear los patrones de resistencia a los medicamentos, educar al paciente e identificar la existencia de brotes epidémicos¹.

Lo importante es tener enfermeras en salud pública y trabajadoras sociales “en campo” motivadas y mejor dispuestas a trabajar con los enfermos tuberculosos, frecuen-

temente pobres y desempleados, hacerles el seguimiento hasta la curación, esto implica asignar recursos y presupuesto suficiente para este importante programa de la mayor trascendencia social³³.

LOS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS

El tratamiento acortado y estrictamente supervisado (TAES) incluye cuatro fármacos: isoniácida (H), rifam-



Figura 13. Paciente de 30 años, de oficio maestro de primaria, alcohólico crónico, presentó una imagen cavitaria y lesiones nodulares del pulmón derecho. La baciloscopia fue repetidamente positiva (véase las figuras 1 y 2 de este mismo enfermo).

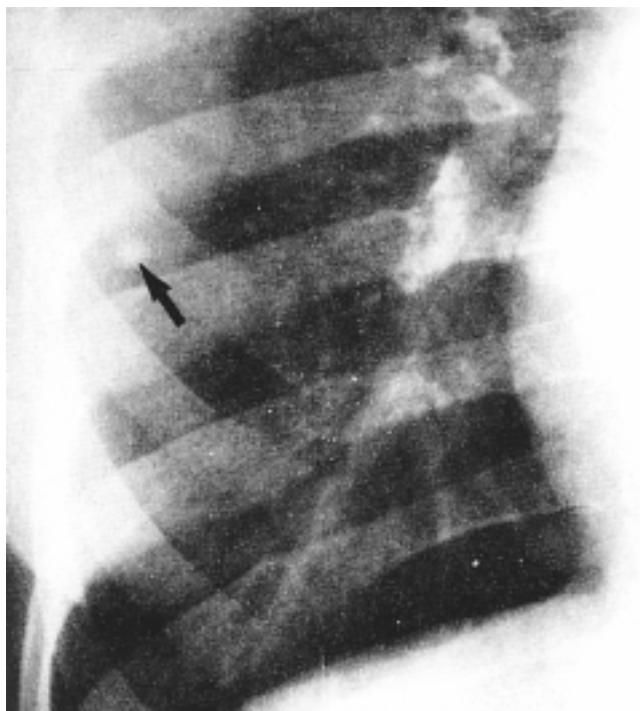


Figura 12. Misma niña de la figura 11 que, seis años más tarde tuvo un foco residual pulmonar calcificado. Esta paciente fue tratada exitosamente con isoniácida por nueve meses. (Observación del Dr. Alfredo Toledo, Pabellón de Pediatría del Sanatorio para Tuberculosos de Huipulco, México).

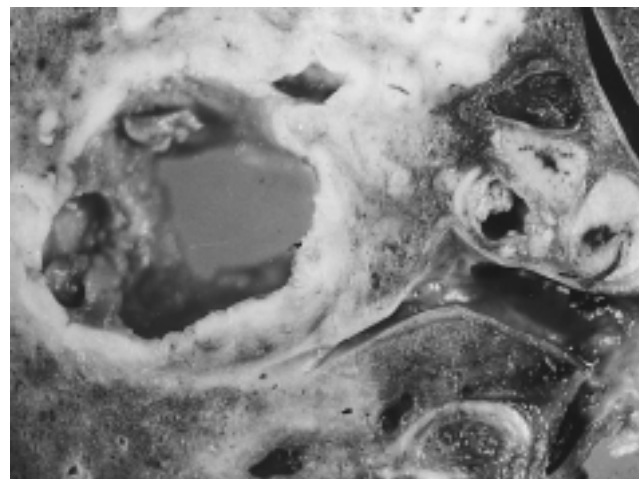


Figura 14. Mismo paciente de la figura 13 quien abandonó el tratamiento antifímico en dos ocasiones. En la necropsia se demostró la presencia de una caverna ulcerada. En el cultivo se aisló una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a la isoniácida y rifampicina. (Observación del Dr. Carrada-Bravo y del Dr. Horacio Rubio Palacios del Sanatorio para Tuberculosis de Huipulco, México).

picina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E), está indicada en pacientes tuberculosos que nunca recibieron tratamiento antifímico previamente, o en quien lo hubiese reanudado después de un primer abandono terapéutico. La Tabla I incluye los fármacos primarios y la clave del sector de salud, la presentación farmacéutica, la dosis o toma diaria y/o intermitente (tres veces por semana) y, las reacciones adversas más frecuentes. Este esquema se administra durante 25 semanas, poco más de seis meses, hasta completar 105 tomas en total.

Se acostumbra dividir el tratamiento en dos fases: A) *Intensiva*, busca reducir la carga bacteriana al aplicarse 60 tomas, de lunes a sábado, conjuntando cuatro fármacos HRZE, B) *Fase de sostén*, se administran sólo dos fármacos bactericidas H y R, tres veces por semana, 45 tomas en total.

En México pueden administrarse los fármacos *separados*, cuando el enfermo pese menos de 50kg. El sector salud dispone también de combinaciones *fijas* de tres fármacos:



Figura 15. Mujer de 39 años con tuberculosis renal y calcificación del riñón derecho (flechas). El *Mycobacterium tuberculosis* se aisló en el cultivo de la orina. (Observación del Dr. Carrada-Bravo y del profesor Fernando Rébora del Sanatorio para Tuberculosis de Huipulco, México).

a) Grageas de R 150mg, H 75mg, y Z 400mg, clave 2414, y b) Cápsulas conteniendo dos medicamentos, H 200mg y R 150mg, clave 2415. La Tabla II resume el esquema básico del TAES en las dos fases señaladas.

En los niños el tratamiento indicado se mide siempre en mg/kg de peso corporal, pero el *etambutol* no debe usarse en los menores de ocho años, este fármaco ocasiona neuritis óptica y la primera manifestación es la visión borrosa, dato no valorable en los niños pequeños. Este medicamento se absorbe bien, se difunde a todo el cuerpo y se excreta en la orina. Cuando se administra a razón de 15 mg/kg/día sólo es bacteriostático y su papel terapéutico es prevenir el surgimiento de microorganismos resistentes. La dosis bactericida 25 mg/kg/día suele producir neuritis retrobulbar reversible. Los pacientes tratados deben ser sometidos a exámenes mensuales de agudeza visual, campo visual y discriminación de los colores rojo-verde y, la cooperación plena del paciente es necesaria para realizar bien estas pruebas.

La *isoniacida* fármaco micobactericida se absorbe rápidamente por el intestino y penetra bien en los líquidos corporales incluido el cefalorraquídeo (LCR), se metaboliza en el hígado y se excreta principalmente a través del riñón. Es un medicamento bien tolerado por los niños, la incidencia de hepatitis, neuritis periférica, exantema cutáneo y las convulsiones causadas por la inhibición del metabolismo de la piridoxina (vitamina B6) son raras en niños eutróficos; en consecuencia, la piridoxina se recomienda sólo en infantes malnutridos y en las embarazadas. La *isoniacida* incrementa los niveles de la fenitoína y suele interactuar con el disulfiran.

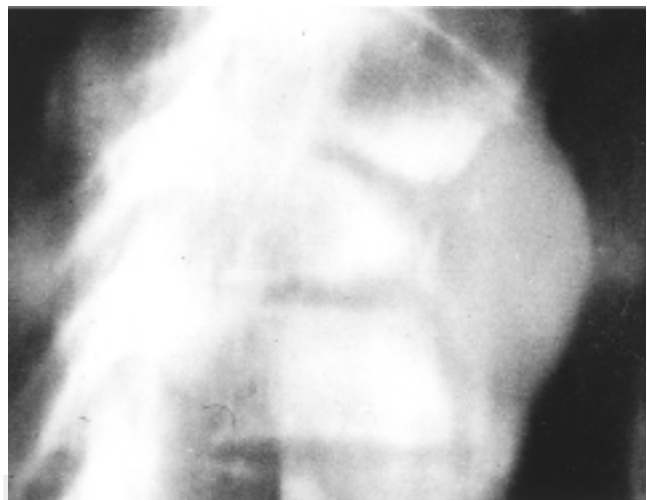


Figura 16. Mujer de 25 años, tuberculosa. Esta señora era laboratorista y se infectó al manejar con descuido cepas de *Mycobacterium tuberculosis*. El diagnóstico se confirmó por cultivo de la biopsia de hueso (caso del Dr. J. Ramírez-Gama del Instituto Nacional de Neumología de México).

Tabla I. Tratamiento antituberculoso primario acortado. Los fármacos de elección .

Fármacos	Clave	Presentación	Dosis diaria			Dosis intermitentes *		Reacciones adversas
			Niños mg/kg peso	Adultos mg/kg peso	Dosis máxima/día	Niños mg/kg	Adultos dosis total máxima	
Isoniacida (H)	2404	Comp. 100mg	10–15mg	5–10mg	300mg	15–20mg	600–800mg	Neuropatía periférica Hepatitis
Rifampicina (R)	2409	Caps. 300mg	15mg	10mg	600mg	15–20mg	600mg	Hepatitis
	2410	Jarabe 100mg X 5mL						Hipersensibilidad Interacciones medicamentosas
Pirazinamida (Z) ‡	2413	comp. 500mg	25–30mg	20–30mg	1.5–2g	50mg	2.5g	Gota Hepatitis
Estreptomicina (S) §	2403	Fco. Amp. 1g	20–30mg	15mg	1g	18mg	1g	Vértigo Hipoacusia Dermatosis
Etambutol (E) ^{II}	2405	Comp. 400mg	20–30mg	15–25mg	1200mg	50mg	2400mg	Alteración de la visión

* Tres veces por semana según la tabla de referencia

‡ Enfermos con menos de 50kg de peso y mayores de 50 años, mitad de la dosis

§ No usar en el embarazo

^{II} No usarlo en niños y niñas menores de 8 añosFuente: Secretaría de Salud. *Norma Oficial Mexicana modificada*, 2002.**Tabla II. Tratamiento primario acortado estrictamente supervisado.**

<i>Fase intensiva</i>	Diario, de lunes a sábado, hasta completar 60 dosis. Administración en una toma diaria		
Fármacos	Separados * (Dosis)		Combinación fija clave 2414
			Presentación 4 grageas de:
Rifampicina	600mg		150mg
Isoniacida	300mg		75mg
Pirazinamida	1,500mg a 2,000mg		400mg
			Clave 2405 (presentación)
			3 tabletas de:
Etambutol [‡]	1,200mg		400mg
<i>Fase de sostén</i>	Intermitente, tres 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	800mg		200mg
Rifampicina	600mg		150mg

* En personas que poseen menos de 50kg las dosis serán por kilogramo de peso y con fármacos en presentación separada.

‡ Usar sólo en mayores de 8 años, puede ser reemplazado por estreptomicina.

Fuente: Secretaría de Salud. *Norma Oficial Mexicana modificada*, 2002.

La *rifampicina* también bactericida, se metaboliza en el hígado y suele afectar la farmacocinética de los anticonceptivos orales y de otros medicamentos al modificarse la concentración sérica. Este fármaco se excreta por la bilis, la orina, el sudor, y las lágrimas dándole color rojo-naranja. Rara vez produce náuseas, vómito, hepatitis con aumento transitorio de la enzima alanina aminotransferasa y la aspartato aminotransferasa, fiebre, anemia y trombocitopenia. Reduce los niveles sanguíneos de la metadona, warfarina, teofilina, dapsona, ceto-

conazol, inhibidores de la proteasa y la transcriptasa inversa. Las cepas de *M. tuberculosis* con resistencia primaria a la R, aisladas en México, son por fortuna infrecuentes. Hay una presentación farmacéutica de R en jarabe-suspensión para lactantes y de sabor agradable.

La *pirazinamida* es bactericida, alcanza niveles terapéuticos en el LCR, se detecta en el citosol de los macrófagos y se metaboliza en el hígado, en dosis de 30 mg/kg/día o menos rara vez es hepatotóxica, produce hiperuricemia, artralgias, exantema, pero los niños la toleran bien.

Tabla III. Los medicamentos antituberculosos de segunda línea.

Fármaco	Diaria dosificación	Efectos adversos
Capreomicina I.M. o I.V.	Niño: 15-30mg/kg Adulto: 15mg/kg	Efectos dañinos sobre el sistema auditivo vestibular y renal, hipokalemia, eosinofilia, hipomagnesemia.
Ciprofloxacina oral o I.V.	Adulto: 750-1500mg	Cólico abdominal, trastornos gastrointestinales, insomnio, cefalea, fotosensibilidad, interacción con warfarina y teofilina. La absorción intestinal es muy variable.
Clofazimina oral	Niño: 50-200mg Adulto: 100-300mg	Síntomas gastrointestinales que pueden simular apendicitis, pigmentación café-naranja de la piel y trastornos visuales. Su efectividad no está comprobada en ensayos clínicos controlados.
Cicloserina oral	Niño: 15-20mg/kg Adulto: 500-1000mg En dosis divididas	Psicosis, convulsiones, cefaleas, depresión y otros efectos sobre el estado mental que puede ser contrarrestado con la piridoxina (vit B6) 250mg diarios. Conviene iniciarla a dosis bajas.
Etionamida oral	Niño: 15-20mg/kg Adulto: 500-1000mg En dosis divididas	Trastornos gastrointestinales, hepatotoxicidad, hipotiroidismo, sabor metálico. La tolerancia puede mejorarse con antiácidos y antieméticos. Se aconseja iniciar con una dosis de 250mg diarios, incrementando la dosificación paulatinamente para reducir los efectos neuropsíquicos indeseables.
Kanamicina y amikacina	Niño: 15-30mg/kg Adulto: 15mg/kg	Mismos efectos que la capreomicina. Debe practicarse audiometría y medición de los electrolitos séricos.
Ofloxacina oral, I.V.	Adulto: 600-800mg	Absorción intestinal variable, es conveniente medir los niveles séricos. Los antiácidos y el sucralfato reducen la absorción. No se usa en pediatría.
Levofloxacina oral I.V.	Adulto: 500-1000mg	Efectos similares a la ofloxacina. No se usa en pediatría.
Ácido aminosalicílico oral	Niño: 150mg/kg Adulto: 4g c/12h	Trastornos digestivos, hipersensibilidad, efectos hepatotóxicos, hipotiroidismo, disminuye los niveles de digoxina, incrementa el nivel de fenitoína y difenhidramina. Puede causar anemia hemolítica en personas con deficiencia de glucosa fosfato deshidrogenada (GGPD).
Rifabutina oral	Niño: 10-20mg/kg Adulto: 5mg/kg (máximo de 300mg)	Exantema, hepatitis, neutropenia y trombocitopenia. Reduce los niveles sanguíneos de los inhibidores de proteasas y de la transcriptasa inversa, dapsona, cetoconazol, anticonceptivos. A dosis altas puede producir uveítis.
Rifapentina oral	Adulto: 600mg Una o dos veces a la semana	Náusea, vómito, mareo, hiperuricemia, alteraciones hepáticas. Su vida media es cuatro veces mayor que la rifampicina. Produce color rojo en la orina.

Fuente: Carrada-Bravo T. *Farmacoterapia antifimica y efectos indeseables*, 2002.

La *estreptomycin* (S) es un aminoglucósido potencialmente ototóxico y, puede causar daño irreversible de aparato coclear, hipokalemia e hipomagnesemia, por esta razón, en las personas mayores de 50kg se recomienda usar la mitad de la dosis del adulto, es decir, 0.5g diarios, este producto no debe administrarse en las embarazadas. Este antibiótico bactericida se excreta por los riñones, el medicamento puede sustituir al etambutol, pero se prescribe sólo durante cuatro a ocho semanas y por no más de 12 semanas, la incidencia del daño vestibular auditivo se ha correlacionado con la dosis total administrada. Cuando no se dispone de estreptomycin, puede usarse como alternativas la kanamicina, la capreomicina y la amikacina.

En los enfermos de SIDA, la rifampicina puede sustituirse por la rifabutin para minimizar la interacción con los inhibidores de la proteasa y de la transcriptasa inversa, usados para tratar los casos de VIH-positivos.

La segunda línea antibacteriana (Tabla III), ha demostrado ser menos efectiva, más tóxica y costosa al compararla con los de la primera elección, o bien, no han sido cabalmente investigados en ensayos clínicos controlados. Ninguno de estos fármacos es equivalente a los de primera línea, sólo deberán ser usados en pacientes infectados por cepas de micobacterias resistentes³⁴⁻³⁷.

LOS FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

El reto mayor de tratar la tuberculosis multiresistente (TB-MR) es asegurar la observancia, reducir la toxicidad de los fármacos usados y garantizar un nivel sérico-terapéutico eficaz. Algunos ejemplos servirán para aclarar estos conceptos: en los pacientes infectados con VIH, la mayoría suelen ser tratados exitosamente con el TAES de cuatro fármacos, porque los medicamentos son bien absorbidos a nivel intestinal y hay gran diferencia entre la concentración sérica del medicamento (cs max) y la concentración inhibitoria mínima (CIM) necesaria para la actividad efectiva contra la bacteria, pero en los pacientes con diarrea crónica afectados por *Cryptosporidium*, *citomegalovirus*, *M. avium* y otros agentes enteropatógenos, se pierde la capacidad intestinal para absorber estos fármacos conforme avanza la destrucción del epitelio entérico, la consecuencia es: a pesar de observar el esquema de tratamiento indicado, el enfermo presenta un nivel sérico-terapéutico subóptimo, por tanto, la malabsorción conlleva el riesgo de fracaso y mayor diseminación de las cepas multiresistentes. Una estrategia válida es tomar una o varias muestras de suero y titular el medicamento, de este modo, se investiga la farmacocinética. Otra estrategia es incrementar gradualmente la dosis oral del ácido -paraminosalicílico (PAS), la cicloserina y la etionamida y/o administrar por vía endovenosa la capreomicina, estreptomycin, isoniácida y/o rifampicina, cuando así se requiera.

Las *fluoroquinolonas*, (ciprofloxacina, levofloxacina y ofloxacina), poseen un grado notable de acción contra *M. tuberculosis*, pero son productos costosos y su uso no ha

sido aprobado por la Agencia de Alimentos y Drogas (FDA) de los Estados Unidos. La prescripción médica de fluoroquinonas no está aprobada en menores de 18 años. El ácido *paraaminosalicílico* fue usado muchos años en México y suele producir gastritis e hipotiroidismo; la *cicloserina* puede generar convulsiones, cuadros psicóticos, depresión y exantema. La *clofazimina* se ha usado para el tratamiento de la lepra y puede causar un cambio de coloración en la piel café-anaranjado con síntomas semejantes a los de la apendicitis, trastornos visuales, pero la eficacia contra la tuberculosis no ha sido bien demostrada. En la Tabla III se enlistan los fármacos de "segunda línea", en general son caros, menos potentes y se tiene poca experiencia del uso clínico, por ello, conviene sean aplicados por un especialista en tuberculosis competente y bien actualizado, pero además el médico familiar requiere conocer, no recetar, estos medicamentos dado que la TB-MR no es un problema raro.

En México los neumólogos tienen larga experiencia con el uso del PAS, rifampicina, etionamida, cicloserina y etambutol, fármacos que fueron investigados cuidadosamente en el viejo Sanatorio para Tuberculosis de Huipulco, en esta importante labor participaron los profesores mexicanos Don Miguel Jiménez, Fernando Rébora-Gutiérrez e Ismael Cosío-Villegas, junto con los expertos bacteriólogos del Instituto Pasteur de París, Francia, principalmente George Canetti, Noel Riest y Françoise Grumbach (Memoria Científica y Profesional del Maestro Dr. Don Miguel Jiménez, 1975).

Dado que algunos fármacos antituberculosos producen efectos tóxicos, deben adoptarse precauciones y advertencias en el envase y, ciertamente no se debe permitir su uso indiscriminado. La experiencia mexicana, muy fecunda de la lucha antipalúdica demostró que los fármacos de uso en los programas de control deben tener empleo *restringido*; sólo en aquellos pacientes confirmados por baciloscopia, y/o cultivo. Hay mucho espacio a futuro para la mejora, vigilancia continua e investigación clínica de la terapia antifúngica de "segunda línea"³⁵⁻³⁷.

En síntesis:

- El diagnóstico de tuberculosis debe comprobarse bacteriológicamente antes de iniciar el tratamiento, idealmente por cultivo (Figuras 1 y 2).
- La terapia consta de dos fases: período intensivo de ataque y de mantenimiento
- En el período inicial debe usarse cuando menos tres fármacos bactericidas
- Cuando haya habido abandono del tratamiento previo, es indispensable realizar el estudio de las resistencias con la cepa cultivada en el laboratorio
- Cada fármaco se administrará estrictamente supervisado por el personal de salud pública, a dosis terapéuticas útiles, sin disminuir nunca la dosis indicada
- El ingreso hospitalario se reservará para los casos con: 1) hemoptisis, 2) enfermedad diseminada grave con

- SIDA, 3) insuficiencia cardiorrespiratoria y otras enfermedades asociadas con descompensación²⁹
- g. La única medida válida de la efectividad terapéutica es el estudio bacteriológico de calidad
 - h. El apoyo psicológico, la educación del paciente y la insistencia en el cumplimiento estricto de las normas terapéuticas, son factores decisivos en la curación del enfermo y la protección de la población.

A nivel mundial, se ha confirmado repetidamente que el tratamiento autoadministrado conduce a fracasos y drogoresistencia y, la no-adherencia no tuvo relación significativa con el nivel educativo, el grupo étnico, el ingreso y otras variables socioculturales³⁶⁻³⁸.

Los expertos recomiendan la TAES bajo la responsabilidad de un agente de salud capacitado, aplicando incentivos tales como cupones de alimentos, comidas, vales de leche, cuidado de los niños, boletos de transporte, expansión del horario de atención del enfermo en la clínica y la contratación de personal que conozca la cultura y las lenguas indígenas regionales, lo importante es *garantizar* el seguimiento y el apego del enfermo al tratamiento.

En México el TAES ha arrojado una tasa de curación del 87.3% y abandono del 4.6%, contra el tratamiento no-



Figura 17. Paciente de 33 años, campesino de Oaxaca, y analfabeto, en el catastro torácico presentó lesiones fibrosas basales, era asintomático y la prueba de tuberculina se hizo positiva cuando trabajaba en un hospital para tuberculosos. Rechazó el tratamiento con isoniacida.



Figura 18. Mismo paciente de la figura 17, visto dos años más tarde, con tuberculosis fibronodular activa muy extensa, fiebre e insuficiencia respiratoria grave. En el cultivo se demostró la presencia del *Mycobacterium tuberculosis*. (Observación del Dr. Frumencio Medina-Morales, Sanatorio para Tuberculosos de Huipulco, México).

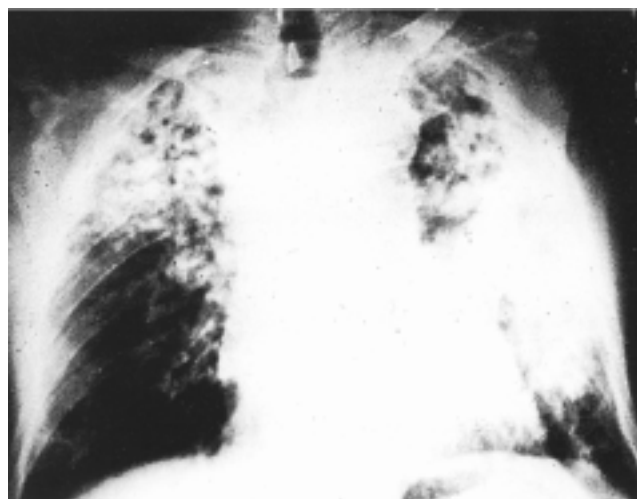


Figura 19. Enfermo de 45 años con diabetes mellitus tipo 2 descontrolada, quien presentó tos, expectoración purulenta y hemoptisis. En el frotis y el cultivo se confirmó la presencia del *Mycobacterium tuberculosis* resistente a isoniacida y etambutol. Los enfermos diabéticos descontrolados tienen mayor riesgo de reactivación endógena.

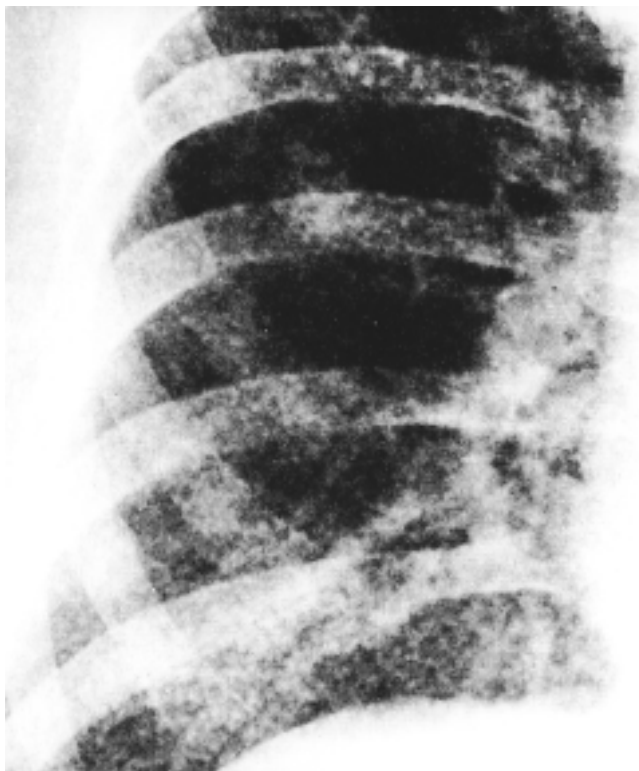


Figura 20. Paciente de 26 años, carpintero, presentó un síndrome de desgaste con pérdida de 10kg en dos meses, fiebre persistente y ataque rápido al estado general. Se demostró la presencia del VIH en la prueba de ELISA y de *Western-blot* positivas en el suero del paciente. En la placa de tórax se ven lesiones miliares bilaterales. (Observación del Dr. Carrada-Bravo en Irapuato, Guanajuato).

supervisado con 76.5 y 11.2% respectivamente¹ y en el estudio de Baja California, México, se demostró la necesidad de tener apoyo de laboratorios capaces de realizar baciloscopias, cultivo y pruebas de sensibilidad a los antifímicos¹⁰. El valor del TAESLA (con apoyo de laboratorio) se refuerza con la revisión exhaustiva de 27 estudios de adherencia terapéutica en tuberculosis pulmonar, habiéndose demostrado que la tasa de adherencia es directamente proporcional a la intensidad de la supervisión *estricta* de la terapia³⁹.

Actualmente se investiga el uso de la rifapentina, producto de acción prolongada derivado de la rifampicina, una vez por semana, en la fase de mantenimiento como medio de incrementar la adherencia⁴⁰. Sin tener laboratorios para cultivo y, sin supervisión terapéutica estricta sólo habrá fracasos, mala calidad y desprestigio del sistema nacional de salud.

Dado que el tratamiento es diferente en los enfermos drogoresistentes, en México se debe hacer un máximo esfuerzo para obtener una muestra del esputo para cultivo y prueba de susceptibilidad al iniciar cualquier tratamiento



Figura 21. Mismo paciente masculino de la figura 20, con antecedentes de sexualidad promiscua, lesiones labiales y bucales tuberculosas que, coexistían con el SIDA. El diagnóstico se confirmó en la biopsia y en el cultivo de las lesiones orales (Observación del Dr. Carrada-Bravo).

antituberculoso, además de medirse las enzimas hepáticas, bilirrubinas, creatinina, biometría hemática completa, cuenta de plaquetas y, cuando se añade la Z debe cuantificarse los niveles de ácido úrico. El tratamiento indicado deberá quedar asentado en el expediente clínico y en las tarjetas de control. Es importante anotar los síntomas y monitorear los efectos adversos con periodicidad mensual, sin registros confiables no habrá calidad, ni la posibilidad de realizar estudios de investigación tan necesarios en nuestro medio.

Siempre que sea posible debe indicarse una placa posteroanterior de tórax, que servirá para visualizar las lesiones y la extensión del daño broncopulmonar, repitiéndola a los tres meses del tratamiento (Figuras 17 y 18).

La evolución del cortejo sintomático es muy variable en respuesta al tratamiento⁴¹, por tanto, el único indicador válido es la conversión del esputo bacteriológicamente positivo a negativo. Más del 85% de quienes reciben H-R negativizan el esputo en dos meses después de haber iniciado la terapia, y cuando el cultivo permanece positivo después de tres meses, debe pensarse en la no-adherencia, malabsorción intestinal de los medicamentos, drogoresistencia y/o combinación de estos factores. El apego terapéutico puede verificarse al contar las tabletas semanalmente, midiendo el ácido úrico en quienes toman Z y vigilando la decoloración de la orina en los tratados con R. La medición de medicamentos en la sangre no se monitorea de rutina, pero pudiera ser recomendable ante



Figura 22. Niño pequeño con espondilitis tuberculosa o mal de Pott.

un resultado inefectivo, particularmente en los enfermos con SIDA, para verificar la curación debe cultivarse una muestra del esputo. Es necesario hacer resaltar que: el apoyo del laboratorio de bacteriología no es un lujo, sino una herramienta de calidad que disminuye los errores terapéuticos, permite hacer un seguimiento confiable del proceso con beneficio máximo al paciente y a la población (Figura 19).

TRATAMIENTO DE CASOS ESPECIALES

a. Pacientes infectados con VIH. Cuando el enfermo se adhiere al tratamiento estándar no hay un riesgo mayor de fracaso o recaída y se aconseja aplicar el método TAES, pero la terapia puede prolongarse cuando la respuesta clínica es subóptima o lenta^{37,42}. La administración de los inhibidores de proteasa y de la transcriptasa inversa ha complicado el tratamiento de la tuberculosis, porque la interacción medicamentosa puede producir niveles subterapéuticos de los agentes antirretrovirales y efectos tóxicos de la R. El rifabutin tiene menos interacción con

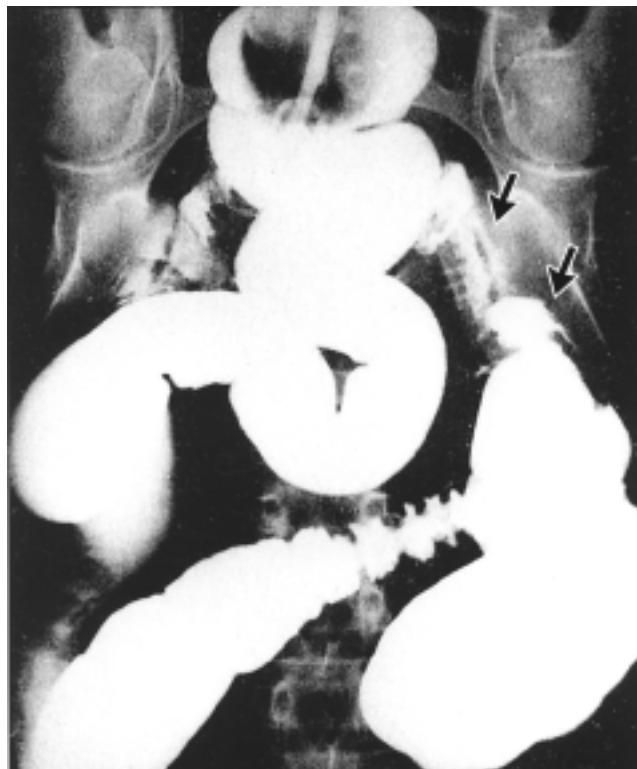


Figura 23. Mujer campesina de 23 años, de Cuernavaca, Guanajuato que acostumbraba tomar leche de vaca cruda, se diagnosticó tuberculosis ileocecal (flecha) en la biopsia intestinal y de los ganglios abdominales se aisló *Mycobacterium bovis*. (Observación del Dr. Carrada-Bravo).



Figura 24. Joven de 14 años con lesiones pulmonares lineales y micronodulares, del lóbulo superior derecho. En el lavado bronquial se aisló una cepa de *Mycobacterium tuberculosis*. El niño fue tratado exitosamente con isoniacida durante nueve meses. (Observación Dr. Carrada-Bravo y del Profesor Fernando Katz, Sanatorio para Tuberculosos de Huipulco, México).

esos fármacos, pero no se le debe usar junto con la delavirdina o el ritonavir³⁷ (Figuras 20 y 21).

b. Tuberculosis extrapulmonar. El tratamiento estándar acortado es adecuado y suficiente; existen pocos ensayos clínicos controlados que parecerían indicar la necesidad de prolongar la terapia hasta por 12 meses en niños con meningitis y tuberculosis miliar, pero este punto merecerá ser ampliado a futuro³⁶ (Figuras 22 y 23).

c. Tuberculosis con resistencia a los fármacos. Este diagnóstico puede anticiparse en quienes tengan antecedentes de haber abandonado el tratamiento, pero la única manera de corroborarlo es sobre la base de los resultados del cultivo y las pruebas de drogasensibilidad. La resistencia a la H deberá tratarse con R-Z-E por seis meses. En las cepas resistentes sólo a R puede administrarse la H + E por 18 meses o bien, H, Z y S por nueve meses⁴³. Los casos resistentes a R y H (tb-multirresistente) deben ser manejados bajo el cuidado de un neumólogo o infectólogo expertos en la prescripción de los medicamentos de segunda línea⁴⁴.

MANEJO DE LA INFECCIÓN PRIMARIA LATENTE

En los textos clásicos se menciona la “quimioprofilaxis” de la infección latente, hoy prefiérese hablar del “tratamiento integral de la infección tuberculosa latente”, este nombre implica un cambio del paradigma terapéutico tradicional^{45,46}.

La prueba de tuberculina intradérmica de Mantoux debe aplicarse principalmente a los grupos de riesgo alto, pero con el propósito firme de que los reactores positivos sean registrados y se les aplique un tratamiento de eliminación total, en esta categoría inclúyanse los pacientes VIH positivos, las personas y niños sin hogar, el personal de salud⁴⁷, los presos en reclusorios, los ancianos de los asilos, y los niños que conviven estrechamente con pacientes tuberculosos (Figuras 24 y 25).

La evidencia epidemiológica universal indica que las personas con riesgo mayor de tener una evolución de infección latente a enfermedad progresiva son de dos categorías principales: sujetos inmunodeficientes y los niños expuestos recientemente a la infección tuberculosa particularmente lactantes y los infantes malnutridos (Figura 26). Adviértase que los coinfectados con *M. tuberculosis* y VIH tienen una tasa de reactivación endógena anual elevadísima de 3.5 a 16.2%. El riesgo relativo (RR) en comparación con la población general mayor de 1.0 es indicativo de vigilancia epidemiológica estrecha y de atención por parte de los médicos familiares como sigue: diabéticos descontrolados (RR)^{2,4}, insuficiencia renal crónica y diálisis peritoneal (RR)¹⁰⁻²⁵, cáncer de la cabeza y del cuello (RR)¹⁶, trasplante de órganos (RR)²⁰⁻⁷⁴ y quienes usan drogas intravenosas particularmente la heroína son de altísimo riesgo. En el área laboral merecen particular cuidado los mineros expuestos al peligro de silicosis con imágenes radiográficas indicativas de progresión activa, las personas más pobres y hacinadas quienes viven en regio-

nes de alta marginación, los alcohólicos inveterados, los adultos con malnutrición crónica y bajo peso, principalmente en áreas rurales donde se sabe que la tuberculosis es prevalente, por ejemplo, ciertos grupos indígenas empobrecidos de Chiapas, México,^{16,17,47}. La vigilancia epidemiológica intensiva y los recursos existentes deben ser canalizados con enfoque de riesgo, más prueba tuberculínica y placa de tórax seguida del tratamiento de todos los positivos de alto riesgo.

¿CÓMO INTERPRETAR LA PRUEBA DE MANTOUX?

Aunque este procedimiento no es perfecto, sirve como estándar de oro para diagnosticar la tuberculosis latente, usándose 2UT (0.1mL) del derivado proteínico purifica-

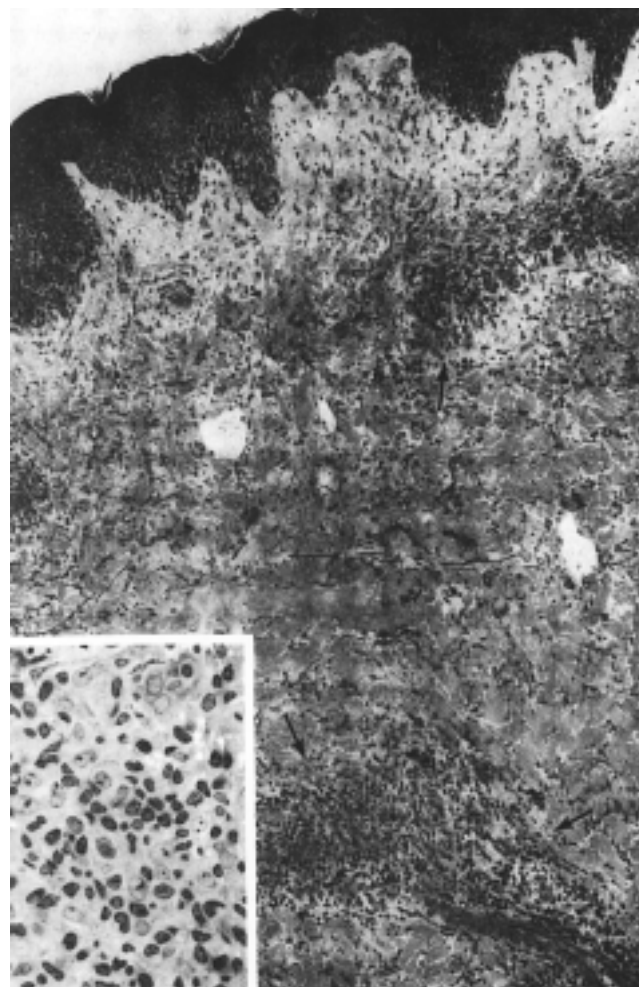


Figura 25. Biopsia cutánea de la prueba de Mantoux con 5U de tuberculina a las 72 horas. Se observa un denso infiltrado inflamatorio de células mononucleares (Observación del Dr. Carrada-Bravo, Departamento de Patología del Sanatorio para Tuberculosos de Huipulco, México).

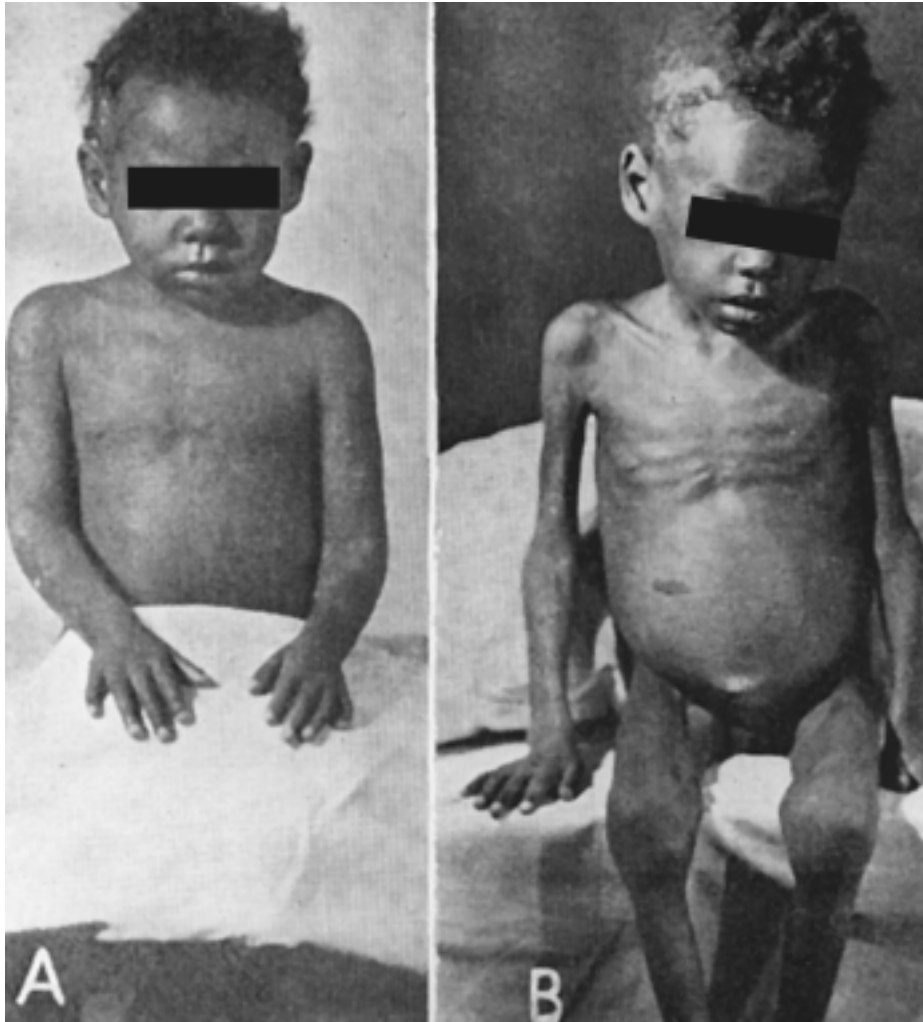


Figura 26. A) Niño de tres años con tuberculosis de primoinfección progresiva y conversión de la prueba de Mantoux (12mm), B) Cinco meses más tarde estaba francamente enfermo y desnutrido, murió tres semanas después con tuberculosis diseminada.

do del lote RT-23 (Copenhague, Dinamarca) o bien, 5UT del derivado PPD-S (Estados Unidos) aplicadas en la cara externa del antebrazo. Para realizar la prueba se utiliza aguja de calibre 27 y bisel corto girado hacia arriba y jeringuilla tipo insulina de plástico desechable, graduada en décimos de mililitro. La inyección debe ser estrictamente intradérmica, si se hace más profunda no podrá realizarse la lectura. No es recomendable usar aplicadores de punción múltiple, pues no permiten dosificar con precisión la cantidad del antígeno aplicado. Se acostumbra medir el diámetro de la induración en mm, no el eritema, a las 48-72h después de la inyección, aunque las reacciones positivas suelen persistir hasta por siete días⁴⁸⁻⁵¹ (Figura 27).

La interpretación correcta de esta prueba servirá al médico para guiar su conducta, el valor más bajo 5mm, se toma en cuenta sólo en personas hipoérgicas tales como los infectados por VIH, o en quienes toman corticosteroides a dosis altas, este valor se considera también positivo en niños con exposición reciente a la infección tuberculosa y en los malnutridos de tercer grado, no pue-

den desarrollar una respuesta inmune celular a plenitud. El punto de corte de 15mm indica un bajo riesgo de tuberculosis y, la media aritmética de la prueba se sitúa en los 10mm. Cualquier persona con prueba tuberculínica inicialmente negativa que en otra prueba subsecuente, realizada en los dos años siguientes, que tenga una lectura de 10mm, deberá interpretarse como infección reciente con alto riesgo de progresión activa.

Los sujetos infectados con *M. tuberculosis* en el pasado distante pueden perder transitoriamente la capacidad de dar una cutirreacción positiva, pero si se les repite la prueba tuberculínica a las dos semanas, se induce una respuesta intensa (efecto de refuerzo) se interpreta no como infección reciente, sino como infección latente de duración prolongada. Es necesario insistir que: aunque se repita la prueba cutánea de tuberculina en las personas no infectadas nunca se produce la induración de la piel, sencillamente porque el sujeto no tiene linfocitos-T específicos de memoria, capaces de reconocer los antígenos del *Mycobacterium*, aunque en la práctica existe cierto grado

de reacción cruzada entre las diversas especies de micobacterias^{52,53}.

Las personas inmunodeficientes coinfectadas con VIH y *M. tuberculosis* tienen alto riesgo de progresar de un foco pulmonar y/o linfonodal latente a la enfermedad activa, por esta razón, es absolutamente necesario tratarles la infección latente y eliminar el peligro de la reactivación endógena (Figuras 28 y 29).

¿CÓMO TRATAR LA INFECCIÓN LATENTE?

Antes de indicar el tratamiento de la tuberculosis latente, el médico debe investigar cuidadosamente los anteceden-

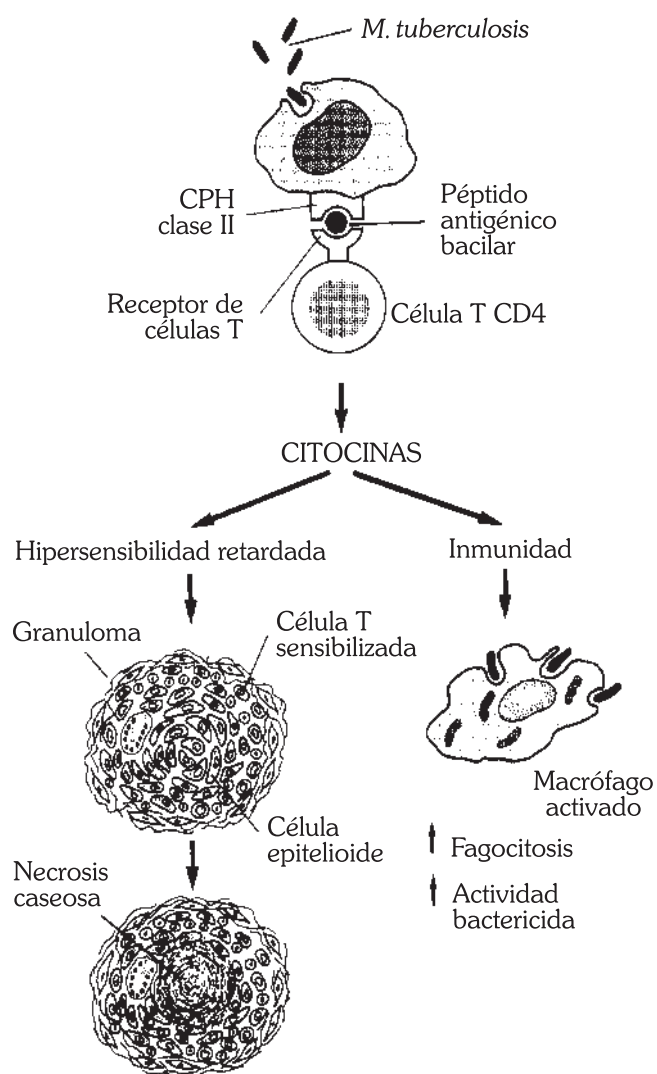


Figura 27. La patogenia de la tuberculosis. Las células dendríticas presentadoras del antígeno (CPH) estimulan los receptores del linfocito T (CD-4) que liberan las citocinas responsables de la inmunidad celular la hipersensibilidad retardada y de la formación de granulomas. Se sabe que los linfocitos Th-1 favorecen la capacidad defensiva del hospedero.

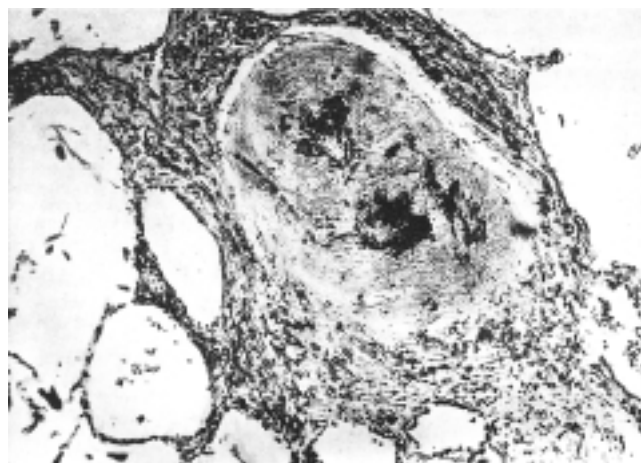


Figura 28. Los granulomas tuberculosos suelen tener en su interior bacilos ácido-resistentes en estado latente, como se demostró en esta microlesión granulomatosa pulmonar. Estos focos fibrocaseosos deben ser tratados con isoniacida para evitar la reactivación tardía.

tes de medicamentos antituberculosos consumidos por el paciente, preguntarle intencionalmente lo referente a pruebas de VIH y registrar aquellos fármacos antirretrovirales que pudieran interactuar con la medicación antifimica. Debe ordenarse una placa de tórax simple reciente y asegurarse de que no haya tuberculosis activa demostrable, pero en caso de duda, hay que consultar con el experto². En la Tabla IV se muestran las opciones de tratamiento recomendadas.

Desde 1950 la H ha sido el recurso fundamental para tratar la infección tuberculosa latente⁵⁴. En una investigación prospectiva diseñada para evaluar la eficiencia de la duración del tratamiento en personas con lesiones pulmonares fibrosas (enfermedad inactiva), la incidencia registrada de reactivación endógena a los cinco años fue menos en quienes fueron tratados por 12 meses (0.36%) que los que la recibieron por seis meses (0.50%) o tres meses (1.13%) es decir, los tiempos cortos no fueron adecuados. En los pacientes que sí tomaron más del 80% de la dosis prescrita, el régimen de seis meses, disminuyó la incidencia de tuberculosis activa en 69%, en comparación con el régimen de 12 meses que redujo la incidencia en 93%, ambos fueron comparados con el régimen de tres meses⁵⁵.

Después de varios ensayos clínicos controlados, hoy se recomienda usar el tratamiento estándar con INH por nueve meses, porque el de 12 meses no dio protección mayor⁵⁶.

El tratamiento estándar con INH es de doce meses, efectivo para los adultos VIH positivos y de seis meses para los VIH-negativos, y en quienes tengan lesiones pulmonares fibrosas residuales y continuará siendo el único esquema aceptable en menores de 18 años⁵⁷.

Se han investigado también las combinaciones medicamentosas, la idea es acortar el tratamiento de la infección latente: el régimen doble R-Z, administrado por dos

meses, ha sido el más estudiado⁵⁸⁻⁶¹, los resultados han sido variables: en un estudio se demostró que esta combinación era semejante a seis meses con isoniácida, aunque en otra investigación se encontró una equivalencia terapéutica al régimen de INH-12 meses en personas HIV-positivas, pero la combinación medicamentosa no fue tan bien tolerada como la isoniácida sola⁶²⁻⁶⁴.

Hay pocas publicaciones sobre monoterapia con rifampicina, en un ensayo clínico pequeño por tres meses, hecho en personas con silicosis seronegativas al VIH, se encontró que la eficacia de este régimen era semejante al de H por seis meses⁶⁵, basado en esa información escueta se ha recomendado un régimen de cuatro meses, en quienes sean intolerantes a H o Z, no hay ninguna publicación que apoye el uso de las fluoroquinolonas como tratamiento de la tuberculosis latente, tampoco hay conocimientos científicos suficientes para indicar el tratamiento de los infectados que se piensa sean resistentes a la R y H, pero con

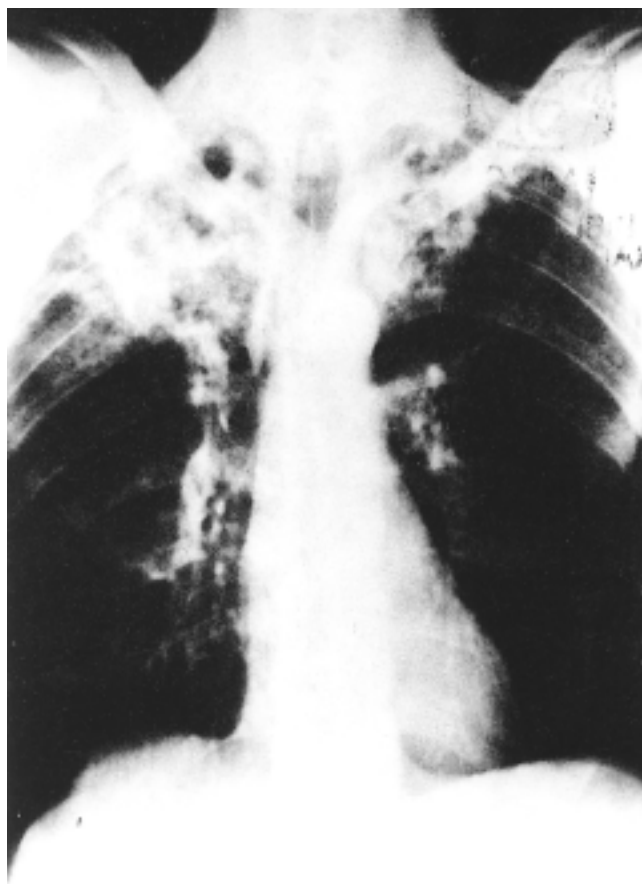


Figura 29. Educadora de 34 años que fue tratada con corticoesteroides durante tres años, a dosis altas, presentó una reactivación de la tuberculosis endógena y causó un brote epidémico en un jardín de niños donde ella trabajaba. (Observación del Profesor Miguel Jiménez, Sanatorio para Tuberculosos de Huipulco, México).

base en el mejor juicio de los expertos se podría usar un esquema de pirazinamida-fluoroquinolona-etambutol⁶⁶.

En cualquier paciente bajo quimioterapia es imperativo revisar y anotar cuidadosamente los síntomas y signos. Independientemente de la edad, las pruebas de laboratorio para monitoreo sérico deben solicitarse sólo en pacientes VIH positivos, mujeres embarazadas, alcohólicos crónicos o con enfermedad hepática de larga duración⁴⁵.

Lo importante es concienciar; si se quiere tener un programa efectivo y de calidad será indispensable:

- Usar los recursos de acuerdo a la mejor información científica disponible (ensayos clínicos controlados), vigilar el cumplimiento terapéutico cabal y hacer un esfuerzo máximo para garantizar el apego del paciente.
- Capacitar al personal de salud pública y a todos los médicos. El mal uso de los medicamentos causa fracasos, incrementa los costos de la atención y genera casos de drogoresistencia múltiples que se propagan a la población general.

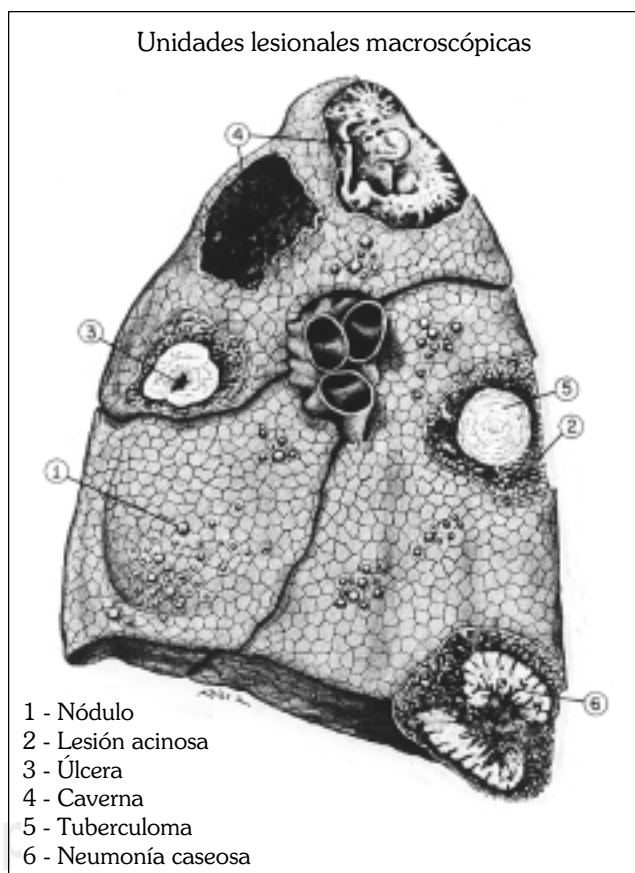


Figura 30. Lesiones macroscópicas más frecuentes en las autopsias de pacientes afectados de tuberculosis pulmonar. (Casuística del Departamento de Patología, Sanatorio para Tuberculosos de Huipulco, México).

Tabla IV. Esquemas de tratamientos recomendados en adultos con tuberculosis latente.

Fármaco	Duración del tratamiento (meses)	Dosificación		Observaciones
		Diaria	2 veces/semana	
Isoniacida	9	5mg/kg (máximo 300mg)	15mg/kg (máximo 900mg)	Es el esquema de elección en los adultos y personas VIH *
Isoniacida*	6	5mg/kg (máximo 300mg)	15mg/kg (máximo 900mg)	Aceptable en adultos VIH negativos es más económico, pero no se recomienda en personas VIH positivas *
Rifampicina ‡ y Pirazinamida	2	10mg/kg (máximo 600mg) 15-20mg/kg (máximo de 2g)	10mg/kg (máximo 600mg) 2.5 g(<50kg), 3.0 (51-74kg) y 3.5 g(>75kg)	Es adecuado en los contactos de pacientes resistentes a la isoniacida. La rifampicina no debe administrarse con inhibidores de la proteasa y/o de la transcriptasa inversa en sujetos VIH positivos. La pirazinamida no se recomienda en las embarazadas‡
Rifampicina sola	4	10mg/kg (máximo 600mg)		Sólo en personas que no puedan tolerar la pirazinamida

* VIH Se refiere al virus de la inmunodeficiencia humana.

‡ Se puede usar esta combinación medicamentosa y bactericida.

Fuente: Carrada-Bravo T. *Farmacoterapia de la tuberculosis latente*, 2002.

LAS MEDIDAS PREVENTIVAS

La prevención oportuna es un insumo básico de la lucha antituberculosa como sigue:

- Búsqueda de casos.** Se efectuará entre quienes tienen tos y expectoración, o en los contactos de pacientes tuberculosos. Esta detección de tosedores debe hacerse en la consulta externa, las fábricas, las oficinas, las escuelas y, en todos los sitios donde se descubra un caso positivo, examinando tres muestras sucesivas de esputo.
- Orientar a través de un programa de educación sanitaria bien planificado.** En esta tarea es vital la participación del sector educativo en todos los niveles, la coparticipación responsable de la televisión, y otros medios masivos de comunicación. La tarea principal es crear conciencia social crítica, promover la participación de los usuarios y educarlos. Conviene elaborar materiales didácticos idóneos, culturalmente aceptables, con mensajes claros y entendibles. La meta es lograr la participación democrática y responsable de los enfermos y de la comunidad.
- Estudio de contactos.** Debe iniciarse inmediatamente después de identificar un enfermo bacteriológicamente, practicándole al contacto un examen clínico y radiológico, aplicar el PPD y en caso de infección latente, proceder a su tratamiento⁶⁷.

VACUNACIÓN CON BCG

La vacuna viva atenuada BCG fue desarrollada por Calmette y Guérin a partir de una cepa de *Mycobacterium bovis* que había sido subcultivada 231 veces, de esta manera, la cepa perdió virulencia y comenzó a ser utilizada en los humanos a partir de 1922. En los ensayos clínicos controlados referentes a su efectividad, se ha demostrado una variabilidad del 0 al 80%, pero sí se acepta que la vacuna puede contribuir a prevenir la reinfección endógena, de este modo, puede romperse la cadena de transmisión, además de que los niños vacunados tienen frecuencia menor de formas meníngeas y miliares^{68,69}.

La Norma Oficial Mexicana indica las disposiciones siguientes⁶⁷:

- La aplicación de la BCG es obligatoria en los recién nacidos y, todo niño que no haya sido vacunado al nacimiento deberá recibir la vacuna antes de cumplir un año de edad, posteriormente hasta los 14 años de edad, cuando se considere necesario.
- La vacuna se administra en la región deltoidea derecha, por vía intradérmica, sola o simultáneamente con otras vacunas, a dosis de 0.1mL de vacuna liofilizada que puede mantenerse durante casi un mes y, en refrigeración durante un año.
- Tiene la BCG pocos efectos secundarios y complicaciones ocasionales: úlceras en el sitio de la inyección, abs-

cesos subcutáneos y cicatrices queloides, *Lupus vulgaris*, linfadenitis abiertas. La BCG está contraindicada en la prematuridad con peso inferior a 2kg, en los pacientes VIH positivos y en aquéllos tratados con corticoesteroides a dosis altas y/o con otros medicamentos inmunosupresores^{67,70}.

La norma vigente modificada señala la indicación de aplicarla en neonatos seropositivos a VIH, asintomáticos. No se recomienda vacunar a los recién nacidos con peso inferior a 2kg o con eccema en el sitio de aplicación ni en personas con inmunodepresión celular. No debe aplicarse en padecimientos febriles graves (38.5 °C). Las personas que hayan recibido transfusiones, esperarán tres meses antes de ser vacunados.

AVANCES RECIENTES

La investigación biomédica ha logrado avances enormes en el entendimiento de la biología molecular y la genética de las micobacterias⁷¹. El secuenciamiento integral del genoma bacteriano, los métodos de genomanipulación mejorados y la gran variedad de técnicas de estudio desarrolladas han permitido visualizar a profundidad los temas de virulencia y latencia bacteriana⁷²⁻⁷⁴, se ha descubierto también el mecanismo preciso de acción de los fármacos y se ha señalado la posibilidad de desarrollar nuevos medicamentos⁷⁵. Al conocerse el genoma humano se podrán identificar aquellos genes que confieran mayor susceptibilidad a la tuberculosis⁷⁶, hay un importante proyecto de mejorar la efectividad de la vacuna antituberculosa y hasta diciembre de 2001, había registradas más de 190 vacunas-candidato, que fueron probadas en modelos animales⁷⁷. Se han dilucidado parcialmente los mecanismos de la respuesta inmune protectora y se tiene la esperanza de que este conocimiento sirva para seleccionar las vacunas más efectivas⁷⁸.

Por medio de sondas moleculares se ha podido afinar la investigación epidemiológica de la tuberculosis⁷⁹, con esta herramienta se demostró que la tuberculosis exógena era la causa principal de la enfermedad recurrente después de la quimioterapia²⁵, se ha propuesto también otra alternativa de la prueba de tuberculina con resultados prometedores⁸⁰. El análisis genómico comparado del BCG y del *M. tuberculosis* ha permitido identificar los genes que finalmente facilitarán la distinción entre infección latente y la inmunidad inducida por la vacuna⁸¹⁻⁸³.

Se conoce un método rápido y confiable para medir la sensibilidad a los medicamentos por el método de ácidos nucleicos⁸⁴, se dispone de la rifapentina de acción prolongada y efecto bactericida⁸⁵ y en algunos centros se han realizado los primeros ensayos con el uso de inmunomoduladores y citoquinas con resultados alentadores⁸⁶, pero se requerirá de nuevos ensayos clínicos controlados, antes de que estos avances se incorporen en la práctica clínica, sin olvidar que la tuberculosis pulmonar es enfermedad muy polimorfa⁸⁷ (Figura 30).

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

En México la tuberculosis pulmonar es un problema de salud pública muy principal, sin embargo, no hay compromiso político manifiesto de los altos directivos, no se destinan los recursos suficientes para combatirla ni se ha tomado la decisión de eliminarla del país, aunque se sabe que el programa antituberculoso es muy costeable. En muchos estados de la República se registraban tasas de morbilidad y de mortalidad muy cercanas, demostrando la existencia del subregistro de casos, en varios estudios se ha confirmado una tasa de abandono del tratamiento inaceptable, factores que propician el incremento y la dispersión de mutantes del *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes a los fármacos antifímicos. En una investigación de 1,637 cepas recibidas por el Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica se probó que el 63.9% mostraban resistencia secundaria (postratamiento) y el 8.2% tenían resistencia primaria, situación que se ha repetido en otros estudios^{1,7,9,10,12,88}.

En Tlaxcala se observó que las enfermedades respiratorias representaban el 4.8% de todos los motivos de consulta en mayores de 14 años y, al hacerse el examen del esputo en los tosedores, la primera baciloscopia arrojó un rendimiento del 70% de eficiencia diagnóstica, pero la segunda y tercera muestra recomendadas en la Norma Nacional, apenas se obtuvieron en 36 y 31% respectivamente a pesar de que el personal sanitario estaba "muy sensibilizado", si en esta etapa temprana de búsqueda de casos se hubiera practicado el cultivo de la primera muestra y la radiografía del tórax, seguramente se hubiera incrementado la detección de casos infectantes y el conocimiento oportuno de cepas drogorresistentes. Esta realidad operativa obliga a pensar que los servicios trabajan sin calidad ni supervisión, más aún porque en Tlaxcala existen facilidades de comunicación y acceso a los centros locales de salud⁸⁹.

Es imperativo ampliar las investigaciones para lograr una mejor aproximación del panorama epidemiológico y de los recursos existentes en los estados y municipios que tienen porcentajes más altos de población rural dispersa y analfabeta, como es el caso de Chiapas, Guerrero, Veracruz, Quintana Roo, Hidalgo y Tabasco. En otras palabras: la tuberculosis pulmonar sigue siendo un problema muy grave, en fase de incremento epidémico amenazador⁹⁰. La norma modificada vigente es buena, pero sería mucho mejor si se gastara más tiempo y recursos en asegurar un cabal cumplimiento. Las tibias acciones realizadas poco han contribuido a contener la feroz epidemia galopante de tuberculosis pulmonar y de SIDA, males que recogen su mayor cosecha de víctimas entre los más pobres y desamparados, que no tienen voz ni participación en las decisiones que se toman "lejos y muy arriba" de donde realmente radica el problema^{10,17,20,28,91-93}.

La evidencia científica disponible ha demostrado que las intervenciones de salud disponibles para combatir la tuberculosis son baratas y muy efectivas, cuando se apli-

can correctamente en la operación. Pero la eliminación de la enfermedad requerirá compromiso político del gobierno y de todos los sectores de la sociedad en la lucha sostenida contra la peste blanca, México tiene mucho que aprender de Perú y Nicaragua, países que con menos recursos han tenido resultados epidemiológicos mejores. En las décadas próximas deberá fortalecerse la infraestructura y el presupuesto de salud pública con propósitos de mejora continua. Los Sistemas Locales de Salud deben tener la capacidad de llevar a cabo el programa integral antituberculoso con medicamentos y recursos de operación suficientes, incluyendo la educación y el adiestramiento "en campo" del personal sanitario, el TAES con apoyo de baciloscopias y cultivos, la meta es lograr la adherencia del enfermo al tratamiento y el objetivo principal es eliminar *M. tuberculosis* de los enfermos y de las personas infectadas y, prevenir vigorosamente la emergencia de cepas bacterianas multirresistentes. La calidad en materia de salud pública exige de una planeación cuidadosa a largo plazo, llevar a cabo las acciones con estándares e indicadores de calidad, verificar y supervisar los efectos y los resultados del programa y evaluar críticamente los procesos, el rendimiento final y la aceptación del programa por parte de los usuarios satisfechos^{94,95}. Reducir los errores y el desperdicio, con máximo beneficio para los usuarios, los prestadores de servicios y el sector salud: tal es el reto de la salud pública del nuevo milenio^{26,39,96-107}.

REFERENCIAS

- Quirzo-Huerta G, Yáñez-Velasco L, Kato-Maeda M, Jaimes-Escobedo ML, Avena-Peralta MA, Santos-Preciado I. TAES. Tratamiento acortado estrictamente supervisado para controlar la tuberculosis. *Enf Infect Microbiol* 1998;18:83-84.
- Small PM, Fujiwara PI. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med* 2001;345:189-200.
- Due C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement global burden of tuberculosis estimated incidence, prevalence and mortality by country. WHO global surveillance and monitoring project. *JAMA* 1999;282:677-686.
- Van Cleeff MR, Chum HJ. The proportion of tuberculosis cases in Tanzania attributable to human immunodeficiency virus. *Int J Epidemiol* 1995;24:637-642.
- De Cock KM, Binkin NJ, Zuber PL, Tapper JW, Castro KG. Research issues involving HIV-associated tuberculosis in resource poor-countries. *JAMA* 1996;276: 1502-1507.
- García-García ML, Valdespino-Gómez JL, García-Sancho MC, Salcedo-Alvarez RA. Epidemiología de la tuberculosis y del VIH/SIDA. Temas de medicina interna de la Asociación de Medicina Interna de México 1995;3:809-819.
- García-García ML, Mayar-Maya ME, Ferreyra-Reyes L, Palacios-Martínez M, Alvarez-García C, Valdespino-Gómez JL. Eficacia y eficiencia del tratamiento antituberculoso en jurisdicciones sanitarias de Morelos, México. *Salud Pública Mex* 1998;40:421-429.
- Manjárez-Morales EM, Serrano-Montes V, Cano-Pérez G, Verdusco-Guerrero E, Escandón-Romero C, Escobedo-de la Peña J. Principales causas de abandono de tratamiento contra la tuberculosis pulmonar. *Gac Méd Méx* 1993; 129:57-61.
- Alvarez-Gordillo GC, Halperin-Frisch D, Blancarte-Melendez L, Vázquez-Castellanos JL. Factores de riesgo para resistencia a drogas antitubercinicas en Chiapas, México. *Salud Pública Méx* 1995 37:408-416.
- Laniado-Laborín R, Cabrales-Vargas N. Tratamiento acortado estrictamente supervisado, estrategia necesaria pero no suficiente para controlar la tuberculosis en Baja California, México. Elevadas tasas de multidrogorresistencia en el estado. *Rev Inst Nal Enf Resp Méx* 2000; 13:23-27.
- Sifuentes-Osornio J, Ponce de León LA, Camacho-Mezquita E, Bobadilla-del Valle M, Infante-Suárez M. Resistencia de Mycobacterium tuberculosis en pacientes mexicanos. Características clínicas y factores de riesgo. *Rev Invest Clin (Méx)* 1995; 47:273-281.
- Olvera-Castillo R, Pérez-González LE. Resistencia secundaria en tuberculosis. *Rev Inst Nal Enf Resp* 1993;6:185-190.
- Secretaría de Salud. Mortalidad en México, 1999. *Salud Pública Méx* 2002;43: 72-73.
- Celis-Salazar A, Nava S. Patología de la pobreza. *Rev Med Hosp Gral (Méx)* 1964;33:371-378.
- Casas-García S. Perfil sociocultural del paciente tuberculoso. *Rev Med IMSS (Méx)* 1996;34:229-232.
- Núñez-Rocha GM, Salinas-Martínez AM, Villareal-Rios E, Garza-Elizondo E, González-Rodríguez F. Riesgo nutricional en pacientes con tuberculosis pulmonar: ¿Cuestión del paciente o de los servicios de salud? *Salud Pública Méx* 2000;42:126-132.
- Bustamante-Montes LP, Bellido-Bárcenas F, Riojas-Rodríguez H, Borja-Aburto VH, Yáñez-Velasco L, Becerra-Posadas F. Características sociodemográficas de personas que murieron por tuberculosis pulmonar en Veracruz, México en 1993. *Salud Pública Méx* 1996 38:323-331.
- Spence DPS, Hotchkiss J, Williams CSD, Davies PDO. Tuberculosis y pobreza. *BMJ (latinoamericana)* 1993;1:365-367.
- Secretaría de Salud. Manual de Procedimientos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis, México: Dirección General de Medicina Preventiva, SSA. 1996.
- United States. Centers for Disease Control and Prevention. Population-based survey for drug-resistance of tuberculosis, México 1997. *MMWR* 1998;47:371-375.
- Tapia R, Ruíz C, Ferreira E. Epidemiología de la tuberculosis en México. En: Sada E, Sifuentes J, editores. *Tuberculosis*. Mc Graw-Hill/Interamericana: México DF, 1995: 761-788.
- Garza-Elizondo ME, Salinas-Martínez AM, Núñez-Rocha GM, Villareal-Rios E. Tuberculosis pulmonar. Dominio cultural sobre el origen y evolución de la enfermedad. *Rev Med IMSS (Méx)* 2001;19:501-507.
- Piessens WF, Nardell EA. The pathogenesis of tuberculosis. In: Reichman LB, Hershfield ES, editors. *Tuberculosis: a comprehensive international approach*. 2ª ed. Rev. Nueva York: Marcel-Dekker, 2000:241-260.
- Small PM, Shafer RW, Hopewell PC. Exogenous reinfection with multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:1137-1144.

25. Van Rie A, Warren R, Richardson M. *Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment*. N Engl J Med 1999;341:1174-1179.
26. Godfrey-Faussett P, Sonnenberg P, Shearer SC. *Tuberculosis control and molecular epidemiology in a South African gold-mining community*. Lancet 2000;356: 1066-1071.
27. American Thoracic Society. *Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1376-1395.
28. Hopewell PC. *Impact of human immunodeficiency virus infection on the epidemiology, clinical featuring, management and control of tuberculosis*. Clin Infect Dis 1992;15:540-547.
29. Lugo-Pérez E, Viramontes-Madrid JL, Cicero-Sabido R, Chay-Esquivel LE, Peña-Valencia MH. *Tuberculosis pulmonar. Problema hospitalario vigente*. Rev Inst Nal Enf Resp Méx 1994;7:131-136.
30. Jones BE, Young SMM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. *Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD 4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection*. Am Rev Respir Dis 1993;148:1292-1297.
31. Moore M, McCray E, Onorato IM. *TB-AIDS versus non-AIDS TB cases, United States 1993-1997 (abstract)*. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 20S.
32. *Tuberculosis in relation to human immunodeficiency syndrome*. In: Iseman MD, editor. *A clinician's guide to tuberculosis*. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000;199-252.
33. Molina-Gamboa JD, Ponce de León S, Sifuentes-Osornio J, Bobadilla-del Valle M, Ruíz-Palacios GM. *Mycobacterium infectum infection in mexican AIDS patients*. J Acquir Immune Def Syndr Hum Retrovir 1995;11:53-58.
34. Aguado GA. *Tratamiento de la tuberculosis. Laboratorio y clínica*. Madrid: Garsi, 1986;115-133.
35. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. *Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis unit, 1946-1986, with relevant subsequent publications*. Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3 Suppl 2: 231S- 279S.
36. Bass JB Jr, Farer JS, Hopewell PC. *Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children*. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1359-1374.
37. Centers for Disease Control. *Prevention and Treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998;47 (RR-20):1-58.
38. Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman I. *Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with one weekly rifapentine and isoniazid*. Lancet 1999;353:1843-1847.
39. Chaulk CP, Kazandjian VA. *Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: consensus statement of the Public Health Tuberculosis Guidelines Panel*. JAMA 1998;279:943-948.
40. Vernon A. *TB treatment study 22 (rifapentine trial): preliminary results in HIV-negative patients (abstract)*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161 Suppl A 252.
41. Barnes PF, Chan LS, Wong SF. *The course of fever during treatment of pulmonary tuberculosis*. Tubercle 1987; 68:255-260.
42. Medical Research Council. *Controlled trial of 6-months and 9-months regimen of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong-Kong the results up to 30 months*. Am Rev Respir Dis 1977;115: 727-735.
43. Bass JB, editor. *Tuberculosis*. Clínica Médica Norteamérica. México: Interamericana Mc Graw-Hill, 1993;6:1277-1472.
44. Fujiwara PI, Simone PM, Munsiff SS. *The treatment of tuberculosis*. In: Reichman LB, Hershfield ES, editors. *Tuberculosis: a comprehensive international approach*. 2a ed. Nueva York: Marcel-Dekker, 2000: 401-446.
45. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. *Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161 Suppl 5:221S- 247S.
46. Center for Disease Control. *Core curriculum in tuberculosis: what the clinician should know*. 4th ed. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2000:2-320.
47. Ostrosky-Zeichner L, Rangel-Fraustro S, García-Romero E, Vázquez A, Ibarra MJ, Ponce de León-Rosales S. *Tuberculosis en trabajadores de la salud: importancia de los programas de vigilancia y control*. Salud Pública Méx 2000; 42:48-52.
48. Alvarez-Gordillo GC, Dorantes-Jiménez JE, Halperin-Frisch CD. *Problemas para el control de la tuberculosis pulmonar en el estado de Chiapas, México*. Rev Inst Nal Enf Resp Méx 1998;11:280-287.
49. Kumate J, Gutiérrez G, Muñoz O, Santos-Preciado JI. *Tuberculosis e infección por micobacterias atípicas*. En: *Manual de infectología clínica*. 16a ed. México DF: Méndez, 2001:121-136.
50. Pérez-Stable EJ, Flaberry D, Schecter G, Slutkin G, Hopewell PC. *Conversion and reversion of tuberculin reactions in nursing home residents*. Am Rev Respir Dis 1988;137:801-804.
51. Sutherland I. *The ten-year incidence of clinical tuberculosis following "conversion" in 2550 individuals aged 14-19 years. TSRU progress report*. La Haya, Países Bajos: KNCV, 1968.
52. Centers for Disease Control and Prevention. *Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk population: recommendations of the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1990;39 (RR 8): 1-7.
53. Menzies RJ. *Tuberculin skin-testing*. In: Reichman LB, Hershfield ES, editors. *Tuberculosis: a comprehensive international approach*. 2a ed rev. Nueva York: Marcel-Dekker, 2000: 279-322.
54. Ferebee SH. *Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis. A general review*. Bibl Tuberc 1970;26:28-106.
55. Unión Internacional contra la Tuberculosis. *Comité de Profilaxis. Efficacy of various durations of isoniazid prevention therapy for tuberculosis five year follow-up in the IUAT-trial*. Bull World Health Organ 1982;60:555-564.
56. Comstock GW. *How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immuno-competent adults?* Int J Tuberc Lung Dis 1999;3:847-850.
57. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. *Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials*. AIDS 1999;13:501-507.
58. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A. *A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected*

- with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997; 337:801-808.
59. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J. *Randomized trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-infection.* *Lancet* 1998;351:786-792.
 60. Snider DE Jr, Caras GJ, Koplan JP. *Preventive therapy with isoniazid: cost-effectiveness of different durations of therapy.* *JAMA* 1986;255:1579-1583.
 61. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P. *Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia.* *AIDS* 1998;12:2447-257.
 62. Gordin FM, Marts JP, Miller C. *A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis.* *N Engl J Med* 1997;337:315-320.
 63. Gordin F, Chaisson RE, Martz JP. *Rifampicin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial.* *JAMA* 2000;283:1445-1450.
 64. Centers for Disease Control and Prevention. *Fatal and severe hepatitis associated with rifampicin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection. New York and Georgia, 2000.* *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:286-291.
 65. British Medical Research Council. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras. *A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis regimens in patients with silicosis in Hong-Kong.* *Am Rev Respir Dis* 1992;145:36-41.
 66. Centers for Disease Control and Prevention. *Management of persons exposed to multidrug resistant tuberculosis.* *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992; 41(RR-II):61-71.
 67. Secretaría de Salud. *Norma Oficial Mexicana. NOM-006-SSA 2- para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria de la salud.* *Diario Oficial (Méx)*, jueves 26 de enero de 1995: 1-12.
 68. Pacheco RC, Vázquez-Rinza V, Badillo N. *Vacuna del bacilo de Calmette y Guérin (BCG).* En: Escobar-Gutiérrez A, Valdespino-Gómez JL, Sepulveda-Amor J, editores. *Vacunas, ciencia y salud.* México: Secretaría de Salud, 1992:187-201.
 69. Rojas-Espinoza O. *Desarrollo de inmunógenos y vacunas contra lepra y tuberculosis.* En: Cabrera-Contreras R, Gómez de León P, Cravioto A, editores. *Vacunas. Fundamentos para su desarrollo.* México: Manual Moderno, 1996:249-260.
 70. Torres M, Herrera TM, Villareal H, Sada-Díaz E. *Inducción de citocinas por antígenos de Mycobacterium tuberculosis en infección humana.* En: Cabrera-Contreras R, Gómez de León P, Cravioto A, editores. *Vacunas. Fundamentos para su desarrollo.* México: Manual Moderno, 1996:261-274.
 71. Hatfull G, Jacobs WR Jr. *Molecular genetics of mycobacteria.* Washington DC: ASM Press, 2000.
 72. Pelicia V, Reyrat JM, Gicquel B. *Genetic advances for studying Mycobacterium tuberculosis pathogenicity.* *Mol Microbiology* 1998;28:413-420.
 73. Mc Kinny JD, Honer Zu, Bentrup K, Muñoz-Elias EJ. *Persistence of Mycobacterium tuberculosis in macrophages and mice requires the glyoxylate shunt enzyme isocitrate-lyase.* *Nature* 2000; 406:735-738.
 74. Camacho LR, Ensergueix D, Pérez E, Gicquel B, Guihot C. *Identification of a virulence gene cluster of Mycobacterium tuberculosis by signature-tagged transposon mutagenesis.* *Mol Microbiol* 1999;34:257-267.
 75. Wilson M, De Risi J, Kristensen HH. *Exploring drug-induced alterations in gene expression in Mycobacterium tuberculosis by microarray-hybridization.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:1283-1288.
 76. Bellamy R, Beyers N, Mc Adam KP. *Genetic susceptibility to tuberculosis in Africans: a genome wide scan.* *Proc Nat Acad Sci USA* 2000;97:8005-8009.
 77. Ginsberg AM. *A proposed national strategy for tuberculosis vaccine development.* *Clin Infect Dis* 2000;30: Suppl 3: 233S-242S.
 78. Ellner JJ, Hirsch CS, Whalen CC. *Correlates of protective immunity to Mycobacterium tuberculosis in humans.* *Clin Infect Dis* 2000;30:Suppl 3:279S-282S.
 79. Jasmer RM, Hahn JA, Smal PM. *A molecular epidemiologic analysis of tuberculosis trends in San Francisco, 1991-1997.* *Ann Intern Med* 1999;130:971-978.
 80. Pottumarmthy S, Morris AJ, Harrison AC, Wells VC. *Evaluation of the tuberculin gamma-interferon assay: potential to replace the Mantoux skin test.* *J Clin Microbiol* 1999;37:3229-3232.
 81. Behr MA, Wilson MA, Gill WP. *Comparative genomics of BCG vaccine by whole-genome DNA microarray.* *Science* 1999;284:1520-1523.
 82. Jungblut PR, Schaible UE, Mollenkup HJ. *Comparative proteome analysis of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium BCG strains: toward functional genomics of microbial pathogens.* *Mol Microbiol* 1999;33:1103-1117.
 83. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. *Specific immune-based diagnostics of tuberculosis.* *Lancet* 2000;356:1099-1104.
 84. Riska PF, Jacobs WR Jr, Alland D. *Molecular determinants of drug resistance in tuberculosis.* *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 4S-10S.
 85. Temple ME, Nahata MC. *Rifapentine: its role in the treatment of tuberculosis.* *Ann Pharmacother* 1999; 33:1203-1210.
 86. Holland SM. *Cytoquine therapy of Mycobacterial infection.* *Adv Intern Med* 2000; 45:431-452.
 87. Small PM, Perkins MD. *More rigour needed in trials of new diagnostic agents for tuberculosis.* *Lancet* 2000;356:1048-1049.
 88. Blancarte ML, De Jaime ACB, Spindola S. *Importancia de la resistencia a los medicamentos.* Trabajo presentado en el XXXII reunión del Grupo Coordinador Internacional de Control de Tuberculosis. México, junio 17, 1993.
 89. Vaca-Marín MA, Tlacahuac-Cholula C, Olvera-Castillo R. *Tuberculosis pulmonar entre sintomáticos detectados en las unidades de salud de la SSA, en el estado de Tlaxcala.* México. *Rev Inst Enf Resp Méx* 1999;12:29-34.
 90. Hopewell PC. *Global tuberculosis control: an optimist's perspective.* *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:270-272.
 91. Netto EM, Dye C, Raviglione MC. *Progress in global tuberculosis control with emphasis on 22 high-incidence countries.* *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:1-14.
 92. Murray CJL, Styblo K, Rouillon A. *Tuberculosis.* In: Jameson DT, editor. *Disease control priorities in developing countries.* Oxford: Oxford University Press, 1993:16-38.

93. Díaz-Dueñas P, Contreras-Mendoza EJ, Ceja-Espíritu G. *Algunas consideraciones sobre la tuberculosis pulmonar*. Salud Comunitaria IMSS, 1999;3: 26-28.
94. Centers for Disease Control. *Essential components of tuberculosis prevention and control program: recommendations of the advisory council for the elimination of tuberculosis*. MMWR. Morb. Mortal Wkly Rep 1995; 44 (RR-II):1-16.
95. Vidal-Pla R, March-Ayuela P. *Tratamiento de la infección y enfermedad tuberculosa*. Monografías clínicas en neumología. Barcelona: Doyma, 1992.
96. Farga V. *Tuberculosis*. 2a ed. Santiago de Chile: Mediterráneo, 1992.
97. Farmer P, Yong-Kim J. *Community based approaches to the control of multidrug-resistant tuberculosis*. Introducing "Dot plus". BMJ 1998;317:671-674.
98. Blowers SM, Small PM, Hopewell PC. *Control strategies for tuberculosis epidemics: New Models for old problems*. Science 1996; 273:497-500.
99. Laniado-Laborin R, Enriquez-Rosales M, Licea-Navarro AF. *Diagnóstico de tuberculosis mediante detección de M. tuberculosis empleando un sistema no comercial de reacción en cadena de polimerasa*. Rev Inst Nal Enf Resp Méx 2001; 14:22-26.
100. Peter CR, Schultz E, Mozer K, Cox M, Freeman R, Ramírez-Zetina M, et al. *Drugresistant pulmonary tuberculosis in the Baja California-San Diego Country border population*. West J Med 1998;169:208-213.
101. Barnes PF. *Rapid diagnostic test for tuberculosis*. Progress, but not gold standard. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1497-1498.
102. Balandrano-Campos S, Anzaldo-Flores G, Peña-Flores GP. Betancourt-Murillo X. *Manual de procedimientos de laboratorio INDRE/SAGAR: tuberculosis, de la Secretaría de Salud, Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural*. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud, 1996.
103. Villarreal H, Martínez L, Salazar MA, Pérez G, Urrueta J, Olvera R. *El control de la tuberculosis en la República Mexicana*. Neumol Cir Tórax 1995;54:13-20.
104. Donabedian A. *La calidad de la atención médica. Definición y métodos de evaluación*. México, DF: La Prensa Médica Mexicana, 1991:3-194.
105. Cosío-Villegas I, Celis-Salazar A. *La tuberculosis pulmonar*. En: Cosío-Villegas I, Celis-Salazar A, Cosío-Pascal M, editores. *Aparato respiratorio*. 10ª ed. México: Méndez-Oteo, 1982:507-684.
106. Pérez-Padilla R. *La tuberculosis en México, deuda añeja de salud pública*. Gac Méd Méx 2001;137:93-94.
107. Granich RM, Balandrano S, Santaella AJ, Binkin NJ, Castro KG, Márquez-Fiol A, et al. *Survey of drug-resistance of Mycobacterium tuberculosis in 3 mexican states, 1997*. Arch Intern Med 2000;160:639-644.

