

Tuberculosis, enfermedad no erradicada

Rafael García-González,* Ma. del Consuelo Nájera Garduño,** Aurora Hernández Ramírez*

RESUMEN

La tuberculosis es causada por *Mycobacterium tuberculosis*. Enfermedad que ha reemergido como un problema de salud pública en todo el mundo, siendo responsable del mayor número de muertes ocasionada por un solo patógeno bacteriano. Para establecer un proceso infeccioso, *M. tuberculosis* debe sobrevivir a su encuentro con el macrófago alveolar, con el objetivo de tener acceso al sistema linfático y sanguíneo. Sin embargo, la inmunidad mediada por células y la hipersensibilidad tardía juegan un papel importante en la patogénesis de la tuberculosis. El aislamiento de *M. tuberculosis* es el método definitivo para confirmar el diagnóstico de este padecimiento, aunque en años recientes pruebas rápidas de amplificación de ácido nucleico han sido desarrolladas para la obtención de resultados rápidos. Es indudable que para lograr resultados adecuados, el tratamiento en contra de *M. tuberculosis*, deberá ser continuo, prolongado y acompañado de varias drogas antituberculosas.

Palabras clave: Reemergencia, transmisión, bacilo ácido alcohol resistente, digestión y descontaminación.

ABSTRACT

The tuberculosis is caused by *Mycobacterium tuberculosis*. This disease has re-emerged as a worldwide health problem and it's responsible for a higher number of deaths than any other single bacterial pathogen. To establish infection, *M. tuberculosis* must first survive its encounter with alveolar macrophages and then gain access to the lymphatics or the bloodstream. The cell mediated immunity and delayed-type hypersensitivity immunologic processes produced by the host play key roles in the pathogenesis of tuberculosis. The isolation of *M. tuberculosis* is the definitive method for confirming the diagnosis of tuberculosis. In recent years, quick tests for tuberculosis based on nucleic acid amplification techniques have been developed. And the treatment of tuberculosis must be continued, long and associated.

Key words: Resurgence, transmission, acid fast bacilli, digestion and decontamination.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis ha sido definida como una enfermedad infectocontagiosa de tipo crónico, severa, a menudo letal. Sin embargo, esto es sólo una de las manifestaciones de la infección producida por *Mycobacterium tuberculosis*, ya que la tuberculosis es un complejo de fenómenos microbiológicos e inmunológicos, que se salen de una simple definición.¹ Este padecimiento ancestral y no derrotado, se conceptúa como la enfermedad infecciosa más importante de nuestro tiempo, altamente devastadora, que se consideró una enfermedad del pasado, pero ante las evidencias es referida como una enfermedad reemergente.²⁻⁴

EPIDEMIOLOGÍA

La tuberculosis ocupa un lugar importante en salud pública.⁴ Se ha estimado que un tercio de la población mun-

dial se encuentra infectada con *M. tuberculosis*, es decir, de la población mundial de más de 6,000 millones de habitantes, la población infectada con *M. tuberculosis* es de 1,900 millones. Este padecimiento se considera la principal causa de morbilidad y mortalidad, con una elevada prevalencia en países en desarrollo, densamente poblados. Responsable de más de 2.2×10^6 de muertes por año (un muerto cada 15 segundos) y de 8.2×10^6 de casos nuevos anuales (un nuevo caso cada cuatro segundos), de los cuales, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 7.6×10^6 corresponden a países en desarrollo, en donde 80% son sujetos de 15 a 50 años de edad, y 4×10^5 a países desarrollados, correspondiendo 80% a mayores de 50 años de edad.^{3,5,6} y 23,000 muertes por TB/VIH por año. La situación de la tuberculosis en América en el 2002 fue de 223,057 casos reportados, con una tasa de 26.2 por 100,000, con predominio en el sexo femenino (58%). En nuestro país, la mortalidad por tuberculosis en todas sus formas fue en

* Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina, UNAM.

** Departamento de Análisis Clínicos y Pruebas Especiales. Instituto Nacional de Pediatría. S.A.



1995 de 5.1 por 100,000 habitantes, de los que sólo por tuberculosis pulmonar se reportaron 4,023 defunciones, lo que equivale a 11 muertes diarias. De 1995 a 2002 se observó una disminución en la tasa de defunciones por tuberculosis pulmonar por 100,000 habitantes.⁷ Se considera que en un futuro inmediato habrá más enfermos tuberculosis que los que ha habido nunca en la historia de la humanidad y los millones de personas sanas hoy podrían enfermar de tuberculosis.⁸

ETIOLOGÍA

La micobacteria responsable de tuberculosis pertenece al orden de los *Actinomycetaleaceae*, familia *Mycobacteriaceae*, género *Mycobacterium*, el cual está constituido, además de *M. tuberculosis*, por más de 80 especies. Estos microorganismos tienen forma de bacilos rectos o ligeramente curvos, de 0.2 x 0.6 micras (μ) de diámetro por 1.0 a 10.0 μ de longitud. Algunas veces ramificado, filamentoso, semejando un micelio, que al ser sometido a agitación se fragmenta en células de aspecto bacilar o cocoide.⁹ Sobre la base de su capacidad tintorial, se considera un bacilo ácido alcohol resistente (BAAR).^{9,10} Rara vez se tiñen con la tinción de Gram. Sin embargo, se le describe débilmente positivo al Gram, son inmóviles, no forman endosporas, conidias y aun cuando se les ha referido no capsulados, se ha descrito una capa de glicopeptidolípidos, semejante a una cápsula y algunas proteínas con actividad enzimática, con posible participación en los mecanismos de patogenicidad de *M. tuberculosis*.^{9,11,12} Es precisamente la envoltura celular la que distingue a las especies del género *Mycobacterium* de otros procariontes, en las que el atributo más representativo es el ácido micólico, que se encuentra unido covariantemente a arabinogalactana, la que a su vez se enlaza de la misma manera al peptidoglucano. En dicha pared se encuentran proteínas, lípidos y carbohidratos solubles. Sin embargo, su alto contenido en lípidos (20-40% del peso seco) es su principal característica. La especie *M. tuberculosis* y otras micobacterias se caracterizan por la presencia de cierta clase de glicolípidos que contienen aciltrealosa. Estas características estructurales se encuentran involucradas en las propiedades tintoriales (ácido alcohol resistencia), y de manera indirecta en su lento metabolismo (con un tiempo de generación de 20 horas), requiriendo más de siete días para poder ver el desarrollo en medios sólidos de algunas micobacterias, confiriéndole propiedades inmunológicas (que son empleadas en el diagnóstico serológico del género *Mycobacterium*) y patogenicidad.¹²

Estos microorganismos son aeróbicos, y los encontrados en el hombre y otros animales son mesófilos (desa-

rrollan entre 20-37 °C). El alto contenido de G + C en su ADN (62 a 70%) es similar a otras bacterias productoras de ácido micólico; *Nocardia*, *Rhodococcus* y *Corynebacterium*, lo que les hace compartir ciertas similitudes (ácido alcohol resistente).^{12,13}

Las micobacterias se han clasificado de acuerdo con Runyon en: fotocromógenas, escotocromógenas, no cromógenas y de desarrollo rápido (menos de siete días para poder observar su desarrollo en sistemas *in vitro*).¹³ Sin embargo, con el tiempo se hizo necesaria la aplicación de otras metodologías, como son las pruebas bioquímicas, cromatografía, biología molecular, para resolver los problemas no sólo de clasificación, sino también en la identificación de las diferentes especies conocidas y de aquellas que en la actualidad resulta incierta su ubicación.^{9,14,15}

La especie más importante del género *Mycobacterium* es *M. tuberculosis*, con un genoma constituido por 4.411,532 pares de bases (pb), con 3,959 genes (90.8%) que codifican para proteínas, seis seudogenes (en las que se incluyen las secuencias de inserción) y 912 genes desconocidos. Cabe mencionar que 250 genes se encuentran involucrados en el metabolismo de ácidos grasos.⁵

PATOGÉNESIS

El rompimiento de la relación hospedero-parásito a favor del último, se ha visto propiciado por las condiciones de la vida moderna, como por las características del microorganismo infectante. Y aun cuando se considera que 90% de los sujetos infectados no desarrollan la enfermedad y sólo 10% de los restantes la manifiestan, ya sea de manera temprana o tardíamente, las condiciones que enfrenta el humano hacen de la tuberculosis una enfermedad reemergente, en la cual la infección tanto endógena como exógena juega un papel importante. Su transmisión se realiza generalmente a través de pequeñas gotas de secreción de unas cuantas micras de diámetro, que pueden contener de 1 a 3 BAAR, provenientes de vías respiratorias de pacientes adultos con infección pulmonar, preferentemente mal diagnosticadas, que a través de la aereolización, de la tos, estornudos y el habla, el microorganismo pasa al ambiente, en donde las gotas se deshidratan bajo el efecto de las condiciones del medio. Los pequeños núcleos expectorados pueden alcanzar un tamaño de < 5 a 10 μ , lo que les permite mantenerse suspendidos en el aire por varias horas y ser inhalados. De éstos, menos del 10% alcanzan al alvéolo. Las partículas más grandes, con mayor número de bacilos o restos de material caseoso, se impactan en la mucosa de la nasofaringe y árbol bronquial, de

donde son removidas y expulsadas por las células ciliadas de las mucosas y el estornudo. Se ha referido que más de 20 contactos pueden ser infectados por cada caso positivo de tuberculosis en países con alta incidencia.¹⁶⁻²⁰ Existen otras formas de transmisión, pero son menos comunes.¹⁸ Sin embargo, un paciente tuberculoso, altamente bacilífero, como es el adulto, así como los niños con tuberculosis congénita o niños mayores, con tuberculosis semejante a la del adulto, juegan un papel importante en la diseminación de la infección. Estos pacientes pueden tener lesiones cavitadas o localizadas a nivel endobronquial o traqueal, de manera que el esputo que generan puede contener cerca de 100,000 BAAR/mL, que en los ambientes cerrados constituye un factor determinante en la transmisión de la tuberculosis. También se considera que un niño adquiere tuberculosis de un adolescente o de un adulto cercano a su ambiente.¹⁷ Sin embargo, la mayoría de los investigadores refieren al niño, pobremente contagioso.

Una vez que el sujeto es infectado, el riesgo de desarrollar la enfermedad va a depender de una serie de factores endógenos, entre ellos se encuentran la susceptibilidad del individuo y la función de la respuesta inmune celular.^{16,20}

Se describen cinco estadios en el desarrollo de la tuberculosis pulmonar.²⁰ El primero se inicia con la llegada del bacilo a su hábitat preferido, que es el alvéolo, en donde es fagocitado por macrófagos activados inespecíficamente. Se ha mencionado la participación de los componentes del complemento: C2a con respecto a la pared celular bacteriana, seguido de C3b, que permite la opsonización del microorganismo y su subseciente fagocitosis por el macrófago. El colesterol es referido como participante en la entrada del patógeno, promoviendo interacciones receptor-ligando.²¹ Las interacciones iniciales con los receptores de superficie decidirán la suerte del microorganismo dentro del macrófago. Interacciones con receptores para la región constante de las inmunoglobulinas y receptores parecidos a Toll estimulan los mecanismos de defensa, en tanto los receptores del complemento promueven la sobrevivencia de *M. tuberculosis*. En un hospedero resistente, el bacilo será destruido en una proporción mayor a la que sucede en uno susceptible, con lo que disminuye considerablemente el número de micobacterias viables.

En un segundo estadio o de simbiosis, todos los bacilos capacitados desde el punto de vista genético se multiplican intracelularmente, deteniendo la maduración del fagosoma, así como la fusión de éste con el lisosoma. En este momento *M. tuberculosis* tiene acceso al hierro celular, el cual es necesario para su supervivencia intracelu-

lar, en tanto que en el paciente es útil para los mecanismos de su defensa, como se observa ante la presencia del interferón γ (IFN γ), que estimula mecanismos antimicrobianos en el macrófago. Sin embargo, aun cuando los macrófagos son estimulados por el IFN- γ , éstos fallan para erradicar a *M. tuberculosis* residentes, terminando por ser destruidos. El bacilo una vez liberado es fagocitado por macrófagos alveolares y monocitos, los que han sido atraídos por factores quimiotácticos producidos por el huésped. En esta etapa, la circulación se encarga de la lesión primaria. En tanto que los macrófagos periféricos se mantienen al margen de la lesión y los bacilos se encuentran en el centro de la misma. Los macrófagos inmaduros, procedentes de la circulación, pueden fagocitar a los bacilos, estableciéndose una simbiosis en la que no hay daño para los participantes de este evento, ya que unos no están activados, en tanto que los otros no han despertado una hipersensibilidad retardada que dañe los tejidos del huésped y por lo tanto, este estadio de la infección es asintomático. La bacteria establece un estado de latencia. Experimentos *in vitro* indican que la micobacteria pone en marcha su catabolismo de lípidos y respiración de nitratos para asegurar su supervivencia.

Cerca de dos a cuatro semanas después de la infección se inicia el tercer estadio, que es consecuencia de la respuesta del huésped a *M. tuberculosis*. Manifestándose una respuesta que daña al tejido del huésped, mediada por la hipersensibilidad de tipo tardío a varios antígenos bacterianos, destruyendo también a macrófagos no activados que contienen bacilos, es decir, se inicia una respuesta específica. La otra es una respuesta de activación de macrófagos, mediada por la inmunidad de tipo celular, a través de la cual el macrófago es capaz de matar al bacilo, inhibiendo su crecimiento.

Con el desarrollo de la respuesta inmune específica, así como con la acumulación de un gran número de macrófagos activados en el sitio de la lesión primaria, se forma un granuloma (tubérculo), que son estructuras típicamente bien organizadas, constituidos de linfocitos T, macrófagos activados, algunos de los cuales se fusionan para formar células gigantes multinucleadas.⁶ El mantenimiento de la integridad estructural del granuloma se encuentra dado por la participación del factor de necrosis tumoral - α (TNF- α) y la linfotoxina- α 3.

Inicialmente la respuesta que daña al huésped es el único evento que puede detener al bacilo en su desarrollo intracelular, a través de la destrucción de los macrófagos, en la que tienen gran participación las células T citotóxicas, así como por intermedio de la liberación de productos bacterianos parecidos a la tuberculina, generando necrosis en el centro de la lesión y aunque la mico-



bacteria puede sobrevivir en esta zona de necrosis caseosa sólida, se produce un ambiente anoxigénico, con pH bajo, presencia de ácidos grasos reducidos, que constituyen una fuente de nutrientes durante la persistencia del microorganismo, existiendo aproximadamente 250 genes que intervienen en el metabolismo de los ácidos grasos en *M. tuberculosis*. Durante este proceso, al generarse una respuesta inflamatoria, el endotelio vascular, en especial la vérula poscapilar, es capaz de presentar antígenos parecidos a la tuberculina a los linfocitos T citotóxicos, con lo que se inicia el daño al endotelio y principia la cascada de coagulación y trombosis, que ocasiona isquemia y necrosis en los tejidos cercanos.

En el cuarto estadio se hace evidente la enfermedad a través de la radiología e intradermorreacción. En esta fase entra en juego la hipersensibilidad retardada, al dañar a los tejidos y la inmunidad celular. De manera que la suerte de la micobacteria y de la lesión dependerá de estos mecanismos propios del hospedero.

En el paciente sensible, como lo es el paciente pediátrico o el inmunosuprimido, *M. tuberculosis* escapa del centro caseoso y es fagocitado por macrófagos no sensibilizados, lo que le permite realizar su multiplicación intracelular, y posteriormente por medio de la hipersensibilidad tardía el macrófago es destruido, agrandándose la lesión, es decir, a través de hipersensibilidad tardía, el paciente trata de detener el desarrollo intracelular de *M. tuberculosis* en los macrófagos pobremente activados, lo que resulta en una necrosis caseosa y es por medio del drenaje linfático o hemático que esta lesión se disemina a otros sitios.

En el caso de individuos resistentes, al escapar el bacilo del centro caseoso, es fagocitado y destruido por los macrófagos activados por la respuesta inmune celular, que se han acumulado alrededor de la lesión. De esta manera, el tubérculo disminuye su centro caseoso y la enfermedad es detenida por un tiempo.

En el último estadio, aun cuando el huésped tenga una buena respuesta inmune celular, la enfermedad progresá debido a la licuefacción del nódulo caseoso, la causa de esto es desconocida, aunque se le atribuye a la participación de enzimas con actividad hidrolíticas, a la hipersensibilidad tardía y a productos parecidos a la tuberculina. El material licuado es frecuente, aunque no siempre, un excelente medio de cultivo para *M. tuberculosis*, lo que le permite multiplicarse por primera vez en el ambiente extracelular, alcanzando un número elevado. Por otro lado, la liberación de grandes cantidades de BAAR y de sus productos incrementa la hipersensibilidad tardía, dañándose los tejidos cercanos a la lesión. Las paredes bronquiales son necrosadas, ter-

minando por romperse, descargando material caseoso y bacilos a las vías aéreas, así como a otros sitios, incluyendo al ambiente exterior.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La expresión clínica de la tuberculosis en el paciente pediátrico (tuberculosis primaria), difiere de la del adulto, ya que mientras en este último se va a manifestar como consecuencia de la reactivación de los microorganismos y puede tener un periodo de incubación de años e incluso décadas, en el niño se debe a una complicación de los eventos fisiopatológicos que se presentan durante la infección inicial, con un tiempo de incubación de semanas o meses.

Se ha considerado a la edad comprendida entre los cinco y 14 años, como la edad favorecida, ya que en ella la tasa de tuberculosis es la más baja.^{22,23} Los síntomas y signos físicos de la tuberculosis pulmonar en el niño son escasos y se hacen evidentes en el momento de la conversión tuberculina y al detectar el contacto, que por lo general, es un adulto.¹⁷ Esto se ha observado en más de la mitad de los infantes y niños con tuberculosis pulmonar, clasificada de moderada a severa, en los que no existen hallazgos físicos.²⁴

Entre las manifestaciones clínicas encontradas están: tos leve, seca, no productiva casi siempre. En ocasiones, de tipo coqueluchido y disnea ligera. Las manifestaciones sistémicas, tales como: fiebre prolongada, sudoración nocturna, anorexia y actividad disminuida se presentan con menor frecuencia.

En los infantes y niños mayores los signos pulmonares son menos comunes y en casos donde existe atrapamiento de aire por obstrucción bronquial se presentan murmullos o disminución de los sonidos, que se pueden acompañar de taquipnea o franco distrés respiratorio. En los niños mayores y adolescentes, sobre todo aquellos con tuberculosis por reactivación, experimentan frecuentemente: fiebre, anorexia, pérdida de peso, adinamia, sudoración nocturna, tos productiva, dolor torácico y hemoptisis. Los hallazgos físicos, por lo general, son menores o están ausentes y se presentan ante la existencia de caverñas o grandes infiltrados.²²⁻²⁶

En el caso de derrame pleural, se genera pleuresía tuberculosa de brusca presentación, es rara en menores de seis años de edad. En caso de desarrollarse, se presenta fiebre y dolor pleural y a la exploración física se encuentra matidez hídrica con abolición de las vibraciones.

Tuberculosis extratorácica. Se presenta con una frecuencia de 24 a 35% de los casos de tuberculosis pediátrica,

en donde las dos formas más frecuentes son: tuberculosis miliar y tuberculosis meníngeas.

La sintomatología en el paciente adulto con tuberculosis se caracteriza por presentar inicialmente síntomas generales, que son consecuencia de la hiperergia a los productos de la *M. tuberculosis*, como son: astenia, adinamia, anorexia, transpiración, febrícula vespertina. Posteriormente se agrega: fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, irritabilidad, trastornos nerviosos y dislexia.

COMPLICACIONES

Una complicación rara, pero peligrosa de la tuberculosis primaria en el niño, es el agrandamiento del foco parenquimatoso y el desarrollo de un centro caseoso, que al aumentar de tamaño puede vaciarse hacia el bronquio cercano y conducir a una diseminación intrapulmonar. En caso de vaciamiento al espacio pleural, generará una pleuresía o pericarditis aguda al romperse y vaciarse en el pericardio.

DIAGNÓSTICO

Aun cuando el diagnóstico de tuberculosis inicialmente está basado en datos clínicos y de gabinete. Sin embargo, su diagnóstico definitivo requiere del aislamiento e identificación del agente infectante.^{8,13,14,27}

Para iniciar los procedimientos que conduzcan al diagnóstico de tuberculosis se necesita de una muestra clínica adecuada, que satisfaga una serie de condiciones que se hacen más urgentes en el paciente pediátrico, considerado paucilacular, por las características de sus lesiones cerradas en su mayoría.^{8,22,24,28}

Existen diferentes tipos de muestras, la elegida será de acuerdo con el tipo de tuberculosis: pulmonar o extrapulmonar. El empleo del microscopio es el primer paso en la identificación del BAAR, para lo cual se usan procedimientos tintoriales, como es la técnica de Ziehl-Neelsen o su variante, el método de Kinyou, con el fin de efectuar la baciloscopía. La observación microscópica puede ser hecha directamente de la muestra clínica o de aquella sometida previamente a digestión. Aun cuando es rápida, barata y altamente específica. Sin embargo, su sensibilidad es baja. El procedimiento tiene especificidad cercana a 100%. Sin embargo, su sensibilidad es baja (3.0 a 30.0%), requiriéndose de 5,000 a 10,000 bacilos por mL de muestra para poder ser detectados.²⁹ En el paciente pediátrico la sensibilidad es de 5.0%. De manera paralela, se puede realizar tinción fluorocromo de auramina rodamina, con mayor sensibilidad, pero menor especificidad que la tinción de Ziehl-Neelsen. El empleo de los

dos procedimientos incrementa la posibilidad de detección (4 a 6%).³⁰ El resultado de un frotis teñido para la detección de BAAR depende de una serie de factores, que incluyen: extensión de la enfermedad, contenido de microorganismos en la muestra clínica, quimioterapia y de la técnica que se maneje.³⁰

Para el diagnóstico definitivo de tuberculosis, se requiere del desarrollo del agente etiológico, por lo que el cultivo es considerado el "estándar de oro" en el diagnóstico de tuberculosis.

La recuperación de la micobacteria dependerá no sólo de la calidad de la muestra, sino también de la calidad de la técnica de digestión y descontaminación que se realice,^{13,28} para lo cual se pueden emplear diferentes agentes, como son: NaOH 4%, N acetil L-cisteína-NaOH, NaOH-ditiotreitol, zefiran-fosfato trisódico, ácido oxálico, cloruro de cetilpiridium, SDS-OH o hipoclorito de sodio (NaOCl).^{8,13,28,31}

El cultivo tiene una sensibilidad que fluctúa entre 80.0 a 90.0% en pacientes adultos bacilíferos, en tanto que en el niño, que es un paciente paucibacilar, desciende a 40.0%, requiriéndose un mínimo de 500 a 5,000 bacilos por mL de espuma. El cultivo debido al lento desarrollo que caracteriza a las micobacterias, hace que los resultados tomen varias semanas para ser reportados.^{8,12,13}

Existen diferentes tipos de medios de cultivo artificiales que proporcionan al microorganismo una fuente de carbono a través del glicerol o glucosa, una fuente de nitrógeno aportada por sales de amonio o los componentes del huevo, así como sales de potasio, magnesio y fósforo. El pH óptimo para su desarrollo es de 6.5 a 7.0 y aunque son bacterias aeróbicas estrictas, necesitan de 5-10% de bióxido de carbono para su recuperación primaria y un ambiente altamente húmedo con temperatura de 35 a 37 °C.

Entre los medios de cultivo tradicionales se encuentra el medio de Lowenstein-Jensen (LJ), Micobactocell LJ, medio de Gruft modificado de LJ, medio de Petragnani, medio de American Thoracic Society, Middlebrook 7H10, 7H11, etc.

En los sistemas semiautomatizados, tenemos: BACTEC radiométrico, BACTEC MGIT 960, ESP CULTURE SYSTEM II, BACTEC 9000 MB, BacT/Alert: MB BacT.

En un intento por incrementar la sensibilidad del cultivo, el empleo simultáneo de un medio sólido (Lowenstein-Jensen) y medio líquido (Middlebrook), ha dado buenos resultados, aumentando la recuperación hasta 47%, reduciendo incluso el tiempo de recuperación de los cultivos positivos.^{32,33}

El siguiente paso metodológico para estudiar la cepa recuperada del cultivo es la identificación de la especie,



para lo cual se requiere a semejanza de los cultivos directos de varias semanas de incubación para realizar la lectura,^{12,13} tiempo que se prolonga al efectuar la determinación de sensibilidad a los agentes antifímicos.^{8,12,27}

Entre otras técnicas diagnósticas empleadas, se encuentra: la determinación de la adenosina deaminasa (ADA) en líquido pleural. Cifras superiores a 43U/L es sugestivo de tuberculosis. Sin embargo, en el caso de derrames metaneumónicos, lupus eritematoso, artritis reumatoide, etc., pueden existir falsos positivos. El cociente lisozima-líquido/lisozima en suero mayor de 1.2 tiene excelente sensibilidad y especificidad a favor de tuberculosis.

En los últimos 10 años se ha producido un desarrollo vertiginoso en la biotecnología, la que ha proporcionado una serie de herramientas que han favorecido a la biología molecular, a través del empleo de diferentes técnicas, entre las que se incluyen; clonación, digestión de ácidos nucleicos con empleo de enzimas de restricción, marcaje radiactivo y no isotópico, hibridación, reacción en cadena la polimerasa, secuenciación, etc., lo que ha permitido la recuperación de grandes cantidades de ácidos nucleicos, empleados en la detección e identificación de especie y complejos, así como en la determinación de sensibilidad a los agentes antifímicos y en el estudio epidemiológico de la tuberculosis, lo que ha venido a reducir el tiempo de diagnóstico, de semanas a días. Estas técnicas se pueden realizar con el empleo de sistemas comerciales y no comerciales.^{3,6,13-15,34,35}

Entre los métodos que se emplean están los basados en la amplificación de los ácidos nucleicos, lo que permite la detección de ADN y ARN de la micobacteria, direc-

tamente de la muestra clínica o a partir del cultivo desarrollado. La detección de los productos se puede realizar por medio de electroforesis y tinción con bromuro de etidio y se ve facilitada al emplear marcadores no radiactivos como es avidina-biotina o digoxigenina entre los más empleados, reportándose una sensibilidad de > 90.0%, con especificidad cercana a 100%, con valor predictivo positivo de 96.6% y valor predictivo negativo de 98.7%. A través del empleo de estos sistemas se facilita la detección de los complejos y especies existentes de micobacterias, con resultados que han sido considerados superiores a la identificación por medio de pruebas bioquímicas tradicionales.^{14-17,34}

TRATAMIENTO

Efectuado el diagnóstico de tuberculosis es necesario efectuar los siguientes pasos: administrar terapia adecuada y realizar la prevención de la infección de los contactos.

En el tratamiento es necesario tomar en cuenta una serie de factores, con el fin de lograr el éxito. Entre éstos está el considerar la población de *M. tuberculosis* existente en el paciente tuberculoso:

1. Micobacterias de crecimiento activo de localización extracelular.
2. Microorganismos de crecimiento lento o intermedio que se desarrollan intracelularmente, a pH bajo.
3. Micobacterias de desarrollo lento, ubicadas en el material caseoso.

Por otro lado, para que todas las formas de tuberculosis sean curadas, se deben respetar tres condiciones esenciales:

Cuadro 1. Dosis recomendadas para el tratamiento de tuberculosis en niños y adultos.

Antimicrobiano	Dosis diaria		Dos veces por semana	
	Niños	Adultos	Niños	Adultos
Isoniacida	10-20 mg/kg Máximo 300 mg	5 mg/kg	20-40 mg/kg Máximo 900 mg	15 mg/kg
Rifampicina	10-20 mg/kg Máximo 600 mg	10 mg/kg	10-20 mg/kg Máximo 600 mg	10 mg/kg
Pirazinamida	15-30 mg/kg Máximo 2 g	15-30 mg/kg	50-70 mg/kg Máximo 4 g	50-70 mg/kg
Etambutol	15-25 mg/kg	15-25 mg/kg	50 mg/kg	50 mg/kg
Estreptomicina	20-40 mg/kg Máximo 1 g	15 mg/kg	25-30 mg/kg Máximo 1.5 g	25-30 mg/kg
Ciprofloxacina		750 mg		
Oflaxacina		800 mg		
Rifabutin		300 mg		

1. El tratamiento deberá estar asociado.
2. Ser prolongado.
3. Supervisado.

Esto está dirigido a no permitir irregularidades en la administración de los medicamentos, así como evitar el abandono del tratamiento, con el fin de no permitir la aparición de resistencia y recaídas.

Existen drogas de primera línea, que son empleadas en contra de *M. tuberculosis*: isoniacida (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida (PZA), etambutol (EMB) y estreptomicina (SM), y un número mayor de agentes de segunda línea: rifabutin, etionamida, cicloserina, ácido paramino salicílico, clofazamina, quinolonas y otros aminoglucósidos (kanamicina, amikacina, capreomicina y viomicina) (Cuadro 1).

De éstas, la rifampicina es la única con actividad bactericida en contra de las tres poblaciones de *M. tuberculosis* existentes en un paciente tuberculoso. En tanto que isoniacida, estreptomicina y los otros aminoglucósidos son bactericidas en contra de las micobacterias localizadas a nivel intracelular. Por su parte, pirazinamida sólo es bactericida en contra de los organismos intracelulares y trabajan bien a pH bajo. Las quinolonas tienen actividad bactericida en contra *M. tuberculosis*.

El tratamiento de la tuberculosis deberá ser continuo por lo menos durante seis meses, pero en ocasiones será más prolongado y se realizará con dos drogas como mínimo a las que el microorganismo sea sensible, con el fin de prevenir la aparición de resistencia, por lo que el tratamiento deberá ser el adecuado y asegurar la adhesión del paciente a la terapia.

El tratamiento corto de seis meses, es el preferido. Éste se inicia con la administración de isoniacida, rifampicina y pirazinamida durante dos meses, seguido de un tratamiento de cuatro meses de isoniacida y rifampicina. La administración de etambutol o estreptomicina se podrá realizar cuando se cuente con resultados de sensibilidad, en aquellos casos en que el paciente no provenga de áreas en donde existe *M. tuberculosis* resistente, en pacientes que no hayan sido tratados previamente y en aquellos que no fueron expuestos a tuberculosis producida por cepas resistentes.

Los regímenes intermitentes son fáciles de supervisar y se pueden emplear los siguientes modelos:

1. Isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol (o estreptomicina) diariamente durante tres semanas, seguido por 16 semanas a base de isoniacida y rifampicina administrada dos a tres veces por semana.

2. Isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol (o estreptomicina) diariamente durante dos semanas, seguido por seis semanas administradas dos veces a la semana. Finalmente se administra isoniacida y rifampicina dos veces a la semana durante 16 semanas.
3. Isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol (o estreptomicina) tres veces a la semana por un periodo de seis meses.

En el control de la tuberculosis se emplean dos medidas: la inmunización con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y la quimioprofilaxis.

La vacunación en contra de *M. tuberculosis* se realiza a través de la aplicación la vacuna de BCG, proveniente de la cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*, después de haberse realizado 231 pases selectivos de la cepa original, por Albert Calmette y Camile Guérin en 1921, trabajo que duró 12 años.

El propósito fundamental de su empleo es sustituir la primoinfección natural por una infección inducida artificialmente con bacilos atenuados y se encuentra dirigida a la prevenir la infección de los contactos. Su primera aplicación se realizó en lactante por vía oral en 1922 en Francia. Después de diferentes ensayos empleándose diversas vías y dosis, en 1930 se administra por vía intradérmica.

Hasta la fecha han sido vacunados millones de personas, encontrándose un rango variable de reducción de tuberculosis posterior a la vacunación, dependiendo del área geográfica y la cepa empleada. Diferentes estudios han reportado protección en contra de meningitis tuberculosa y tuberculosis diseminada.

PROFILAXIS

En 1990 la Comission on Health Research for Development refirió la magnitud del problema de la tuberculosis. Una década más tarde, los miembros de salud y finanzas de los 20 países que tenían 80% de los casos de tuberculosis, emitieron la declaración de Ámsterdam, en la que consideraban la situación mundial con respecto a este padecimiento, como un estado "alarmante e inaceptable". Sin embargo, confiaban en acelerar la acción en contra de la tuberculosis a través del DOTS (Directly observed treatment short-course) estrategia recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para combatir la tuberculosis.⁸ El DOTS demanda el empleo de cuatro agentes en contra de *M. tuberculosis* por un tiempo mínimo de seis meses. Los resultados obtenidos en China, India y Bangladesh entre otros, demuestran la efectividad de estas recomendaciones, con tasas de curación de 85% y disminución de farmacorresistencia.³⁶⁻³⁸



Podemos decir que hasta el momento actual la tuberculosis sigue vigente, con un alto índice de morbilidad y mortalidad a nivel mundial.

REFERENCIAS

1. Spitznagel JK, Jacobs WR. Micobacteria: Tuberculosis and leprosy. En 2a. edición Microbiología. In: Schaechter M, Medoff G, Eisenstein BI y Guerra H (Ed). Mecanismos de las enfermedades infecciosas. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1993, p. 337-54.
2. Daniel VS, Daniel TM. Old testament biblical references to tuberculosis. Clin Infect Dis 1999; 29: 1557-8.
3. Sudre P, Ten Dam G, Kochi A. Tuberculosis: A global overview of the situation today. WHO Bull OMS 1992; 70: 149-59.
4. Tenover FC, Crawford JY, Huebner RE, Geiter LJ, Horsburgh Jr CR, Good RC. The resurgence of tuberculosis: Is your laboratory ready? J Clin Microbiol 1993; 31: 767-70.
5. Hopewell PC. Tuberculosis control: How the world has changed since 1990. Bull World Organ 2002; 80(6): 427.
6. Kaufmann SHE. How can immunology contribute to the control of tuberculosis. Nat Rev 2001; 1: 20-30.
7. Estadísticas de mortalidad en México. Muertes registradas en los años de 1994-2002. Tablas de Salud Pública de México. 1994-2002.
8. Zumla A. Algunas acciones factibles contra la tuberculosis. BMJ Edición Latinoamericana 1999; 7: 151-2.
9. Beverly G, Metchock B, Frederick S, Note FS, Wallace Jr RJ. Tuberculosis. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaffer MA, Tenover FC, Yolken RH (Ed.). 7th Edition ASM. Washington, DC: Manual Clinical Microbiology; 1999, p. 399-437.
10. Marks J. Notes on the Ziehl-Neelsen Staining of sputum. Tubercl 1974; 55: 241-44.
11. Rainaud C, Etienne G, Peyron P, Lanéelle MA, Daffé M. Extracellular enzyme activities potentially involved in the pathogenicity of *Mycobacterium tuberculosis*. Microbiol 1996; 142: 1513-20.
12. McNeil MR, Besra GS, Brennan PJ. Chemistry of the Mycobacterial cell wall. En: Rom WM, Garay SM (Ed.). Boston: Tuberculosis. Little, Brown and Company; 1993, P. 171-85.
13. Cernoch PL, Enns PK, Saubolle MA, Wallace Jr. RL. Laboratory diagnosis of the Mycobacteriosis. Cumitech 16. ASM Press. 1994.
14. Soini H, Musser JM. Molecular diagnosis of Mycobacteria. Clin Chemistry 2001; 45(2): 809-14.
15. Palacios JJ, Ferro J, Telentín M, Roces SG, Prendes P, García JM, Nicolas AI, Rodríguez J, Villar H, de Quirós JFB. Comparison of solid and liquid culture media with the polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples. Eur J Clin Microbiol Dis 1996; 15: 478-83.
16. Chin PD, Crane CM, Diul MY, Sun SJ, Agraz R, Taylos S, Desmond E, Wise F. Spread of *Mycobacterium tuberculosis* in a community implementing recommended elements of tuberculosis control. JAMA 2000; 283: 2968-74.
17. Starke JR. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to and from children and adolescents. Semin Pediatr Infect Dis 2001; 12: 115-23.
18. Michele TM, Cronin WA, Graham NMH, Dwyer DM, Pope DP, Harrington S, Chaisson RE, Bishai WR. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* by a fiberoptic bronchoscope identification by DNA fingerprinting. JAMA 1997; 278: 1093-5.
19. Ravaglione MC, O'Brien RJ. Tuberculosis en Harrison's. Vol I. 15th edition. Principles of Internal medicine. Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL (Ed.). New York: McGraw-Hill; 2001, p. 1024-35.
20. Dannenberg AM Jr. Pathophysiology: Basic aspects. In: Schlossberg D (Ed.) Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. 4th Edition. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company; 1999, p. 17-47.
21. Gatfield J, Pieters N. Essential role for cholesterol in entry of *Mycobacterium* in macrophages. Science 2000; 288: 1647-51.
22. Burroughs M, Beitela A, Kawamura A, Revai K, Ricafort R, Chiu K, Jacobs R, Riley L. Clinical presentation of tuberculosis in culture-positive children. Pediatric Infect Dis 1999; 18: 440-6.
23. Karam BJ. Diagnóstico y tratamiento de tuberculosis durante la infancia. Revista Mexicana de Puericultura y Pediatría 1994; 1: 117-24.
24. Iselman LS. Tuberculosis in children: An update. Pediatric Pulmonary 1996; 21: 201-20.
25. Lobato M, Cummings K, Will D, Royces S. Tuberculosis in children and adolescents. California 1985-1995. Pediatric Infect Dis 1998; 17(5): 407-12.
26. Baspineiro B, Yaique MA, Quiroga E, Pagano H, Monroy PO. Comportamiento clínico y epidemiológico de la tuberculosis infantil en la provincia de Jujuy. Arch Arg Pediatr 1998; 96: 89-94.
27. Fadiho CO, Grinsztejn B, Veloso VG, Lourenço MCS, Werneck-Barroso E, João E, Nogueira SA, Fonseca N. Diagnóstico de la infección micobacteriana diseminada: Evaluación de un método sencillo y barato para países en desarrollo. Rev Panam Salud Pública/Pan Am J Public Health 1998; 4: 43-7.
28. Abadco DL, Steiner P. Gastric lavage is better than bronchoalveolar lavage for isolation of *Mycobacterium tuberculosis* in childhood pulmonary tuberculosis. Pediatr Infect Dis 1992; 11: 735-8.
29. Catanzaro A, Perry S, Claridge JE, Dunbar S, Goodnight-White S, LoBue P, Pfiffner G, Peter C, Sierra ME, Weber R, Woods G, Mathews G, Jonas V, Smith K, Della-Latta P. The role of clinical



- suspicion in evaluating a new diagnostic test for active tuberculosis. *JAMA* 2000; 283: 639-45.
30. Goldman AL, Halkias DG. Diagnostic smear of acid fast bacilli. *The Lancet* 1968; 6: 283.
 31. Hall GS. Primary Processing of Specimens and isolation and cultivation of Mycobacterium. *Clin Microbiol* 1996; 16: 551-67.
 32. Mc Carter YS, Ratkiewicz IN, Robinson A. Cordon formation in BACTEC medium is a reliable, rapid method for presumptive identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *J Clin Microbiol*; 36: 2769-71.
 33. García GR, Lara HA, Nájera GMC, Arzate BP. Detección de *Mycobacterium tuberculosis* en niños, con el empleo de dos sistemas de cultivo y su confirmación con la reacción en cadena de la polimerasa. *Rev Enf Infect Ped* 1999; Vol XIII(50): 323-8.
 34. García-de Lomas J, Navarro D. New directions in diagnostics. *Pediatric Infect Dis J* 1997; 16(Supl. 3): S43-8.
 35. Diaz ML, Herrera T, Lopez VY, Calva JJ, Hernández R, Ruiz PG, Sada E. Polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in tissue and assessment of it in the diagnosis of hepatic granulomas. *J Lab Clin Med* 1996; 127: 359-63.
 36. Lee JW, Loevinsohn E, Kumaresan. Response to a major disease of poverty: the global partners to stop TB. *Bull WHO* 2002; 80(6): 428.
 37. Islam A, Wakai S, Ishikawa N, Chowdhury AMR, Vaughan PJ. Cost-effectiveness of community health works in tuberculosis control in Bangladesh. *Bull WHO* 2002; 80 (6): 445-50.
 38. Rodger AL, Toole M, Lalnuntluangi B, Muana V, Deutschmann P. DOTS-based tuberculosis treatment and control during civil conflict and an HIV epidemic, Churachandpur District, India. *Bull WHO* 2002; 80(6): 451-56.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Rafael García González
Departamento de Microbiología
y Parasitología. Facultad de Medicina, UNAM.