

Detección de anticuerpos IgM e IgG contra mycobacterium tuberculosis en estudiantes de la facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Nuevo León, México

Detection of IgM and IgG antibodies against mycobacterium tuberculosis in students of the Faculty of Dentistry, University of Nuevo León, Mexico

CEMEOPhD Ana María Garza Garza*
CDPhD Juan Carlos Llodra Calvo**
QCBMCDr. C Alma Yolanda Arce Mendoza***

Recibido: Marzo, 2011. Aceptado: Abril, 2011

Descriptor: mantoux, prueba de ELISA, tuberculosis, anticuerpos, mycobacterium tuberculosis

Keyword: mantoux, ELISA test, tuberculosis, antibody, mycobacterium tuberculosis

*Maestra de tiempo completo, Titular A. Facultad de Odontología, UANL
Autora responsable

**Maestro de tiempo completo, Facultad de Odontología, Universidad de Granada, España

***Maestra de tiempo completo, Titular C. Facultad de Medicina, UANL

- Garza, G.A.M., Llodra, C.J.C., Arce, M.A.Y. Detección de anticuerpos IgM e IgG contra el mycobacterium tuberculosis en estudiantes de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Nuevo León, México. Oral Año 12. Núm. 37. 2011. 724-730

resumen

Se realizaron dos pruebas, la de Mantoux inoculando .1cc de PPD para dar lectura 48 horas después, tomando como positivos a los que presentaron una zona indurada de 10 mm o más que significa contacto previo con el bacilo y obteniendo de ellos 5 cc de sangre venosa periférica para efectuar la Prueba de ELISA para detección de Tuberculosis latente en sangre, prueba que analiza la presencia de Anticuerpos IgM e IgG contra proteínas extracelulares de Mycobacterium Tuberculosis. Entre los grupos estudiados, los de segundo semestre mostraron tener mayor contacto con M. tuberculosis que los de noveno y décimo semestres al analizar los resultados del grupo F6, F7 y F8 donde hay más estudiantes positivos a las pruebas estudiadas, esto equivale al 29.3% e indica infección presente. En conclusión, los alumnos de reciente ingreso que dieron positivos a las pruebas, ya tuvieron el contacto previo en su entorno y eso significa resistencia inmune ante la infección por Tuberculosis. Además, al no haber un incremento de pruebas IgM positivas en el grupo de alumnos de noveno y décimo semestres nos indica que no existe peligro de infección durante su desarrollo profesional.

abstract

Two tests took, the Mantoux Test, inoculating .1cc of DPP in order to give a reading 48 hours later, taking as positives those that presented an indurate zone of 10 mm or more that means previous contact with this bacillus and obtaining from them 5 cc of venous peripheral blood in order to carry out the ELISA Test to detect latent Tuberculosis in blood, test that analyzes the presence of antibodies IgM and IgG against extracellular proteins of Mycobacterium Tuberculosis. Among the study groups, those pertaining to 2° semester showed more contact with M. tuberculosis than those of 9° and 10° semesters when results were analyzed from groups F6, F7 and F8 where there are more students positive to the studied tests, this is equivalent to 29.3% and it indicates present infection. In conclusion, the students of recent entrance who gave positive to the tests, had previous contact in their environment which means they are immune resistant before Tuberculosis infection. Therefore, since there is no increase of positive IgM in the ninth and tenth semesters this indicates there does not exist any danger of infection during their professional development.

Introducción

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades más antiguas que afecta al ser humano, altamente infectocontagiosa producida por Mycobacterium Tuberculosis. La TB se creía controlada hasta hace unos años, en la actualidad esta enfermedad ha cobrado gran importancia por su elevada prevalencia e incidencia en todo el mundo, debido a la aparición de cepas multidrogaresistentes y estados de inmunosupresión causados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) la enfermedad nuevamente ha estado presentándose en índices elevados haciendo cada vez más difícil la erradicación.

La tercera parte de la población mundial se encuentra infectada por M. tuberculosis; sin embargo, solamente el 5-10% de esta población desarrolla la enfermedad en su forma activa dentro de los primeros cinco años (Tuberculosis primaria) o más tarde (reactivación). Según informes

estadísticos de la OMS sólo en el año 2000 de los 6,000 millones de personas de la población mundial 1,900 millones (un tercio de la población) se encontraba infectada por el bacilo tuberculoso y existían alrededor de 16 millones de enfermos de tuberculosis; el 95% de los casos nuevos se encuentran en países subdesarrollados.¹

En vista de la alarmante propagación de la enfermedad, parece existir la posibilidad de que el personal de salud, incluyendo el personal de salud bucodental, pueda llegar a ser afectado por la infección de tuberculosis. No obstante, la información epidemiológica actual, que en general se acepta, apoya la conclusión de que no existe mayor riesgo de contraer tuberculosis durante el tratamiento dental, a condición que se adopten procedimientos apropiados para controlar la infección.

La FDI urge a todas sus asociaciones, miembros y a todos los profesionales de salud bucodental a que tomen conocimiento de esta enfermedad pandémica y que estén

al corriente de sus características demográficas en cada localidad, porque la prevalencia de la enfermedad varía mucho en términos globales.

El control de la propagación de tuberculosis, es un elemento importante en el control de la infección en odontología, en el concepto de la precaución universal que se centra en la premisa que por medio de la historia clínica y examen médico no se puede identificar o reconocer a todos los pacientes o portadores de infecciones. En consecuencia, todos los pacientes deben ser considerados como potencialmente infecciosos. Sin embargo, recientemente se han combinado las precauciones universales con pautas dirigidas a reducir el riesgo de la transmisión de patógenos por medio de gotas, aerosoles o contacto directo, para establecer un conjunto unificado de prácticas clínicas llamadas "precauciones estandarizadas". Cuando se está tratando a pacientes con enfermedades como la tuberculosis, que puede ser transmitida por estas vías de exposición, puede ser que sea necesario establecer precauciones adicionales o aplazar el tratamiento.

La FDI reafirma enérgicamente que es importante adherirse a las recomendaciones actuales relacionadas con el control de la infección, según han sido descritas por los organismos locales e internacionales pertinentes, para así minimizar la propagación en la odontología de enfermedades respiratorias y de otras infecciones. En este contexto será necesario conceder particular importancia a la vacunación, barbijos/protectores faciales y la ventilación.

Vacunación

La vacuna BCG es el procedimiento preventivo universal contra la tuberculosis.

La FDI respalda la política/normativa de la vacunación BCG para el personal de salud bucodental en regiones geográficas o ambientes sanitarios donde la tuberculosis está muy extendida.²

Materiales y método

Estudio de tipo descriptivo, abierto, observacional y transversal, se realiza un análisis comparativo del contacto con el *Mycobacterium Tuberculosis* mediante la Prueba de Mantoux y la Prueba de ELISA para diagnóstico de Tuberculosis latente en sangre entre estudiantes de segundo, noveno y décimo semestres de la Facultad de Odontología de la UANL, México, la inoculación del PPD, las lecturas de dicho examen y las tomas de muestra de sangre se efectuaron en la clínica de Odontología Integral de la facultad y los procedimientos químicos en el laboratorio de Inmunología de la Facultad de Medicina de la misma UANL.

Para la realización de este estudio se ha considerado incluir alumnos de segundo semestre (92) que no han tenido contacto con pacientes en las clínicas de la facultad y alumnos de noveno y décimo semestres (108) que han tenido contacto con pacientes en las clínicas de: Odontolo-

gía Preventiva, Admisión y Diagnóstico, Rayos X, Exodoncia, Operatoria Dental, Periodoncia, Cirugía, Prótesis Total, Endodoncia, Coronas y Puentes y Clínica Integral.

Después de la selección de los dos grupos de alumnos, se citaron por grupos de 40 los días hábiles lunes, martes y miércoles en diferentes fechas en las instalaciones de la Clínica de Odontología Integral de la Facultad de Odontología de la UANL. Se llenó la ficha de identidad (figura 1) de cada uno solicitando su credencial de estudiante de la UANL y el consentimiento informado firmado para proceder a practicar la prueba Mantoux (figuras 2, 3) en la cara ventral del antebrazo y se les tomó 5ml de sangre venosa periférica (figura 4).



Figura 1. Captura de datos y firma de consentimiento informado.



Figura 2. Inoculación de PPD (Prueba de Mantoux).



Figura 3. PPD aplicado.



Figura 4. Toma de muestra de sangre.

Cada grupo de 40 estudiantes se citó 48 horas después para la lectura y captura de datos de la Prueba de Mantoux (figura 5).



Figura 5. Reacción positiva a la prueba de Mantoux, más de 10 mm.

La sangre venosa se dejó coagular (figura 6) y se tomó el suero para determinar anticuerpos IgM e IgG contra proteínas extracelulares de *Mycobacterium Tuberculosis* cepa H37Rv obtenidas del Departamento de Inmunología de la Facultad de Medicina de la UANL.



Figura 6. Sangre en coagulación.

La determinación de los anticuerpos se realizó por la Técnica de ELISA en placas de 96 pozos (figura 7), las cuales se cubrieron previamente con las proteínas extracelulares de *Mycobacterium Tuberculosis*.



Figura 7. Prueba de ELISA en placas de 96 pozos.

Posteriormente se adicionaron los sueros de los estudiantes, se incubaron una hora a temperatura ambiente en agitación (figura 8), se efectuaron tres lavados y se agregó el anti-anticuerpo anti IgM y anti IgG marcado con peroxidasa, se incubó una hora a 37°C y se realizaron nuevamente tres lavados (figura 9).



Figura 8. Agitación de los sueros.



Figura 9. Adición de sueros.

Se agregó el sustrato para incubar por 20 minutos en la oscuridad, y fue añadida la solución de Stop y se tomó la lectura de la placa en un espectrofotómetro de ELISA a una longitud de onda de 492 nm con un filtro de 620 nm.

Se obtuvieron las lecturas en densidad óptica. El punto de corte para que la muestra sea considerada positiva, son aquellas que den lecturas arriba de 0.3 de densidad óptica.

Análisis estadístico: los resultados de ambos grupos han sido clasificados en paquetes diferentes para el análisis descriptivo y comparativo.

Resultados

FORMATOS	2º	%	8º, 10º	%
	Sam.		Sam.	
F-1 PPD(-) IgM(-) IgG(-)	33	35.86	37	34.25
F-2 PPD(-) IgM(-) IgG(+)	8	8.68	33	30.56
F-3 PPD(+) IgM(-) IgG(+)	3	3.26	23	21.29
F-4 PPD(+) IgM(+) IgG(-)	6	6.52	1	0.92
F-5 PPD(+) IgM(+) IgG(+)	4	4.34	0	0
F-6 PPD(+) IgM(-) IgG(-)	21	22.82	12	11.11
F-7 PPD(-) IgM(+) IgG(-)	13	14.13	1	0.92
F-8 PPD(-) IgM(+) IgG(+)	4	4.34	0	0
F-9 no fue posible obtener la muestra de sangre			1	0.92
TOTAL DE ALUMNOS	92		108	

Tabla 1

Discusión

Dada la gran cantidad de enfermedades infecto contagiosas a las que está expuesto el estudiante de odontología y el odontólogo, resulta justificante toda investigación realizada sobre estos aspectos, la Tuberculosis se propaga sin tener un control y se presenta en todos los estratos sociales, en los cuales existe un gran número de individuos con la enfermedad latente sin que cause manifestaciones.

En la odontología influye importantemente el uso de las turbinas ya que generan gran cantidad de aerosoles, algunos de ellos en forma de pequeñas partículas que se encuentran en suspensión y que ingresan con extrema facilidad a las vías respiratorias y otros que por su peso caen en superficies duras y se tiene contacto con ellos, es entonces que el odontólogo está altamente expuesto y es considerado individuo de alto riesgo para contraer y transmitir enfermedades infectocontagiosas.

El presente estudio se realizó con base en el conocimiento de que la prueba de Mantoux positiva indica contacto con el bacilo de la Tuberculosis (10 mm o más de zona indurada) al realizar la lectura 48 horas después de

la aplicación del derivado de proteína purificada en el antebrazo; sin embargo, sabemos también que dicha prueba es factible que emita falsos resultados dado que en ocasiones da positiva al contacto con otras bacterias; que la IgM positiva detecta tuberculosis latente en sangre y la IgG positiva manifiesta memoria inmunológica del contacto con el bacilo.

En este estudio de tipo descriptivo, abierto, observacional, y transversal, se realizó un análisis comparativo del contacto con el Mycobacterium tuberculosis mediante la Prueba de Mantoux y la Prueba de ELISA para diagnóstico de Tuberculosis latente entre estudiantes de segundo, noveno y décimo semestres de la Facultad de Odontología de la UANL, dividiéndolo en dos grupos para realizar el análisis y la comparación. Se deduce con los resultados obtenidos que un buen número de sujetos PPD negativos pero IgG positivos pasarían como no expuestos al bacilo de la TB si solo se concreta el uso rutinario y común de la prueba de Mantoux para diagnóstico del contacto con el bacilo de la TB. Lo anterior se comprueba en los resultados obtenidos en el F2 de los estudiantes de noveno y décimo semestres, dado que la IgG en 33 de los casos positiva nos indica que el individuo ya fue expuesto aún resultando con el PPD negativo, por lo tanto realizar los estudios de laboratorio mediante la Prueba de ELISA es altamente recomendable.

Analizando los resultados del F5, ninguno de los estudiantes de noveno y décimo semestres fue positivo y solamente cuatro de segundo dieron positivas las tres pruebas, lo que nos indica infección latente y probablemente activa en estos sujetos.

Llama la atención que entre los grupos estudiados, los de segundo semestre (reciente ingreso) mostraron tener mayor contacto con M. tuberculosis que los de noveno y décimo semestres al analizar los resultados del grupo F6, F7 y F8 donde hay más estudiantes positivos a las pruebas estudiadas.

De los 92 estudiantes analizados de segundo semestre, 27 de ellos resultaron con IgM positivo, esto equivale al 29.3% e indica infección presente, es importante este número ya que uno de cada tres estudiantes, pudiera estar infectado con M. tuberculosis al ingresar a la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Dado que solamente dos alumnos de un total de 108 analizados en los semestres superiores resultaron positivos a la IgM, esto equivale a un porcentaje de 1.8%.

Estos resultados nos indican que durante su proceso educativo en la licenciatura de Odontología, su sistema inmune está resolviendo la infección y que la posibilidad de que ellos se infecten durante los años de su estancia en la Facultad de Odontología es real, sin embargo su sistema inmune y las medidas precautorias como la utilización de las barreras de protección desechables que se han dispuesto desde 1994 en Control de Infecciones, logran que haya resolución de la infección y en caso de reinfección en contacto con los pacientes, ya existe memoria inmunológica que los protege, esto último en base a los resultados en los grupos F2 y F3 de IgG positivos

que se encuentran en un porcentaje de 30.8% y 21.4 % respectivamente.

Otro dato importante es que de los 108 alumnos de noveno y décimo semestres en estudio, solamente dos se encuentran con la infección latente.

A los 29 sujetos con IgM positivo, se les indicó tomarse una radiografía de tórax para corroborar el diagnóstico y de ser positivo se dará tratamiento anti-tuberculoso.

En la institución en que se realiza el estudio, existen un total de 2,850 estudiantes en la licenciatura, por lo que se considera que un tamaño de muestra mayor en una siguiente investigación sería de gran utilidad para comparar estos resultados dado que la presente significa el 14.25% de la población total.

Otra recomendación muy relevante es dar seguimiento a los individuos que han dado la prueba IgM(+) en el caso de los de segundo semestre para observar si se presenta conversión a IgG(+) durante el tiempo que transcurran sus estudios y corroborar que su sistema inmunológico desarrolle de manera natural los anticuerpos ante el bacilo o sigue siendo IgM(+). Este análisis se recomienda cuando cursen décimo semestre.

En estudios previos han investigado Arce-Mendoza et al, un estudio in Vitro en células de sujetos PPD negativo y positivo estimulados con diferentes fracciones de *M. tuberculosis*, proteínas extracelulares, intracelulares, lípidos y polisacáridos donde observaron un incremento en la producción de IL-1, TNF e IL-2 por parte de las proteínas intracelulares de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, también de IFN por parte de todas las fracciones de la micobacteria, incluyendo la bacteria completa. Además observaron un incremento en la expresión de CD14, CD206 (receptor de manosa) y TLR4.²¹

La meta del estudio fue evaluar la respuesta inmune humoral mediada de IgG, IgA e IgM contra 38-kDa + 16-kDa y antígenos micobacteriales de 38-kDa + lipoarabinomano (LAM) en fluido bronco-alveolar (BALF) de pacientes con TB pulmonar. Se examinaron 179 muestras BALF (56 TB y 123 NTB). Se utilizaron ensayos comercialmente disponibles basados en ELISA contra proteínas 38-kDa y 16-kDa más LAM. Las pruebas examinadas para detección de IgG en BALF pueden ser utilizadas en combinaciones con otros métodos de diagnóstico para incrementar la precisión del diagnóstico pulmonar de TB.⁶⁴ Adriana D'Alessandro y Jacobus H. de Waard, analizaron dos pruebas serológicas, Pathozyme-TB complex plus® y Pathozyme-Myc IgG® fueron evaluadas por su sensibilidad y especificidad con suero de pacientes, no infectados por VIH, con tuberculosis (TBC) pulmonar y personas sanas con la prueba de tuberculina positiva. La sensibilidad y la especificidad de ambas pruebas fueron de 50 y 80% >, 95 y 80% >, respectivamente.

En el mismo grupo de estudio, la baciloscopia tuvo un VPP de 100% y un VPN de 97%. Se concluyó que la baciloscopia es una mejor herramienta diagnóstica para descartar TBC en pacientes. Sin embargo, debido a los altos VPN y VPP de las pruebas de ensayo de ELISA, éstas pueden resultar útiles como pruebas complementarias

para excluir o confirmar la enfermedad en determinados pacientes, con baciloscopia negativa y alta sospecha clínica de TBC.

Alfonzo Uribe¹, Oswaldo Jave², Jaime Alegre², Marco Valladares², Héctor Díaz², Antenor Hernández², Antonio Salas², Teresa Montoya³, Elvia Álvarez⁴ evaluaron 81 casos de tuberculosis demostrados mediante frotis y cultivo y/o biopsia positiva para bacilo de Koch (BK) y 86 controles demostrados sanos. Se utilizó la prueba de diagnóstico serológico de TB mediante la respuesta de IgA al antígeno P-90, con la prueba de enzima inmunoabsorbente (kit Kreatech EIA-TB, Amsterdam, Holanda), preparada a partir del BCG. Resultados: la sensibilidad de la prueba es 96,3%, la especificidad 77,9%. Conclusiones: la detección de inmunoglobulina A mediante el antígeno clase Kp-90 Im CRAC del *Mycobacterium tuberculosis* no es de utilidad complementaria en el diagnóstico de tuberculosis, especialmente en el gran porcentaje de pacientes que es tratado como BK negativo.

Betancourt, J¹; Ruiz, N²; Cruces, P² y Velásquez, W³, analizaron 200 muestras para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, 20 (10,0%) resultaron positivas por el método de cultivo, sólo 11 (5,5%) resultaron sueros positivos por el método de ELISA. El cultivo, la baciloscopia y ELISA presentaron una sensibilidad de 100, 65 y 55%, respectivamente. Los resultados obtenidos sugieren que el método de cultivo por Ogawa-Kudoh, es mucho más sensible; por lo tanto, este método proporciona resultados más confiables y precisos, especialmente en muestras con baja densidad de bacilos.

Sampson E, Dhuru VB, infección y control de exposición en las escuelas en los Estados Unidos, *J Dent Educ* 64 (10): 694-702, 2000 mediante una encuesta realizada en todas las escuelas dentales estadounidenses y canadienses indica que varios cambios sustanciales han ocurrido en el control de infecciones y control de exposición en los últimos quince o veinte años. Predominantemente entre estos se encuentra que la responsabilidad de la preparación de instrumental y esterilización en la mayoría de las escuelas ha pasado del alumno al personal capacitado, la práctica rutinaria universal de precauciones ha eliminado la necesidad de tratar pacientes conocidos que llevan enfermedades en la sangre en un área especial y los requerimientos de pre-admisión y registro de vacunación y filtro de salud han cambiado significativamente. Otros cambios importantes son el resultado del hecho de que la mayoría de las escuelas en EEUU respondiendo a la encuesta están ahora, en gran medida, cumpliendo el Estándar de Patógenos en Sangre OSHA o requerimientos equivalentes.

Conclusiones

1. En este estudio interno se detecta de acuerdo a los resultados, que la prueba serológica nos dio mayor información acerca de los contactos previos con el bacilo de la Tuberculosis al compararla con la clásica prueba

cutánea de Mantoux o PPD, la cual fue relativamente pobre en dar información.

2. Realmente no existe riesgo de exposición ante el bacilo de la Tuberculosis en nuestros estudiantes de Odontología y los pacientes que son atendidos por ellos debido a todas las medidas precautorias que se utilizan para evitar la adquisición de enfermedades infecto contagiosas durante la práctica, ya que no hubo diferencias significativas en la seroconversión entre los estudiantes de segundo semestre que no han tenido contacto con pacientes y los de noveno y décimo semestres que han tenido contacto en las diferentes clínicas de la institución.

Bibliografía

- 1.- Díaz, Verdusco Manuel de Jesús. Dos casos de reactivación de tuberculosis pulmonar por infliximab: Problemas y propuestas de solución. Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex. 18(1):27-37. 2005.
- 2.- Tuberculosis y el Ejercicio de la Odontología, Declaración de Principios de la FDI, Publicación original. Acta odontol. venez. ene. 2002, vol. 40, no. 1, p. 61-66. ISSN 0001-6365.
- 3.- Divo, Alejandro. Genero Mycobacterium tuberculosis, bovis y otras especies. Tuberculosis y micobacteriosis en: Divo Alejandro Microbiología Medica, p.p. 191-199, Editorial Interamericana, México. 1977.
- 4.- Ramírez, Rivera N., Cocotle, Ronzón B., Méndez, Pérez A., Arenas, Benhumea José. 2002. Mycobacterium tuberculosis: Su pared celular y la utilidad diagnóstica de las proteínas 16 y 38 kDa. 2(2).
- 5.- T.M. Daniel 2006. The history of tuberculosis. Respir Med. 100(11): 1862-70.
- 6.- Cabello, Romero. Microbiología y Parasitología Humana bases etiológicas de las enfermedades infecciosas, Editorial Medica Panamericana. 1999. 382-388.
- 7.- Madigan, Martinko, Parker, Brock. Biología de los Microorganismos, Prentice Hall. España. 2000.: 734-736.
- 8.- B.W. James, A. Williams and P.D. Marsh. 2000. The physiology and pathogenicity of Mycobacterium tuberculosis grown under controlled conditions in a defined medium. Journal of Applied Microbiology 88: 669-677.
- 9.- Sánchez, Hernández I.M., Ussetti, Gil P., Melero, Moreno C. y Rey, Durán R., 1998. Tuberculosis: aspectos epidemiológicos. Etiopatogenia. Mani-festaciones clínicas. Diagnóstico. Medicina 7(79): 3666-3671.
- 10.- Ledermann, Walter D. 2003. Tuberculosis after Koch's discovery. Rev Chil Infect Edición aniversario. 48-50.
- 11.- Raviglione, M.C., D.E. Snider, and A. Kochi. 1995. Global Epidemiology of Tuberculosis. JAMA. 273(3): 220-226.
- 12.- Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993, para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.
- 13.- Schluger, N.W. y Rom, W. 1998. The Host Immune Response to Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 157:679-691.
- 14.- Pestana, E., Telo, L., Gomes, M.J., Amaral-Marques, R. 1993. Extrapulmonary tuberculosis. Acta Med Port. 6(5):175-80.
- 15.- Ueda, T., Murayama, T., Hasegawa, Y., Bando, K. 2004. Tuberculous lymphadenitis: a clinical study of 23 cases. Kekkaku. 79(5):349-54.
- 16.- Fanlo, P., Tiberio, G. 2007. Extrapulmonary tuberculosis. An Sist Sanit Navar. 30 Suppl 2:143-62.
- 17.- Rivas, Santiago Bruno, Vieyra, Reyes Patricia y Araujo, Zaida. 2005. Respuesta de inmunidad celular en la tuberculosis pulmonar. Rev. Invest. Clin. 46(4):391-412.
- 18.- Olaiz, Fernández Gustavo, Rojas, Rosalía, Aguilar, Salinas Carlos, Rauda, Juan, Villalpando, Salvador, 2007. Diabetes mellitas en adultos mexicanos. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. Salud Pública Mex. 49 suppl 3:S331-S337.
- 19.- Herrera, Barrios María, Torres, Rojas Martha, Juárez, Carvajal Esmeralda, Sada, Diaz Eduardo. 2005. Mecanismos moleculares de la respuesta inmune en la tuberculosis pulmonar humana. Rev Inst Nal Enf Resp Mex. 18(4): 327-336.
- 20.- Raja, Alamelu. 2004. Immunology of tuberculosis. Indian J Med Res 120: 213-232.
- 21.- Arce-Mendoza et al, 2008. Los extractos de Mycobacterium tuberculosis inducen la producción selectiva de citocinas inflamatorias y receptores de membrana. Medicina Universitaria; 10(39):79-86.
- 22.- Sada, Diaz Eduardo. 2003. Respuesta inmune en la tuberculosis. Gac Méd Méx 139 (5):481-486.
- 23.- Comstock, G.W. 1982. Epidemiology of tuberculosis. Am. Rev. Respir. Dis. 125: 815.
- 24.- Abbas, A.K. y Lichtman, A.H. 2004 Inmunología celular y molecular. Editorial ELSEVIER. España. Pp 184-186, 243-269, 298-299.
- 25.- Gehring, A.J., et al. 2003. The Mycobacterium tuberculosis 19-kidodal-ton lipoprotein inhibits gamma interferon-regulated HLA-DR and FcR1 on human macrophages through Toll-like receptor 2. Infect. Immune. 71(8): 4487-4497.
- 26.- Pais, T.F., et al. 2000. Antigen specificity of T-Cell response to Mycobacterium avium infection in mice. Infect. Immun. 68(8):4805-4810.
- 27.- Cooper, A.M., Roberts, A.D., Roades, E.R., Callahan, J.E., Getzy, D.M., Orme, I.M. 1995. The role of interleukin-12 in acquired immunity to Mycobacterium tuberculosis infection. Immunology. 84(3):423-432.
- 28.- Trinchieri, G. 1995. Interleukin-12: A proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific adaptive immunity. Annu Rev Immunol. 13:251-76.
- 29.- Torres, M., Méndez, Sampeiro P., Jiménez, Zamudio L., Terán, L., Cama-rena, A., Quezada, R., Ramos, E., Sada, E. 1994. Comparison of the immune response against Mycobacterium tuberculosis antigens between a group of patients with active pulmonary tuberculosis and healthy household contacts. Clin Exp Immunol. 96(1):75-8.
- 30.- Gong, J.H., Zhang, M., Modlin, R.L., Linsley, P.S., Iyer, D., Ling, Y., y Barnes, P.F. 1996. Interleukin-10 downregulates Mycobacterium tuberculosis induced Th1 responses and CTLA-4 expression. Infect Immun 64(3):913-918.
- 31.- Mosmann, T.R., Moore, K.W. 1991. The role of IL-10 in crossregulation of TH1 and TH2 responses. Immunol Today. 12(3):A49-53.
- 32.- Rojas, M., Olivier, M., Gros, P., Barrera, L.F., García, L.F. 1999. TNF- α and IL-10 modulate the induction of apoptosis by virulent Mycobacterium tuberculosis in murine macrophages. J Immunol. 162:6122-6131.
- 33.- Bogdan, C., Vodovotz, Y., Nathan, C. 1991. Macrophage deactivation by interleukin 10. J Exp Med. 174(6):1549-55.
- 34.- Russo, D.M. et al. 2000. Naive human T cell develop into Th1 effectors after stimulation with Mycobacterium tuberculosis infected macrophages or recombinant Ag85 proteins. Infect. Immun. 68(12):6826-6832.
- 35.- Aktogu S, Yorgancioglu A, Cirak K, Kose T, Dereli SM. 1996. Clinical spectrum of pulmonary and pleural tuberculosis: A report of 5480 cases. Eur Respir J. 9:2031-2035.
- 36.- Young, D.B. and Garbe, T.R. 1991. Heat shock proteins and antigens of Mycobacterium tuberculosis. Infect. Immun. 59(9):3086-3093.
- 37.- Chang, Z., et al. 1994. The immunodominant 38-kDa lipoprotein antigen of Mycobacterium tuberculosis is a phosphate-binding protein. J. Biol. Chem. 269: 1956-1958.
- 38.- Lee, B.Y., Heftya, S.A, and Brennan, P.J. 1992. characterization of the major membrane protein of virulen Mycobacterium tuberculsis. Infect. Immune. 60(5):2066-2074.
- 39.- Hirschfield, G.R., et al. 1990. peptidoglycan-associated polypeptides of Mycobacterium tuberculosis. J. Bacteriol. 172(2):1005-1013.
- 40.- Sharmar, M.K., et al. 2003. identification of a predominant isolate of Mycobacterium tuberculosis using molecular and clinical epidemiology tools and in vitro cytokine responses. BMC infectious Disease. 1-10.
- 41.- Sorensen, A.L., et al. 1995. Purification and characterization of low-molecular-mass T-cell antigen secreted by Mycobacterium tuberculosis. Infect. Immun. 63(5): 1710-1717.
- 42.- Dollon, D.C., et al. 2000. Molecular and immunological characterization of Mycobacterium tuberculosis CFP-10 an immunodiagnostic antigen missing in Mycobacterium bovis BCG. J. Clin. Microbiol. 38:3285-3290.
- 43.- Horwitz, M.A., et al. 1995. protective immunity against tuberculosis inuced by vaccination with major extracellular proteins of Mycobacterium tuberculosis. Proc Natl Acad Sci. 92:1530-1534.
- 44.- Lopez-Vidal, Y., et al. 2004. Response of IFN- γ and IgG to ESAT-6 and 38 kDa recombinant proteins and their peptides from Mycobacterium tuberculosis in tuberculosis patients and asymptomatic household contacts may indicate possible early-stage infection in the latter. J. armed. 35:308-317.
- 45.- Cardoso, F.L., et al. 2002. T-cell responses to the Mycobacterium tuberculosis-specific antigen ESAT-6 in Brazilian tuberculosis patients. Infect. Immun. 70(12):6707-6714.
- 46.- Brusasca, P.N., et al. 2001. Immunological characterization of antigens encoded by the RD1 region of the mycobacterium tuberculosis genome. Scand. J. Immunol. 54:448-452.
- 47.- Lalvani, A., Brookes, R., Wilkinson, R.J., Malin, A.S., Pathan, A.A., Andersen, P., Dockrell, H., Pasvol, G., Hill, A.V. 1998. Human cytolytic and interferon gamma-secreting CD8+ T lymphocytes specific for Mycobacterium tuberculosis. Proc Natl Acad Sci. 95:270275.
- 48.- Pathan, A.A., Wilkinson, K.A., Wilkinson, R.J., Latif, M., McShane, H., Pasvol, G., Hill, A.V., Lalvani, A. 2000. High frequencies of circulating IFN- γ -secreting CD8 cytotoxic T cells specific for a novel MHC class I-restricted Mycobacterium tuberculosis epitope in M. tuberculosis-infected subjects without disease. Eur J Immunol. 30:27132721.
- 49.- Niladri, Ganguly¹, Pham H Giang¹, Sandip K Basu¹, Fayaz Ahmad Mir^{1,2}, Imran Siddiqui¹ and Pawan Sharma. 2007. Mycobacterium tuberculosis 6-kDa Early Secreted Antigenic Target (ESAT-6) protein downregulates Lipopolysaccharide induced c-myc expression by modulating the Extracellular Signal Regulated Kinases 1/2. BMC Immunology.
- 50.- Van der Bruggen, T., Nijenhuis, S., van Raaij, E., Verhoef, J., van Asbeck, B.S. 1999. Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor alpha production by human monocytes involves the raf-1/MEK1-MEK2/ERK1-ERK2 pathway. Infect Immun, 67:3824-3829.

- 51.- Cheng, M., Wang, D., Rousset, M.F. 1999. Expression of c-Myc in response to colony-stimulating factor-1 requires mitogen-activated protein kinase Kinase-1. *J Biol Chem*, 274:6553-6558.
- 52.- Stanley, S., Raghavan, S., Hwang, W.W. & Cox, J.S. 2003. Acute infection and macrophage subversion by *Mycobacterium tuberculosis* require a specialized secretion system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 100:1300113006.
- 53.- Pathak, S.K., Basu, S., Basu, K.K., Banerjee, A., Pathak, S., Bhattacharya, A., Kaisho, T., Kundu, M., Basu, J. 2007. Direct extracellular interaction between the early secreted antigen ESAT-6 of *Mycobacterium tuberculosis* and TLR2 inhibits TLR signaling in macrophages. *Nat Immunol*. 8(6):610-618.
- 54.- Durán, Varela Blanca., Franco, Gallegos Ernesto., Tufiño, Olivares Edith., Perea, Sánchez Alfonso. 2002. Diabetes mellitus tipo 2 en pacientes adultos con tuberculosis pulmonar. *Rev Med IMSS* 2002; 40 (6): 473-476.
- 55.- Zarate, Treviño A. Diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus en: *Diabetes Mellitus bases para su tratamiento*, Editorial Trillas. México. 1997. Pp: 31-41.
- 56.- González, et al. 2005. Reactividad al derivado proteínico purificado (PPD) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 según tiempo de diagnóstico. *Med Int Mex* 21:399-402.
- 57.- Marvisi, M., Marani, G., Brianti, M., Della Porta, R. 1996. Pulmonary complications in diabetes mellitus. *87(12):623-7*.
- 58.- Morales, San Claudio Pilar. 2005. Respuesta inmune celular contra antígenos de *M. tuberculosis* en pacientes diabéticos e infectados con *M. tuberculosis*. U. A. Nuevo León. Tesis de licenciatura.
- 59.- Delgado, Rospigilosi Luis., Seclen, Santisteban Nicolás., Gotuzzo, Herencia Eduardo. 2006. Tuberculosis in diabetic patients: An epidemiologic and clinical study at the Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Med Hered* 17 (3): 132-140.
- 60.- Rivas-Santiago, B., Vieyra-Reyes, P., Araujo, Z. Respuesta de inmunidad celular en la tuberculosis pulmonar humana. Estudio, Departamento de Investigación en Microbiología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México, 2005.
- 61.- Tuberculosis extrapulmonar: Generalidades, Marjorie P. Goleen, M.D. Escuela de Medicina de la Universidad de Yale y Hospital de San Rafael, New Haven, Connecticut Holenarasipur R. Vikram, M.D. Clínica Mayo, Scottsdale, Arizona, 2005.
- 62.- Esther Julián, Lourdes Matas, José Alcalde y Marina Luquin, Comparación de Respuestas de Anticuerpos a una Combinación Potencial de Glicolípidos específicos y Proteínas para Probar la Mejora en Sensibilidad en el Serodiagnóstico de Tuberculosis, Departamento de Genética y de Microbiología, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Barcelona, Ballterra, Encuesta de Microbiología, Hospital Universitario Germans Trias y Pujol, Badalona, y Programa de Control y Prevención de la Tuberculosis, Departamento de Salud y Seguridad Social, Barcelona, España, 2003.
- 63.- A.H. Diacon*, B.W. Van de Wal*, C. Wyser*, J. P. Smedema*, J. Bezuidenhout*, C. T., Bolliger*, G. Walz*, Herramientas de diagnóstico en pleuresía tuberculosa: un estudio comparativo directo © ERS Journals Ltd. *Eur Respir J*, 22:589-591, 2003.
- 64.- Instituto Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares, Departamento de Diagnósticos de Laboratorio e Inmunología Clínica del Desarrollo de la Universidad Médica de Varsovia, Respuesta Inmune Humoral contra Antígenos micobacteriales en fluido bronco-alveolar de pacientes con tuberculosis. Varsovia, Polonia, 2005.
- 65.- S.T. Beck, O.M. Leite, R. S. Arruda, y A.W. Ferreira, Uso Combinado de Western Blot/ELISA para Mejorar el Diagnóstico Serológico de Tuberculosis Humana, Universidad Federal de Santa Maria, Santa Maria, R.S; Hospital Clínico Facultad de Medicina de la Universidad de Sao Paulo, Sao Paulo; Hospital Clínico de Sao Paulo; Biolab-Merieux S/A e Instituto de Medicina Tropical, Sao Paulo, SP. Brasil, 2006.
- 66.- Konstantin Iyashchenko, Roberto Colangeli, Michel Houde, Hamdan al Jahdali, Dick Menzies y Maria Laura Gennaro, Respuestas Heterogéneas de Anticuerpos en Tuberculosis, Instituto de Investigación de Salud Pública, Nueva York, Nueva York 10016, y Biochem Immuno Systems Inc. e Instituto Neumológico de Montreal, Montreal, Québec, Canadá, 1998.
- 67.- Sudha Puttumarthy, Virginia C. Wells y Arthur J. Morris. Una Comparación de Siete Pruebas para Diagnóstico Serológico de Tuberculosis, Departamento de Microbiología, Green Lane y Hospital Nacional de la Mujer, Auckland, Nueva Zelanda, 2000.
- 68.- K. Samanich, J.T. Belisle, y S. Leal. Homogeneidad de Respuestas de Anticuerpos en Pacientes con Tuberculosis, Departamento de Patología, Universidad de Nueva York, Escuela de Medicina, Nueva York, Nueva York 10016, Departamento de Microbiología, Universidad Estatal de Colorado, Fort Collins, Colorado 80523, y Centro de Investigación para el SIDA e Infección de VIH, Centro Médico de Asuntos para Veteranos, Nueva York, Nueva York 10010, 2001.
- 69.- Karen Samanich, John T. Belisle, Michael G. Sonnenberg, Marc A. Keen, Susan Zolla Pazner, y Suman Leal. Delineado de Respuestas de Anticuerpos Humanos a Antígenos de Filtrado de Cultivo de *Mycobacterium tuberculosis*, Departamento de Patología, Centro Médico Universitario de Nueva York y Centro de Investigación para el SIDA e Infección de VIH, Centro Médico VA, Nueva York, Nueva York; Departamento de Microbiología, Universidad del Estado de Colorado, Fort Collins, 2003.
- 70.- Gupta, S., Shende, N., Bhatia, A.S., Kumar, S., Harinath, B.C. Respuesta de anticuerpos de subclase IgG a serina proteasa micobacteriana en diferentes etapas de tuberculosis pulmonar, Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales Jammalal Bajaj, Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciencias Médicas Mahatma Gandhi, Sevagram, Maharashtra India, 2005.
- 71.- Kaisermann, M.C., Sardella, I.G., Trajman, A., Coelho, L.V., Kampfer, S., Jonas, F., Singh, M., Saad, M.H. Respuestas de anticuerpo IgA a antígenos recombinantes MPT-64 y MT-10.3 (Rv3019c) de tuberculosis *Mycobacterium* en fluido pleural de pacientes con pleuresía tuberculosa, Universidad Federal de Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil, 2005.
- 72.- H. Fja Ibrant*, M. Ridell#, L.O. Larsson*. La prueba cutánea de tuberculina en relación a las reacciones inmunológicas in vitro en trabajadores de la salud vacunados con BCG. H. Fja Ibrant, M. Ridell, L.O. Larsson. #ERS Journals Ltd 2001.
- 73.- Chiang, I.H., Suo, J., Bai, K.J., Lin, T.P., Luu, K.T., Yu, C.J., Yang, P.C. Serodiagnóstico de tuberculosis: un estudio comparando tres antígenos micobacterianos específicos, Buró de Control de Enfermedades Crónicas de la Provincia de Taiwán, Departamento de Medicina de Laboratorio y Medicina Interna, Colegio de Medicina, Universidad Nacional de Taiwán, Instituto de Ciencias Biomédicas, Academia Sinica, Taipei, Taiwán, República de China, 2003.
- 74.- Guy, B., Marks, Jun Bai, Sheila, E., Simpson, Elizabeth A., Sullivan y Gregory J. Stewart. Incidencia de Tuberculosis entre un Grupo de Refugiados Positivos a la Tuberculina en Australia, Reevaluando la Estimación del Riesgo, Servicio de Salud del Área Sud-Oeste de Sydney, Instituto de Medicina Respiratoria, Universidad de Sydney, Escuela de Pediatría, Universidad de Nueva Gales del Sur y Servicios de Salud del Área del Centro de Sydney, Nueva Gales Sur, Australia, 2003.
- 75.- E.D.Chan, L. Heifets, M. D. Iseman. Diagnóstico inmunológico de tuberculosis: un estudio. División de Ciencias Pulmonares y Medicina de Cuidado Crítico, Universidad de Colorado, Centro de Ciencias de la Salud y Centro Judío Nacional de Investigación y Medicina, Denver, CO, USA, 2000.
- 76.- Esther Julián, Lourdes Matas, José Alcalde, y Marina Luquin, Comparación de Respuestas de Anticuerpos a una Combinación Potencial de Glicolípidos específicos y Proteínas para Probar la Mejora en Sensibilidad en el Serodiagnóstico de Tuberculosis, Departamento de Genética y de Microbiología, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Barcelona, Ballterra, Encuesta de Microbiología, Hospital Universitario Germans Trias y Pujol, Badalona, y Programa de Control y Prevención de la Tuberculosis, Departamento de Salud y Seguridad Social, Barcelona, España, 2003.
- 77.- 1.Od. Yumna M. Romero Zoghbi, 2. Od. Mildred García Gil, 3. Od. Fanny Trigo Rodríguez, 4. Dr. Pedro A. Nieto Rivero y 5. Od. Sol C. Del Valle A., TUBERCULOSIS, UN PROBLEMA QUE NO DEBE RIIGNORAR EL ODONTÓLOGO Home > Ediciones > Volumen 40 N° 1 / 2002.
- 78.- José Jaime Zavala Espinoza, José Antonio de Jesús Alejandro, Angelina Patrón de Treviño y Pedro César Cantú Martínez, Jurisdicción Sanitaria No.8, Servicios de Salud en el Estado de Nuevo León (México); *Facultad de Salud Pública Y Nutrición, Universidad Autónoma de Nuevo León, México, 2004.
- 79.- José Guadalupe Sánchez Hernández, Rebeca Thelma Martínez Villarreal, Guillermo Elizondo Riojas* y Sonia Álvarez Dávila**, Programa Universitario de Salud y Educación para la Vida, Universidad Autónoma de Nuevo León (México) y Servicios de Salud de Nuevo León (Nuevo León, México): *Dpto. de Radiología Hospital Universitario, Dr. José Eleuterio González Universidad Autónoma de Nuevo León, México, ** Servicios de Salud de Nuevo León, Jurisdicción Sanitaria No. 4, Nuevo León, México, 2004.
- 80.- Adriana D'Alessandro y Jacobus H. de Waard, Evaluación de dos pruebas comerciales para el serodiagnóstico de la tuberculosis pulmonar, Laboratorio de Tuberculosis, Instituto de Biomedicina, Caracas, Venezuela, 2008.
- 81.- Alfonso Uribe1, Oswaldo Jave2, Jaime Alegre2, Marco Valladares2, Héctor Diaz2, Antenor Hernández2, Antonio Salas2, Teresa Montoya3, Elvia Álvarez4, Evaluación de la prueba de Elisa para anticuerpos contra el antígeno micobacteriano P-90 en el diagnóstico de tuberculosis, 2005.
- 82.- Betancourt, J.1; Ruiz, N.2; Cruces, P.2 y Velásquez, W.3, *Kasmera* 30(2): 137-144 Sensibilidad de los métodos baciloscopia, cultivo y ELISA para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar, en pacientes del Edo. Vargas- Venezuela, 2002.
- 83.- Artículo de investigación, Enfermedades Infecciosas BMC, Respuesta Humoral a HspX G1cB a infección previa y reciente mediante *Mycobacterium tuberculosis*.
- 84.- Sampson, E., Dhuru, V.B. Infección y control de exposición en las escuelas en los Estados Unidos, *J Dent Educ*. 64 (10): 694-702, 2000.
- 85.- Mikitka, D., Mills, S.E., Dazey, S.E., Gabriel, M.E. Infección de Tuberculosis en los Dentistas de la Fuerza Aérea Estadounidense, *4:A, J Dent*. 8 (1): 33-6, 1995.