

14
2. 5. 84



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

PERFIL BACTERIOLOGICO DE LA TUBERCULOSIS EN EL
PABELLON DE INFECTOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL
DE MEXICO, S. S. A. MAYO 1983 - MAYO 1984.



REPOSICION DE LA COPIA ORIGINAL
DEL TITULO ORIGINAL

T E S I S

Que para obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P r e s e n t a

EVA DELIA CALDERON GARCIDUEÑAS



1985



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

- I N D I C E -

CAPITULO	TEMA	PAGINA
I.	INTRODUCCION -----	1
II.	GENERALIDADES -----	2
	- Clasificación de Runyoun-----	3
	- Anatomía macroscópica y microscópica -----	8
	- Estructura y composición química -----	9
	- Naturaleza química de Pared Celular -----	13
	- Citoplasma en microbacterias-----	15
	- Nutrición. Fuente de carbono -----	16
	- Metabolismo. Transporte de azúcares -----	19
	- Vías Metabólicas. Glucosa -----	20
	- Metabolismo del Glicerol -----	21
	- Metabolismo del nitrógeno -----	23
	- Ac.nicotínico. Biosíntesis -----	26
	- Hierro. Metabolismo -----	29
	- Mycobactinas. Estructura -----	30
	- Exoquelinas -----	33
1.0	<u>M.tuberculosis</u> -----	34
1.1	<u>M.ulcerans</u> -----	36
1.2	<u>M.scrofulaceum</u> -----	37
1.3	<u>M.fortuitum</u> -----	37
1.4	<u>M.xenopi</u> -----	39
1.5	<u>M.chelonei</u> -----	39
2.0	PATOLOGIA	
2.1	HISTORIA -----	40

2.2 TUBERCULOSIS PULMONAR-----	42
2.3 Tuberculosis del S.N.C.-----	46
2.4 TB Genitourinaria -----	48
2.5 TB en Huesos y Articulaciones -----	50
2.6 TB en Piel-----	51
2.7 TB Peritoneal-----	52
2.8 Fisopatología. Vías de infección-----	54
- Factor Cordón, Sulfolípidos-----	55
3.0 Diagnóstico-----	58
4.0 TRATAMIENTO-----	62
- Efectos adversos de drogas antituberculosas-----	63
- Drogas antituberculosas-----	64
5.0 PROFILAXIS-----	70
- Terapia preventiva-----	72
III. MATERIAL Y METODO-----	73
- Recolección de muestras clínicas-----	75
- Métodos de concentración y descontaminación-----	76
- Tinciones-----	78
- Cultivos-----	80
- Pruebas Bioquímicas-----	81
IV. RESULTADOS-----	91
- Análisis de Resultados-----	94
V. CONCLUSIONES-----	98

I. I N T R O D U C C I O N .-

La Tuberculosis se ha definido como un padecimiento infectioso provocado por las especies de Mycobacterium y se caracteriza por la formación de tubérculos, y con frecuencia necrosis caseosa en los tejidos. En México, la TB ocupa en la actualidad el decimo-sexto lugar en el cuadro de incidencia de enfermedades transmissibles.-

Se ha observado que existe una mayor predisposición a contraer la enfermedad, en aquellos pacientes que presentan enfermedades subyacentes, como es el caso de Diabetes mellitus ó Cirrosis hepática alcoholico nutricional o bien en enfermos inmunosuprimidos.-

El diagnóstico de los diversos tipos de TB en la actualidad se basa todavía en su mayor parte en la sintomatología clínica del paciente, sin embargo se observa ya una mayor difusión en los centros hospitalarios, de los métodos microbiológicos para un diagnóstico acertado y comprobado de la Tuberculosis. El presente trabajo se enfoca precisamente a la importancia de ese estudio bacteriológico de los pacientes sospechosos de tuberculosis en la población de la Unidad de Infectología del Hospital General de México, S.S.A. y se analizan en él, las manifestaciones clínicas de la enfermedad, haciendo una relación directa de estas con el estudio bacteriológico, observandose que al conjuntar historia clínica y bacteriología, se puede llegar a un diagnóstico más rápido y efectivo en un 100%, que tiene por objeto el beneficio en la salud del paciente tuberculoso.-

Se espera que el presente trabajo aporte información -
útil acerca de las micobacterias, y sobre todo que sea una invi-
tación a proseguir los estudios epidemiológicos y bacteriológicos
sobre una de las enfermedades transmitibles más importantes en -
todo el mundo:

" LA TUBERCULOSIS "

CLASIFICACION

Mycobacterium es un género que presenta crecimiento relativamente lento, gram positivo, caracterizado por su capacidad de resistencia a la decoloración con alcohol-ácido.

Sinónimos: Mycobacterias atípicas atípicas " ó " Mycobacterias no clasificadas" (44)

Clasificación de Runyon.

Ernest H. Runyon publicó en 1959, la clasificación que lleva su nombre. El afirma. " En 1954, el Dr. Emanuel Wolinsky del Laboratorio Trudeau (Saranac Lake, N. Y.) un astuto investigador, me hizo notar una observación que él hizo acerca de la influencia de la luz en el desarrollo de pigmentación amarilla en un cultivo que él estaba estudiando. Esta observación fué el estímulo para mi trabajo, en la diferenciación de los Grupos I, II, III, IV, así como también el tiempo de desarrollo que presentaban los microorganismo" (37)

Grupo I: FOTOCROMOGENOS. Producen poco pigmento al crecer en la oscuridad pero después de exponerlos a la luz producen pigmento amarillo naranja.

Grupo II: ESCOTOCROMOGENOS. Producen pigmento cuando crecen tanto en la oscuridad como en presencia de la luz.

Grupo III: NO FOTOCROMOGENOS. No producen pigmento al crecer en la presencia o ausencia de luz.

Grupo IV : CRECIMIENTO RAPIDO: Crecen generalmente en un promedio de 3 a 7 días en medios de cultivos simples.

TABLA 1.0. PRINCIPALES ESPECIES DE GENERO MYCOBACTERIUM

CRECIMIENTO LENTO

FOTOCROMOGENOS

M. Kansasii

M. marinum

ESCOTOCROMOGENOS

M. scrofulaceum

M. szulgai

M. gordonae

M. avium (algunas cepas)

M. intracellulare

NO CROMOGENOS

M. tuberculosis

M. avium (con subespecies)

M. xenopi

M. ulcerans

CRECIMIENTOS RAPIDO

M. fortuitum

M. chelonae

M. smegmatis

M. phlei

M. diernhoferi

M. rhodesiae

M. flavescens

M. duvalii

M. termoresistente

M. nonchromogenicum

NO CULTIVABLES

M. leprae

"in vitro"

CRECIMIENTO LENTO

1. Complejo M. tuberculosis

M. tuberculosis (Zopf 1883) Lehmann & Neumann 1896

M. bovis Karlson & Lessel 1970

M. africanum Castets et al 1969

M. microti Reed 1957 (in Breed et al 1957)

2. Complejo M. avium

M. avium Chester 1901

M. intracellulare (Cuttino & Mc Cabe 1949) Runyon 1965

M. xenopi Schwabacher 1959

3. Complejo M. scrofulaceum

M. scrofulaceum Prissick & Masson 1956

M. simiae Karasseva et al 1965

4. Complejo M. gordonae

M. gordonae Bojalil et al 1962

M. szulgai Marks et al 1972

M. asiaticum Weiszfeiler et al 1972

5. Complejo M. kansasii

M. kansasii Hauduroy 1955

M. gastri Wayne 1966

6. Complejo M.terrae

M.terrae Wayne 1966

M.nonchromogenicum Tsukamura 1965

M.triviale Kubica et al 1970

7. Especies adicionales que no requirieron nutrientes especiales.

M.marinum Aronson 1926

M.ulcerans MacCallum et al 1950

M. malmoense Schroder & Juhlin 1977

8. Especies con requerimientos nutricionales especiales.

M. paratuberculosis Bergey et al, 1923

M. haemophilum Sampolinsky et al 1923

M.lepraemurium

M.leprae (Hansen 1880) Lehmann & Neumann 1896

CRECIMIENTO RAPIDO

1. Complejo M. fortuitum

M. fortuitum de Costa Cruz 1938

M. chelonei subesp chelonei Bergey et al 1923

M. chelonei subesp. abscessus (More & Frerichs 1953) Kubica
1972

2. Especies no Fotocromógenas de crecimiento rápido.

M. agri Tsakamura 1972 a

M. chitae Tskamura 1967 b

M. smeg matis (Trevisan, 1866) Lehmann & Neumann 1899

3. Complejo M. parafortuitum

M. parafortuitum Tsukamura 1966 b

M. aurum " 1966 a

M. diernhoferi Benicke & Juhasz 1965

M. neoaurum Tsukamura 1972 b

M. vaccae Bonicke & Juhasz 1964

4. Termotolerantes

M. flavescens Bo jalil et al 1962

M. phelei* Lehmann & Neum ann 1899

M. thermoresistibile* Tsukamura 1966 a

*crecen a más de
52 ' C.

5. Agentes causales de Bovine Farcy

M. farcinogenes chamoiseau 1973

M. senegalense " 1973

6. Especies escotocromógenas de crecimiento rápido

M. duvalii Stanford & Gunthorpe 1971

M. gadium Casal & Calero 1974

M. gilvum Stanford & Gunthorpe 1971

M. komossense Kazda & Muller 1979

A N A T O M I A M I C R O S C O P I C A

Las Mycobacterias varían considerablemente en su morfología de células cortas a formas cocoides ó a largos filamentos en algunas especies; algunas muestran ramificaciones bajo ciertas condiciones de crecimiento.

En general, se representan como bacilos delgados, ligeramente incurvados, que miden en promedio cuatro micras de largo y menos de una micra de diámetro. (48)

Las diferentes especies de este género, difieren en su tendencia a crecer como células discretas ó como largos agregados trenzados, llamados "cordones serpentinados".

A N A T O M I A M A C R O S C O P I C A

Existen dos características en el género Mycobacterium - que son fácilmente apreciables al ojo humano: su color, y la morfología de sus colonias en un medio sólido (49).

PIGMENTACION: El color producido, se debe probablemente a los citocromos ó otros constituyentes coloridos de la maquinaria bioquímica de la célula. En algunas especies se puede apreciar pigmentación desde el naranja al rojo sangre. Este color, se debe a la presencia de pigmentos carotenoides.

Esta presencia de pigmentos, y la capacidad de producirlos en ausencia ó presencia de luz, han sido utilizados para cla-

sificar diferentes Mycobacterias, potencialmente patógenas.

MORFOLOGIA COLONIAL. La morfología colonial de las Mycobacterias en general, depende de la presencia ó ausencia de materiales capsulares producidos por la célula bacteriana, pero a pesar de todo, sólo en muy pocos casos este material ha sido aislado.

Los tipos básicos de colonias para Mycobacterias son dos: colonias ásperas y colonias tersas. Estas fueron descritas y perfectamente ilustradas en 1962 por Fregnan y Smith, y en 1966 por Vestal y Kubica.

La morfología de las colonias de este género en medio sólido es una característica que ha sido establecida con grandes esfuerzos, debido a las mutaciones espontáneas que sufren las Mycobacterias.

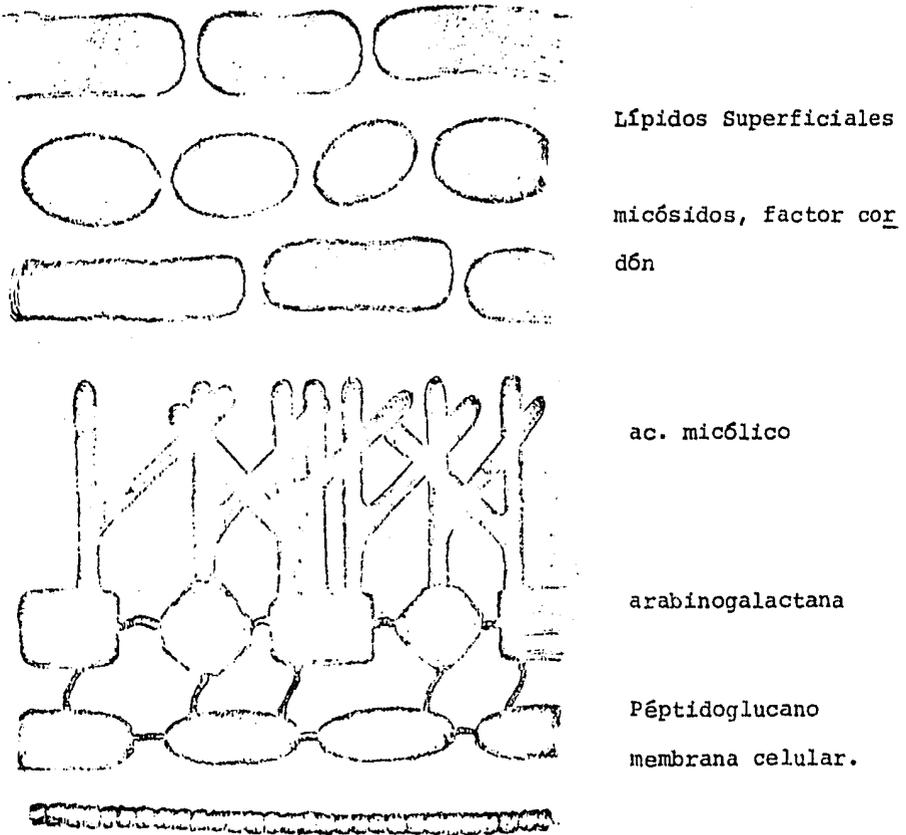
Estructura y Composición Química

PARED CELULAR. La microscopía electrónica muestra, que la célula Mycobacteriana posee una pared celular muy gruesa, separada de la membrana celular por una zona angosta translúcida a electrones, llamada el espacio periplásmico, que puede tratarse de un artefacto.

La pared celular misma, es un complejo estructural formado por cuatro capas (19) Fig. I.

La capa interna está compuesta de mureína ó peptidoglucano, que como en otros géneros bacterianos, proporciona a la célula su forma y su rigidez.

Fig. I Estructura de la Pared Celular.

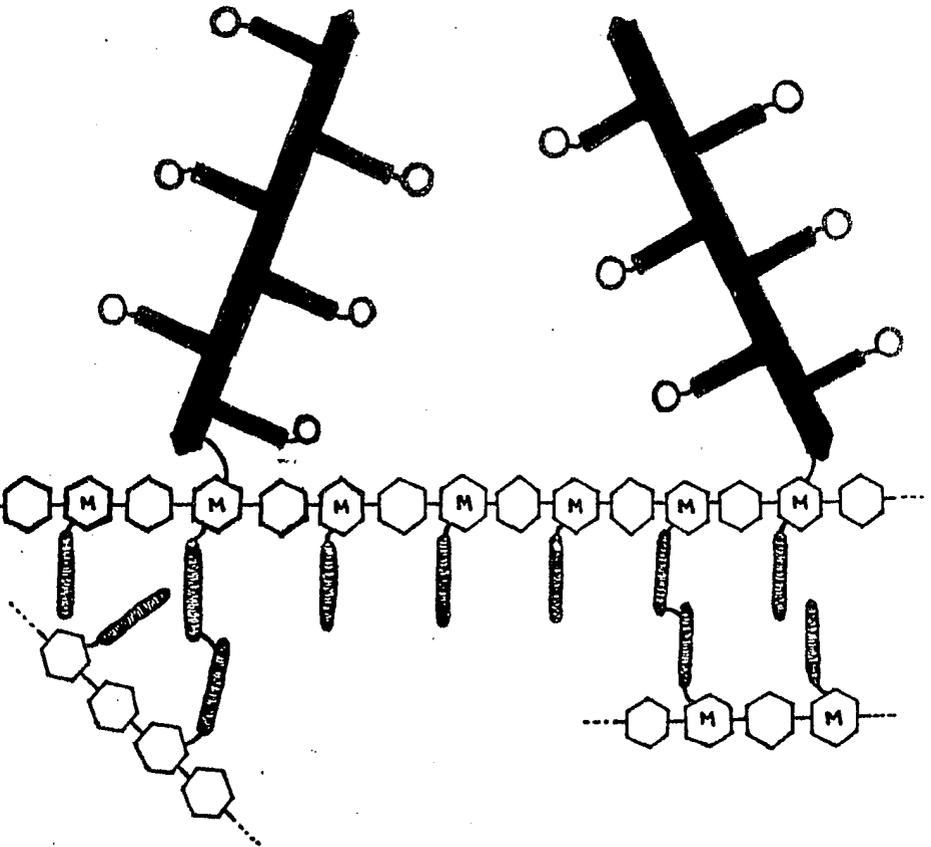


Superficial a la capa de mureína, existen juntas tres capas distintas compuestas de un complejo de péptidos en forma de cuerda, polisacáridos y lípidos, que forman una matriz homogénea.

Esta estructura de la pared celular ha sido demostrada por la técnica llamada "freeze-etching" (Barksdale & Kim, 1977).

FIG. II Diagrama de el esqueleto de la Pared Mycobacteriana.

Las cadenas de dímeros repetidos en N-acetil glucosamina (hexágonos), y Ac n-glicolil murámico (hexágonos referidos M) están unidos en forma cruzada a través de una porción de sus cadenas laterales de péptidos (barras cortas). Una porción de los Acs. murámicos llevan cadenas ramificadas de arabinogalactano (barras gruesas ramificadas de arabinogalactano (barras gruesas ramificadas largas), que están esterificadas en sus terminaciones por Acs. micólicos (círculos).

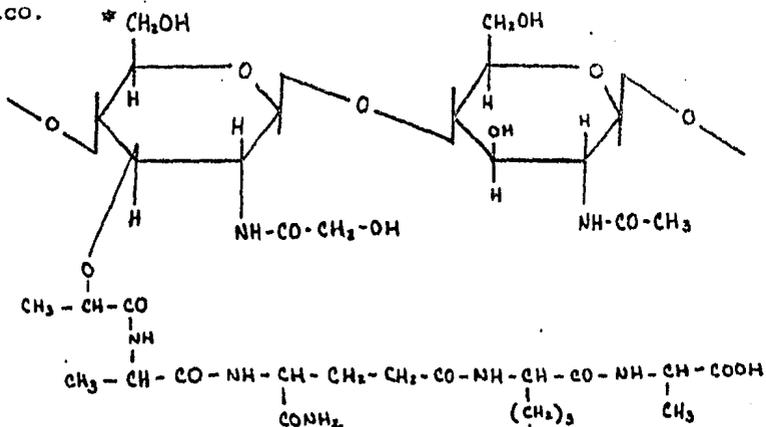


La estructura de las tres capas difiere químicamente. La capa superior está formada principalmente de peptidoglicolípidos - llama dos micósidos.

La capa de mureína está compuesta esencialmente de moléculas de N-glicolilmurámico (en lugar de n-acetilmurámico presente en los demás géneros bacterianos), y N-acetil glucosamina, eslabonados alternadamente dentro de una estructura lineal

Estos eslabones son cruzados por pequeñas cadenas de amino ácidos, que contieneb alinina ó glicina como en el caso de M le preae.

FIG. III Fórmula estructural del peptidoglucano Mycobacteriano, que consiste en n-acetilglucosamina y n-glicolilmurámico. (El ac. murámico es 3-0 lactilglucosamina). Una porción de -- los residuis de ac, murámico están reunidos al arabino ga lactano a través del carbono 6 (*). La cadena lateral del tetrapéptido está atada al grupo lactil de el ácido murámico.



L-alanina

D-isoglutamina

ac. meso - diaminopimélico
D-alanina

Esta estructura completa, puede ser separada por la enzima lisozima. Uno de los productos secundarios después del rompimiento causado por la enzima, es muramil dipéptido (MDP, n-acetil muramil-L alanil-D- isoglutamina). Esta sustancia se considera un adyuvante inmunológico muy efectivo. (35).

* NATURALEZA QUIMICA DE LA PARED CELULAR*

Lípidos Mycobacterianos.

El contenido de lípidos en las Mycobacterias, puede llegar a ocupar hasta un 40% del total del peso seco, y se encuentra en su mayor parte en la pared celular.

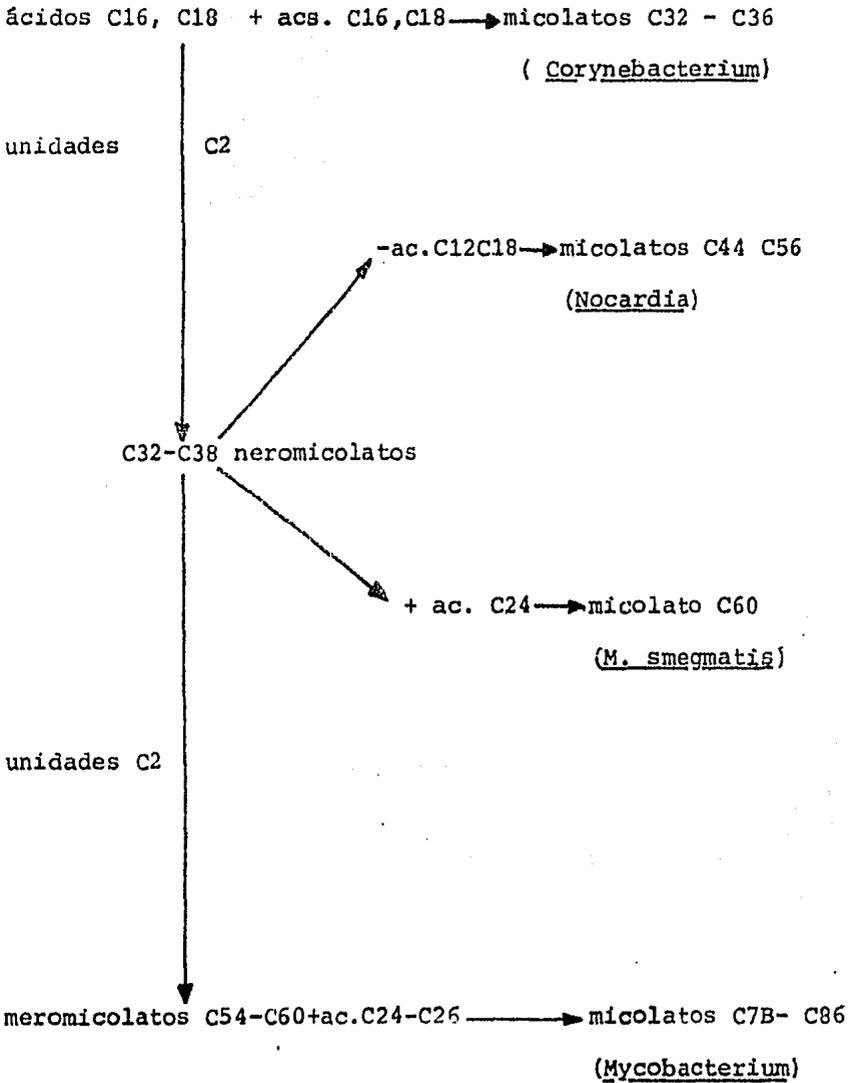
Estos lípidos son muy importantes desde el punto de vista de enfermedades mycobacterianas, ya que pueden jugar un papel primario en la virulencia e infección, y además pueden tener influencia en la respuesta inmunológica a la infección.

Entre los principales lípidos encontrados en Mycobacterias. están los ácidos micólicos, glicolípidos, fosfolípidos, micósidos (35).

ACS. MICOLICOS: Son ácidos grasos ramificados, -hidroxilados, con cerca de 70 átomos de carbono. Se encuentran formados la capa externa de la pared mycobacteriana, y se cree que son responsables del comportamiento hidrofóbico de estas células.

Los ácidos micólicos se encuentran presentes también en géneros *Nocardia* y *Corynebacterium*. La diferencia entre estos ácidos micólicos estriba en el número de átomos de carbono presentes en cada uno de ellos.

FIG. IV Esquema General de Biogénesis de Acidos Micólicos.



GLICOLIPIDOS: En este de lípidos se encuentran dos compuestos responsables de virulencia: "El factor cordón" (6,6' dimi coliltrealosa), y los sulfalípidos.

El factor cordón, está formado por ácidos micólicos, uni dos al disacárido trealosa y fué nombrado así por Bloch en 1950, - por su asociación con la estructura en forma de cordón, de las microcolonias de Mycobacterias virulentas.

Los sulfolípidos están formados por varios ácidos grasos, unidos a una molécula de trealosa sulfatada. La evidencia de que - estos lípidos estén asociados con virulencia, fue discutida por - Goren, Brokl y Schaefer, en 1974.

MYCOSIDOS: Son definidos como glicolípidos ó peptidoglicolípidos. Tienen un papel importante en la determinación de la - morfología colonial. En algunos casos sirven como sitios de recepción de fagos y determinan el serotipo por aglutinación.

Citoplasma en Mycobacterias.

El citoplasma en Mycobacterias no difiera mucho en estructura de otras bacterias comunes. El DNA, se observa como un - cuerpo nuclear definido, que en un punto común con otras bacterias tampoco está rodeado de membrana.

En muchas células Mycobaterianas, se observan en su - membrana celular variadas formas, desde simples invaginaciones, - hasta estructuras complejas de múltiples capas.

Se piensa que estas estructuras son mesosomas, y se ha observado que la presencia de invaginaciones, es más abundante en células en las cuales hay multiplicación de bacteriófagos.

Otras partículas que han sido observadas en el citoplasma incluyen ribosomas, cuerpos lipídicos y gránulos compuestos por polifosfatos. Estas últimas partículas corresponden a los gránulos metacromáticos vistos en Corynebacterias y probablemente sirven como almacenes de energía.

* NUTRICION, CRECIMIENTO Y METABOLISMO *

Los miembros de este género varían grandemente en sus requerimientos nutricionales y en el tipo de crecimiento.

La mayoría de las Mycobacterias crecen en medio simple que contengan fuentes de carbono, nitrógeno e iones metálicos esenciales que incluyen fierro y magnesio.

FUENTES DE CARBONO. Las Mycobacterias son capaces de oxidar una gran variedad de compuestos (Edson 1951), y crecer en muchos de ellos.

La fuente preferida en el laboratorio, para el crecimiento de Mycobacterias es tradicionalmente el glicerol; la razón bioquímica de esta preferencia no es muy clara. (40)

Entre otras fuentes de carbono que son utilizadas se incluyen Glucosa, Piruvato, algunos Hidrocarburos (Edson 1951), Alcoholes, como Propanol y Butanol, Cetonas, Acidos di y tricarboxílicos.

FUENTE DE NITROGENO: La fuente de nitrógeno preferida para el crecimiento es generalmente la asparagina.

En algunas especies como en M. tuberculosis, la mejor fuente de nitrógeno es la alanina, seguida de glutamato, cloruro de amonio asparagina y aspartato.

ELEMENTOS INORGANICOS: Las Mycobacterias en común con otros micro organismo requieren un número de elementos inorgánicos para su crecimiento. Estos elementos pueden ser divididos en: macro elementos (K, Mg, S, P), y en una gran variedad de iones metálicos en menores cantidades que se denominan elementos trazas.

Los elementos necesarios en trazas son: fierro, zinc, y manganeso. Algunas especies requieren pequeñas cantidades de molibdeno para su crecimiento.

Las Mycobacterias requieren oxígeno para su crecimiento M. tuberculosis (variedad hominis), es un microorganismo estrictamente aeróbico, mientras que la variedad bovina, crece mejor en una baja tensión de oxígeno.

Por esta razón cuando en un medio de cultivo con agar, la variedad hominis muestra crecimiento en la superficie, la variedad bovis muestra una banda de crecimiento unos milímetros por abajo de la superficie. Esta propiedad es usada como una prueba para distinguir estas dos variantes.

Las vías metabólicas de las Mycobacterias han sido estudiadas con gran detalle, pero en general no difieren significativamente de otras bacterias.

TABLA 2.0 Consecuencias metabólicas por deficiencias de elementos trazas (Ratledge, 1976).-

Elemento	Cantidad requerida para crecimiento ml ⁻¹	Consecuencias por deficiencia	Referencia.-
AZUFRE	0.4 mg (como sulfato)	Producción de células largas. Las síntesis de DNA y proteínas decae por niveles bajos de metionina y cisteína.	Spitznagel 1961
MAGNESIO	1.0 mg	Células ramificadas, ausencia de granulos de pifosfato.	Spitznagel & Sharp 1959
HIERRO	1.0 mg	Producción de células alargadas. Declinación de la síntesis de DNA. Incremento de la actividad de enzimas reparadoras de DNA.	Winder & O'hara 62'
		Declinación de la actividad en enzima que contiene hierro	Winder & Barber 1973
		Incremento de iso-flavonoides.	Hudson & Bentley
	0.4 ng	Incremento en los niveles de polifosfatos y ATP.	Winder & O'hara 1962
MANGANESO	0.12 ng 5.5 ng	Baja producción celular. Declinación de síntesis de Mycobactinas.	Ratledge & Hall 1971
MOLIBDENO	30 a 60 mg	Inactivación de -nitrato reductasa.	Hedgecock & Costello 1962

* M E T A B O L I S M O *

TRANSPORTE DE AZUCARES.-

El proceso por medio del cual los azúcares son transportados dentro de la Mycobacteria, es poco conocido.-

El sistema de translocación para captación de azúcares que incluye una fosforilación dependiente de fosfoenolperúvico (PEP) del azúcar ha sido demostrado en algunos procariotes, pero este proceso no ocurre en M. smegmatis (Romano, 1970), y probablemente tampoco en otras Mycobacterias (35).

Esto se debe probablemente a que el sistema dependiente de PEP está limitado a microorganismos facultativos y a anaeróbios estrictos, que poseen un sistema glucolítico anaeróbio.-

Estas aseveraciones fueron comprobadas por Jayanthi bai en 1978. Sus trabajos muestran que M. smegmatis posee un sistema constitutivo para captar la glucosa, teniendo una Km de 100 MM y siendo inhibido por el dinitrofenol y la azida. Para la captación de fructuosa, el microorganismo posee un sistema de inducción. Vg: uno que es incrementado cuando el microorganismo crece en fructuosa. Se puede estudiar mucho acerca de estos sistemas, pero lo que si ha quedado claro, es que a pesar de que el exterior de la célula Mycobacteriana es lipofílico, el organismo no presenta grandes obstáculos para captar sustancias lipofóbicas, como son los carbohidratos.-

V I A S M E T A B O L I C A S

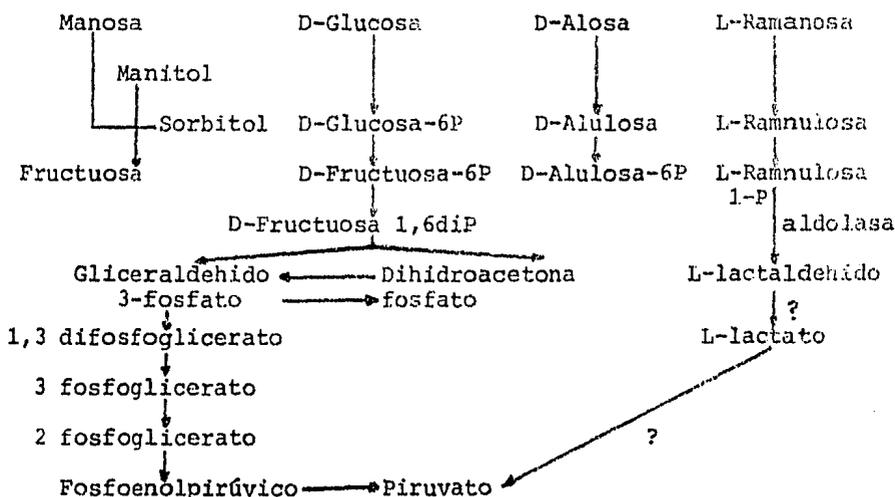
1. METABOLISMO DE LA GLUCOSA.-

El metabolismo de la glucosa tiene dos objetivos principales: El primero, es proveer a otras vías de compuestos intermedios para biosíntesis (Vg: pentosas para DNA y RNA, tetrasas para la biosíntesis de aminoácidos aromáticos). El segundo, es proveer a la célula de energía.-

La mayor parte de la energía, como se sabe, es producida por la oxidación del piruvato en el ciclo de los ácidos tricarbónicos.

Las vías metabólicas más comunmente utilizadas son: la vía de Embden-Meyerhof-Parnas (EMP), y la vía de Pentosa Fosfato (PP). FIG. V Rutas de metabolismo de hexosas en Mycobacterias.-

(35).



2. METABOLISMO DEL GLICEROL.-

El glicerol, que es la fuente de carbóno preferida para el crecimiento de *Mycobacterias*, es asimilado por la vía de glicerol 3 fosfato.-

La enzima responsable de llevar a cabo este primer paso metabólico es la glicerolcinasas, que ha sido estudiada en M.smegmatis, M. phlei, M. bovis BCG, y M.tuberculosis (Pande 1967, Andrejew 1976).

Esta enzima parece variar muy poco en sus propiedades entre las distintas especies. Requiere unión divalente, Mg^{2+} , Mn^{2+} , $6 Co^{2+}$ para su actividad, y en presencia de glicerol es termoestable a una temperatura de 60 a 70.C por 5 minutos (35).-

Después, el glicerol 3 fosfato es convertido a dehidroacetona fosfato por la enzima glicerol fosfato deshidrogenasa, dependiente de $NAD(P)^+$ (Winder & Brennan, 1966).-

A partir de la formación de Fosfato dihidroacetona, el camino metabólico sigue la vía de EMP, ciclo de Krebs y Cadena Respiratoria.-

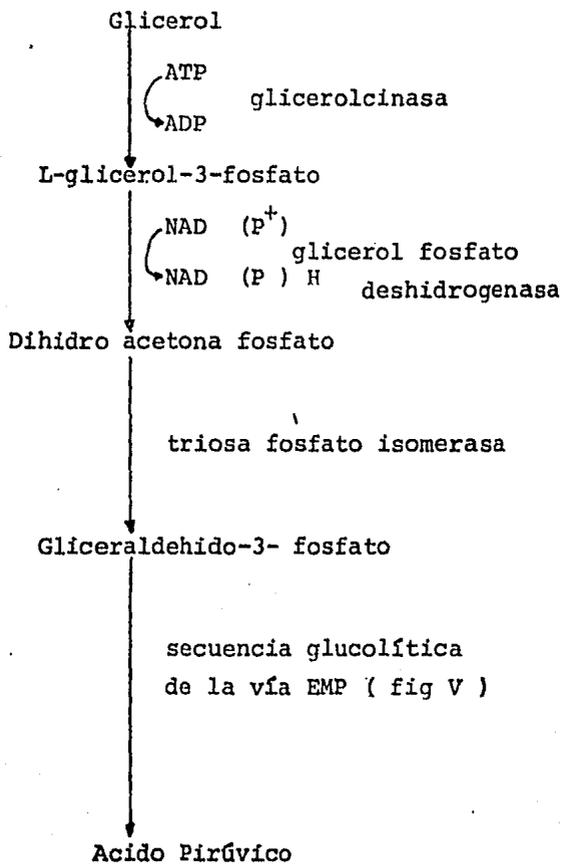
La asimilación del Glicerol es esquematizada en la figura VI.-

La última enzima de esa secuencia, piruvatocinasas que cataliza la síntesis de piruvato a partir de fosfoenolpirúvico:



ha sido parcialmente purificada de M.pheli (Dudovet, 1973).-

FIG VI.- Vía metabólica de Asimilación del Glicerol.-



3. METABOLISMO DEL NITROGENO.-

Las Mycobacterias tienen una habilidad muy grande de asimilación de nitritos, hidroxilamina y amoniaco como fuentes de nitrógeno para el crecimiento celular.-

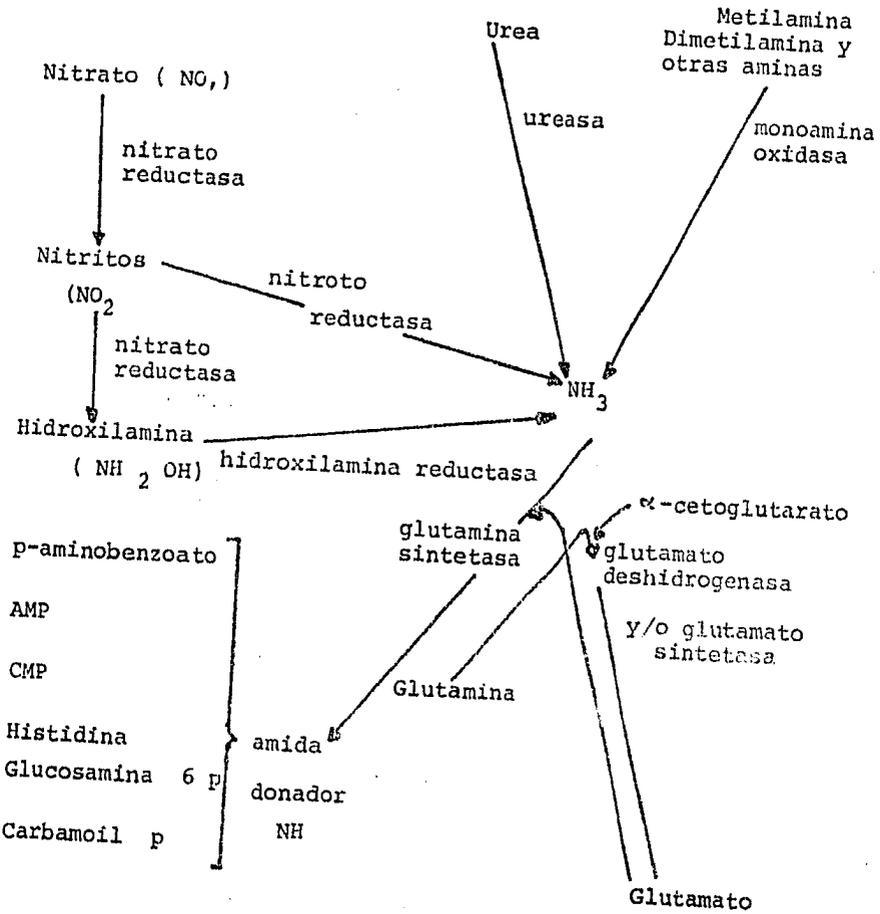
Los nitratos y los nitritos pueden ser asimilados por M.bovis BCG* (De Turk & Berheim, 1958), M.tuberculosis H37Ra, M.smegmatis y M. butyricum (hedgecock & Costello, 1962). El nitrato es de hecho un compuesto tóxico, y puede ser incluido en el medio de cultivo en cantidades muy pequeñas (19).-

En varias Mycobacterias ha sido demostrada la presencia de nitrato reductasas, nitrito reductasas, e hidroxilamina reductasas (Turk & Bernherm 1958).-

En 1960 Virtanen encontró que M.tuberculosis posee una actividad muy grande de nitrato reductasas, mientras que M.bovis y M.bovis BCG no la presentan. Esta característica es usada frecuentemente como un método de diferenciación entre las especies (Bonick 1970: Escoto & Kantor, 1978).-

La nitrato reductasa en M.tuberculosis es dependiente de NAD y se sugiere por el momento, que es muy similar a la nitrato reductasa en E.coli; aunque son diferentes los propósitos en que la enzima es empleada en cada microorganismo. En las Mycobacterias (y en otros aerobios estrictos), la nitrato reductasa es usada para la asimilación de nitrógeno, en la cual, el nitrato es reducido a nitrito y entonces probablemente por la vía de la hidroxilamina hasta amonio (FIG VII). El amonio es entonces convertido en diversos compuestos. En E.coli y en microorganismos facultativos y anaerobios la nitrato reductasa, es una enzima ligada a respiración, en la cual los nitratos son utilizados como aceptor de electrones, en lugar de el oxígeno.-

FIG VII Asimilación de Nitrógeno a partir de varias fuentes inorgánicas.



- Asimilación de Nitrógeno Orgánico -

La urea, es quizás uno de los compuestos orgánicos más simples que es hidrolizado por la mayoría de las Mycobacterias, y puede ser usado como una fuente de nitrógeno. La enzima responsable de esta hidrólisis es la ureasa, que ha sido encontrada en muchas especies de Mycobacterias (Long, 1958; Iwainsky & Sehrt, 1971) incluyendo M.tuberculosis (Singer & Cysner 1952; Arora & Guha, 1961).-

La ureasa y otras enzimas que son responsables de la desaminación de aminos y amidas, han sido sugeridas como posibles pruebas para la identificación de especies Mycobacterianas. (Iwainsky & Kappler, 1974).-

La enzima diamina oxidasa, se ha encontrado en M.tuberculosis, como responsable de la desaminación de putrescina, cadaverina y agmatina (Long, 1958).-

Muchas amidas pueden ser hidrolizadas por Mycobacterias. Estas incluyen amidas alifáticas, desde formamida a caproamida, succinamida, asparagina y glutamina (Draper 1967; Sehrt & Iwainsky, 1970 1972). La reacción general de catalización es:



La amidasa responsable de esta hidrólisis, es una enzima inducible (Draper 1967; Iwainsky, 1970).

AMINOACIDOS.- Las mycobacterias pueden utilizar aminoácidos como fuentes de nitrógeno (Long, 1958). Por esta razón son frecuentemente incorporados en los medios de cultivo, la mayoría de las veces como proteínas, Vg: albúmina séria bovina, peptonas, ca se ina digerida (35).

La vía de utilización de los aminoácidos es probablemente por transaminación y redistribución del grupo amino entre los diversos -cetoácidos que la célula es capaz de sintetizar.-

- BIOSINTESIS DE COMPUESTOS NITROGENADOS - ACIDO NICOTINICO

El ácido nicotínico (niacina), es excretado en grandes cantidades (32 Mg ml^{-1}), por las cepas de M. tuberculosis variedad hominis, mientras que es producido en pequeñas cantidades ($1-5 \text{ Mg ml}^{-1}$), por M.bovis y por otras Mycobacterias (49).-

Cómo el ácido nicotínico puede ser detectado rápidamente en el medio de cultivo, éste aporta, una prueba rápida y simple para la diferenciación de M. tuberculosis de otras mycobacterias.-

El ácido nicotínico es sintetizado por todas las mycobacterias, y su vía de biosíntesis, ha sido bien establecida por Gross y sus colaboradores, usando una cepa de M.bovis BCG.-

La biosíntesis del ácido nicotínico, sigue una ruta de biosíntesis diferente a la encontrada en animales, en donde el triptofano es el precursor de la vitamina.-

En mycobacterias, y probablemente en algunas otras bacterias la ruta comienza al reaccionar el ácido aspártico con glice-

rol (se sospecha que el ácido aspártico sea sustituido por el ácido 1,3 difosfoglicérico como el verdadero reactante), dando ácido quinolínico (fig VIII).-

El ácido quinolínico, es convertido a ácido nicotin mo nonucleótido (NMN), por la vía de ácido quinolinmononucleótido, por reacción con 5-fosforibosil-1-pirofosfato. (Konno et al 1965 ab).

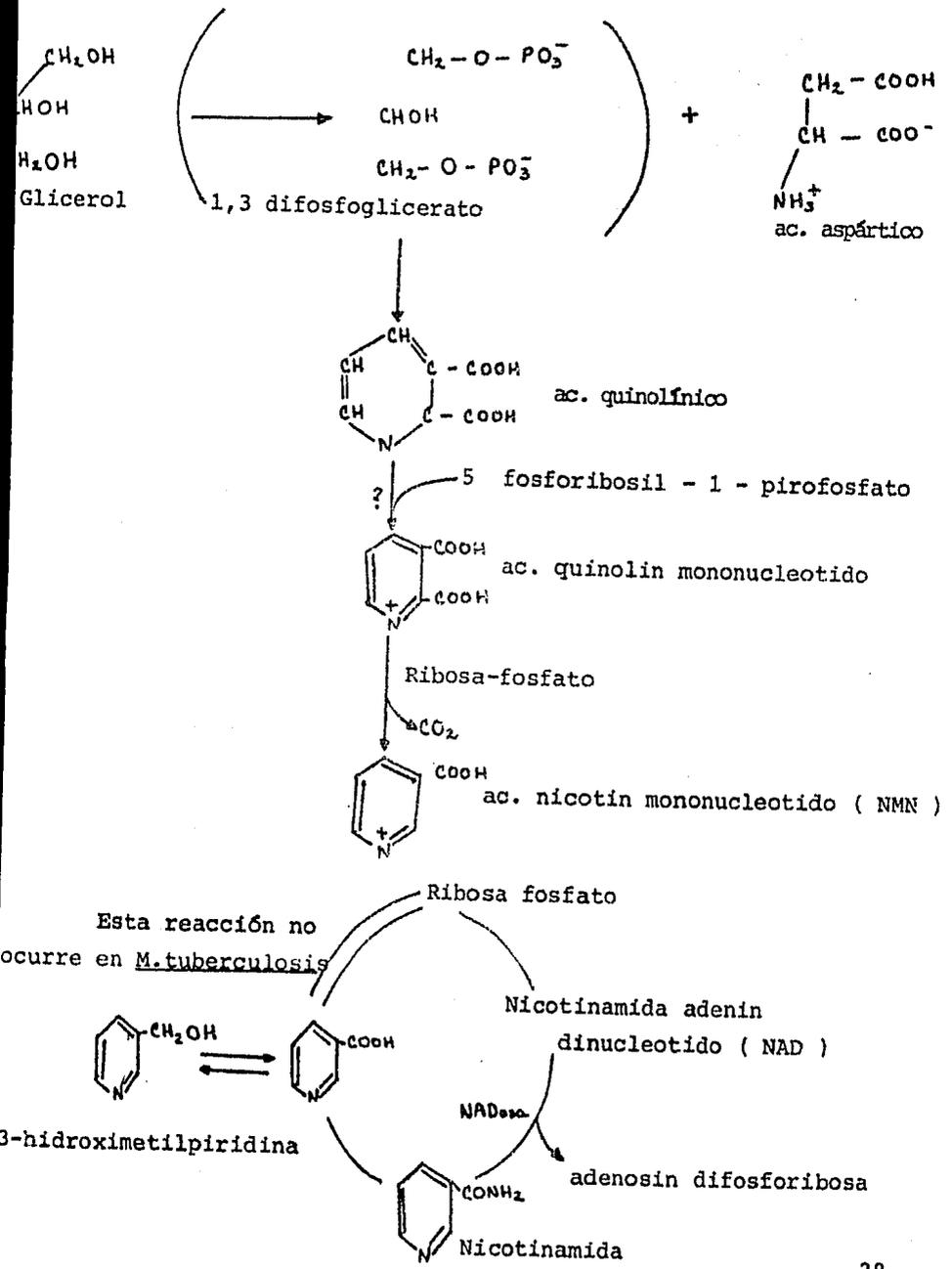
NMN, es entonces convertido por una secuencia de reacciones con NAD⁺, pero en algunas especies de mycobacterias, puede ser directamente convertido en ácido nicotínico (35) fig VIII.-

En M. tuberculosis; el ácido nicotínico no es producido totalmente de ésta forma. Se produce por degradación misma del NAD* con NAD asa (ó NAD glicohidrolasa), (Schutte et al 1969; Kasarov & Moat, 1972), partiendo la coenzima a nicotinamida y adenosin 5, - pirofostato-5-ribose.-

La nicotín amida producida por la hidrólisis de NAD* es de saminada y convertida a ácido nicotínico por la enzima nicotinamidasa; esta enzima es mucho más activa en M. tuberculosis, que en M.bovis (Konno, 1960) .-

Además del ácido nicotínico que se encuentra en los filtrados de M.tuberculosis y M.bovis, ha sido detectada también la 3 hidroximetilpiridina (Iwainsky & Kappler, 1974). Esta aparece por reducción del ácido nicotínico, y puede ser reoxidada rápidamente (Grass, 1968 b) .-

FIG VIII Biosíntesis del ácido nicotínico, NMN, NAD* y 3 hidroxipiridina (De Gross et al, 196 ab; con información adicional de Konno et al 196 ab & Schutte et al, 1969).-



METABOLISMO DEL HIERRO

El hierro a diferencia de otros nutrientes, es virtualmente insoluble a pH neutro; la solubilidad de los iones férricos en agua es alrededor de 10^{-18} M a un pH de 7.0.-

El papel que desempeña el hierro en la expresión de patogenicidad de un microorganismo ha sido discutido y revisado en años recientes (BULLEN 1978; Payne & Finkelstein 1978, Kochan, 1978).-

Se sabe ahora, que el hierro ocupa un papel muy importante en el conflicto que se presenta entre huésped y patógeno (o parasito), pero la habilidad que tiene una bacteria de tomar el hierro de su huésped no es necesariamente un signo de patogenicidad, sino que existen factores más importantes que deben tomarse en cuenta.-

La bacteria puede superar la deficiencia de hierro durante su desarrollo, por la producción de compuestos fijadores específicos de hierro que con su fuerte acción quelante, extraen el hierro de compuestos que se encuentran en la vecindad de la bacteria y que lo contienen.-

Muchos de estos agentes microbianos que capturan hierro son conocidos como sideróforos (Neilands & Ratledge 1981).-

En mycobacterias se ha reconocido la producción de compuestos específicos fijadores de hierro, y se ha observado que la producción de dichos compuestos es mayor en cepas patógenas de mycobacterias, que en las cepas saprofitas (Miles, 1979).-

Se ha observado también que mycobacteria parece ser el único microorganismo capaz de producir más de un tipo de sideróforo.-

En otros microorganismos, el sideróforo es sintetizado dentro de la célula, excretado durante su desarrollo, en donde sufre una quelación con el hierro y es entonces retornado dentro de la célula donde el hierro es removido y el agente quelante es excretado nuevamente.-

En las mycobacterias el tamaño y naturaleza lipoidal de la envoltura celular, hace necesario el uso de varias moléculas: primero, una molécula es usada como quelante externo, y la otra molécula es usada como transporte interno. Las moléculas internas, que han sido llamadas mycobactinas, son lípidos muy poco solubles en agua (cerca de 5 g/ml); las moléculas externas se llaman exoquelinas.-

Mycobactinas y exoquelinas como otros sideróforos microbianos, son producidos en grandes cantidades cuando la bacteria crece en deficiencia de hierro.-

A. MYCOBACTINAS.-

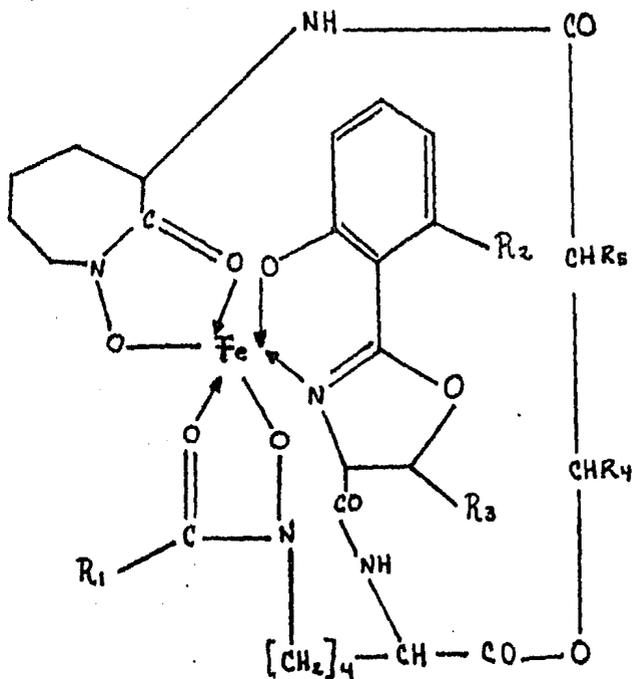
Cada mycobactina está formada por moléculas químicamente diferentes. En la fig IX se describe sin embargo la estructura general de las mycobactinas (35).-

FIG IX Estructura de Mycobactinas.-

a) Estructura general de las mycobactinas férricas. b) Sustituyentes de varias mycobactinas. Las cadenas laterales R1 son grupos alquilo, que tienen el número de carbono de átomos mostrados; las uniones dobles están indicadas en donde se sabe que existen, éstas están usualmente en la posición cis 2; los grupos alquilo con números diferentes de átomos de carbono, han sido identificados en cantidades mínimas.-

** ocurre como una mezcla con mycobactina H.-

(a)



(b)

SUSTITUYENTES

ORGANISMO	MYCOBACTINA	R	R	R	R	R
	AISLADA	1	2	3	4	5
<u>M.aurum</u>	A	13	CH ₃	H	CH ₃	H
<u>M.fortuitum</u>	F**	17,11	H	CH ₃	CH ₃	H
<u>M.thermoresistibile</u>	H	19,17	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
<u>M.marinum</u>	M	1	H	CH ₃	C ₁₇ H ₃₅	CH ₃
<u>M. marinun</u>	N	2	H	CH ₃	C ₁₇ H ₃₅	CH ₃
<u>M.phlei</u>	P	17 cis	CH ₃	H	C ₂ H ₅	CH ₃
<u>M.terrae</u>	R	19	H	H	CH ₃	CH ₃
<u>M. smegmatis</u>	S	17,15 cis	H	H	CH ₃	H
<u>M.tuberculosis</u>	T	19	H	H	CH ₃	H

B. EXOQUELINAS. -

El papel del agente solubilizador extracelular de hierro, es atribuido a un grupo de compuestos, conocidos colectivamente como exoquelinas, que químicamente han sido poco definidas.-

Las exoquelinas han sido aisladas de filtrados, en cultivos de mycobacterias que desarrollan en medios deficientes en hierro. Dos tipos de compuestos han sido bien definidos: 1) quelantes solubles en agua, que pueden ser extraídos con cloroformo, cuando se encuentran en quelación con Fe III, y que han sido aislados en M.bovis BCG (Macham 1975), M.avium (Ratledge, 1977), M. intracellulare (Stephenson, 1980 a), así como M. tuberculosis H37Rv (H.J. Morgan). Reciben el nombre de EXOQUELINAS TIPO MB. Y 2) el segundo tipo de exoquelinas, no es posible extraerlo con ningún solvente orgánico, y permanece como un compuesto soluble en agua en todos los estadios de su purificación. Estos compuestos han sido aislados de M.smegmatis (Macham & Ratledge, 1975), M.vaccae, M.fortuitum y M. neoaurum, y son llamados EXOQUELINAS TIPO MS.-

Ambas exoquelinas, tipo MB y MS, son péptidos de bajo peso molecular (800), que contienen N-actil- N - hidroxilisisina; ambas pueden tomar el fierro a partir de ferritina y fosfato férrico, utilizandolo para su función tanto in vitro como in vivo.-

1.1 MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

La especie M.tuberculosis, contiene un número de variantes, algunas de las cuales han sido consideradas como " especies separadas " por algunos científicos. Estas "especies" son M.bovis (Karlson & Lessel, 1970), M.africanum (Castets 1969) y M.microti (Reed 1957) Tabla 3.0 .-

M.africanum y M.microti (Reed, 1957), muestran propiedades intermedias entre el tipo humano y el tipo bovino (19).-

TABLA 3.0 PROPIEDADES DE LAS VARIANTES DE M.tuberculosis.

Variante	Crec.L-J	Preferencia a O_2	Nitrato reductasa	Sensibilidad-Resistencia T2H	Resistencia Pirazina
HUMANA	CB	A	*	R	S
BOVINA	CP	M	-	S	R
AFRICANA	Var	M	Var	Var	S
ASIATICA	CB	A	*	S	S
BCG	CB	A	-	S	R

CB = crecimiento bueno CP = crecimiento pobre ; Var - variable
 A = aeróbico ; M = microaerófilo ; R = resistente ; S = sensible

M.tuberculosis, es considerada como la especie más virulenta e infectiva de todas las mycobacterias cultivables.

Una correlación observada entre la virulencia y la característica de " cordón serpentina " en microcolonias, dió lugar al aislamiento del factor cordón (6, 6' dimicolil- - , - D - trealosa) por Bloch en 1950 (37).-

En otros estudios, Middlebrook, Coleman y Schaefer - (1959), relacionaron la presencia de sulfolípidos con la virulencia de los microorganismos.-

M.tuberculosis, puede ser dividido en varios tipos, por su susceptibilidad a la lisis por bacteriófagos. Los tipos de fagos son mostrados en la tabla 4.0 (25).

T ABLA 4.0 TIPOS DE FAGOS EN M.tuberculosis

TIPOS DE PAGO	SUSCEPTIBILIDAD A:						
	DS ₆ A	DS ₆ E	BG1	PH	BK1	D34	33D
A	*	-	-	-	-	-	*
I	*	*	*	*	-	-	*
B	*	*	*	*	*	-	*
C	*	*	*	*	*	*	*
BCG	*	-	-	-	-	-	-

La distribución geográfica de los tipos A, I y B, varia considerablemente, el tipo B es común en Europa y norteamérica; el tipo I es común en la India y países cercanos. Los tipos humano, bovino y africano, no pueden ser distinguidos por tipificación - con fagos, pero el fago 33D es utilizado para distinguir BCG de los otros tipos de M.tuberculosis (yates, collins & Grange 1978).-

M. tuberculosis, es considerado como el agente causal de la tuberculosis.-

Penetra al cuerpo por tracto respiratorio, por ingestión o a través de la piel.-

Las lesiones producidas pueden incluir cualquier órgano del cuerpo, aunque es más común encontrar las lesiones en pulmón (35).-

1.2 MYCOBACTERIUM ULCERANS

Esta especie, es el agente causal más común de lesiones cutáneas en el hombre. Su crecimiento es muy lento y produce colonias amarillas naranja en el medio de Lowenstein-Jensen .-

A diferencia de otras mycobacterias, esta especie tiene un rango de temperatura muy restringido para su crecimiento, entre 24 y 31°C .-

Por evidencia epidemiológica (Barker 1973), se ha sugerido que se trata más de un microorganismo saprófito, que de un patógeno obligado (30).-

1.3 MYCOBACTERIUM SCROFULACEUM

Como su nombre lo indica, este microorganismo es el causante principal de la " escrófula " (ó adenitis c rviceal tuberculosa) en niños, pero también ha sido aislado en esputo (30).-

Un s n nimo para esta especie es M.marianum, nombre propuesto por Penso en 1953, en honor de la hermana Marie Suzanne, - quien aisló el microorganismo de un paciente con lepra. Pero este nombre ha sido relegado por las confusiones con M.marinum (35).-

M.scrofulaceum es macroscópicamente similar a las cepas pigmentadas de M.avium, pero es diferente antigénicamente. Bioquímicamente es diferente de M.avium por su actividad de ureasa (19).-

1.4 MYCOBACTERIUM FORTUITUM

Esta especie contiene 3 biotipos, que son antigénicamente diferentes. La mayoría de los biotipos aislados de lesiones en el hombre y en animales son bioquímicamente del tipo A, mientras que la mayoría de los biotipos B y C, han sido aislados del suelo; (tabla 5.0] (35).-

TABLA 5.0 BIOTIPOS DE M. fortuitum

BIOTIPO	ACIDO PRODUCIDO POR :			CRECIM. A	Immunodif.
	GLUCOSA	MANITOL	INOSITOL	42.C	SEROTIPO
A	*	-	-	*	I
B	*	*	-	-	V
C	*	*	*	-	II, III,IV

La especie es no cromógena, reduce nitratos a nitritos, hidrolisa el tween 80, y es arilsulfatasa positiva. Crece generalmente bien en agar de Mc Conckey.-

Es la mycobacteria patógena de crecimiento más rápido (menos de 7 días).-

Ha sido aislada del suelo, abscesos humanos, lesiones oculares, úlceras cutáneas, y esputo ; puede producir lesiones en pulmón, indistinguible de Tuberculosis.-

Existen algunos reportes de osteomielitis, peritonitis, salpin-gitis, endometritis, prostatitis, adenitis cérviceal, meningitis e infecciones subcutáneas (30).-

1.5 MYCOBACTERIUM XENOPI

Fué aislada originalmente por Schwabacher de granulomas de piel en el sapo *Xenopus laevis* en 1959, esta especie se sabe que produce enfermedad pulmonar crónica y menos frecuentemente en enfermedad renal (21).-

Su crecimiento es lento, ya que en el primer aislamiento, crece en cinco ó seis semanas.-

Las colonias son generalmente de color amarillo (especialmente si su incubación es prolongada) ; a menudo se encuentran formando pseudomicelio. Las células son elongadas y ocasionalmente ramificadas. La especie crece a 45°C y es arilsulfatasa positiva (30).

1.6 MYCOBACTERIUM CHELONEI

Esta especie contiene el " turtle tubercle bacillus " descrito por Friedmann en 1903. La especie se divide en 2 tipos: M. chelonei abscessus y M. chelonei chelonei, de acuerdo a la utilización de citrato, tolerancia a concentraciones de sal y diferencias antigénicas.

Es una mycobacteria de crecimiento rápido, que ha sido cultivada a partir del suelo, esputo de individuos sintomáticos y asintomáticos, abscesos en glúteo, osteomielitis, linfadenitis, abscesos en tiroides, infecciones postoperatorias, abscesos subcutáneos, líquido sinovial de rodillas, y en un caso de endocarditis (12).-

2.0 PATOLOGÍA

2.1 HISTORIA

La tuberculosis fué una enfermedad conocida desde la antigüedad, la cuál fué considerada como contagiosa por Hipócrates y Galeno.

En 1650, Silvius describió el tubérculo, y en 1819 Laennet estuvo convencido de que el tubérculo era un factor común en todas las formas de la enfermedad, la cual fue bautizada como "Tuberculosis" por Schonlein en 1839.-

La teoría de Pasteur acerca de las enfermedades infecciosas (1862), sirvió como un gran estímulo para la investigación de los organismos causantes de diversas enfermedades infecciosas. En el campo de la tuberculosis, el primero en abrirse paso fué Jean Antoine Villemin (1827 - 1892), quien en 1865 demostró por experimentación con animales, que la tuberculosis podía ser transferida e inoculada de el hombre ó la vaca a conejos, y que el esputo de un tísico podía infectar a un conejo con tuberculosis (38).-

En 1977, Cohnheim y Salamonsen, inocularon tuberculosis en la cámara anterior del ojo de un conejo, y Tappeiner, fué capaz de infectar perros con tuberculosis, al exponerlos a ellos, a inhalación con gotas de material infectado.-

En ese momento se pensó que la tuberculosis era causada por un microorganismo, pero no había quien lo pudiera demostrar.-

Fué el 24 de Marzo de 1882, que Robert Koch, anunció el descubrimiento del bacilo tuberculoso en la sesión mensual de la Sociedad de Fisiología. Siete días más tarde, el 10 de abril - de 1882, Koch publicó la lectura en el " Berliner Medicinische - Wochenschrift ", bajo el nombre de " La etiología de la Tuberculosis ".-

En 1890, en el Décimo Congreso Internacional Médico, Koch causo gran interés, pues informó que tenía una sustancia que inhibía el crecimiento del bacilo tuberculoso, curaba la tuberculosis en puercos de guinea infectados, y que probablemente fuera útil en el tratamiento de tuberculosis humana, especialmente en sus estadios iniciales.

En el otoño de 1890, Koch publicó un escrito, en el cual explicaba su descubrimiento, y explicaba también la resistencia de un animal infectado a la reinfección; este fenómeno se conoció más tarde como " Fenómeno de Koch " .-

En Enero de 1891, publicó un artículo en el que divulgaba que la sustancia era un filtrado de un cultivo de bacilo tuberculoso, desarrollado en caldo con glicerol. Este filtrado fué nombrado entonces "Tuberculina", y actualmente se conoce como "Tuberculina vieja (OT)".-

Podemos concluir que la ciencia de la bacteriología debe su origen a dos grandes genios, Louis Pasteur y Robert Koch. En el campo de la TB, Koch descubrió al bacilo tuberculoso, y con la Tuberculina revolucionó el manejo de la enfermedad (38).-

2.2 PATOLOGIA DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR

La tuberculosis se clasifica en dos grupos: tuberculosis primaria ó de primoinfección (implantación inicial de los bacilos por vía exógena), y tuberculosis de reinfección, posprimaria ó secundaria.

TUBERCULOSIS PULMONAR PRIMARIA.-

La puerta de entrada para el microorganismo es generalmente el pulmón, y en ocasiones a través de amígdalas ó intestino.-

En los adultos, el foco pulmonar se localiza en la zona subyacente a la pleura, en las porciones inferiores de los lóbulos superiores o en las porciones superiores de los lóbulos inferiores; en los niños la localización es muy variable (15).-

La primera manifestación clínica evidente de la enfermedad en el hombre, es el nódulo granulomatoso, llamado foco de Ghon. El centro del granuloma contiene tejido necrótico, y se encuentra rodeado de linfáticos y macrófagos (17).-

Los bacilos del foco de primoinfección ó foco de Ghon se diseminan por vasos lináticos a ganglios hiliares, produciendo lo que se conoce como complejo primario de Ranke, caracterizado por neumonitis, linfangitis y linfaadenitis.-

Tanto en el parénquima pulmonar como en los ganglios, se produce inicialmente una reacción inflamatoria no específica con acumulación de neutrófilos. A las 24 a 48 hrs, la reacción se convierte en una reacción fundamentalmente histiocítica, que es lo -

que se manifiesta a lo largo de la siguiente semana (fase exudativa). Al cabo de unas dos semanas de iniciado el proceso, empieza la fase conocida como productiva, que se presenta cuando el individuo ha desarrollado alergia a los antígenos del bacilo.-

La fase se caracteriza por la presencia de macrófagos que dan origen a las células epiteloideas (los macrófagos fagocitan bacilos íntegros, y al hacerlo adquieren un aspecto ancho que los asemeja a las células epiteliales), que formarán las lesiones propias de este tipo de reacción granulomatosa: los tuberculos ó foliculos de koster. En el centro del tubérculo suelen encontrar^{se} células gigantes o de Langhans (La fusión de macrófagos da origen a células gigantes, multinucleadas que en ocasiones contienen bacilos en su citoplasma), histiocitos, y el inicio de un proceso de caseificación que se produce porque la cápsula del bacilo posee polisacáridos que desnaturalizan las protefmas y desdoblan lípidos, transformando a las células muertas en material caseoso.-

Alrededor del tubérculo se encuentran también linfocitos y fibroblastos.-

El complejo primario de Ranke suele evolucionar hacia la curación. Por lo general se inhiben las enzimas que licuan las células muertas, y las zonas de necrosis caseosa se fibrosan con el tiempo o incluso se calcifican.-

TUBERCULOSIS DE REINFECCION.

La mayor parte de las tuberculosis secundarias se presentan por reactivación de tuberculosis primaria.

Generalmente, la infección se localiza en la región subapical de uno o ambos pulmones y suele estar formada por una zona de consolidación caseosa de uno a tres centímetros, alejada uno a tres centímetros de la superficie pleural; presenta un color gris blanco o amarillo y se encuentra rodeada de tejido fibroso.

La pared de la zona infectada presenta las siguientes características: una capa interna formada por materiales necróticos en las que suelen encontrarse bacilos; hacia afuera le sigue una capa de infiltrado inflamatorio constituido por células epiteloides y gigantes, así como linfocitos y macrófagos; en seguida se encuentra una capa de tejidos de granulación con vasos neoformados de pared fina, fibroblastos y fibras reticulares depositadas en dirección concéntrica a la cavidad; finalmente, una capa de tejido fibroso condensado al que sigue el parénquima pulmonar.

La evolución de la infección es muy similar a el estadio primario. Inicialmente se presenta una reacción inflamatoria consistente en un acúmulo de monicitos y células epiteloides.

Poco después se forma la inflamación granulomatosa, a la que sigue la zona de caseificación, cuya intensidad depende completamente de la sensibilización del paciente y la virulencia del microorganismo.

Algunas veces las lesiones necrosan vasos y producen - tuberculosis miliar. Cuando la lesión alcanza la arteria pulmonar, la diseminación suele limitarse a los pulmones, ya que las bacterias por lo general se detienen en la circulación capilar alveolar. - Sin embargo, si los bacilos son muchos y entran a la arteria pulmonar, si atraviesan capilares alveolares ó si el foco caseoso erosiona venas pulmonares, la diseminación se generaliza.

Las localizaciones más frecuentes de una tuberculosis miliar son ganglios linfáticos, hígado, bazo, riñón, suprarrenales, próstata, vesículas seminales, trompas de Falopio, endometrio, y - meninges.

Las especies mycobacterianas más frecuentes involucradas en enfermedad pulmonar son: M.tuberculosis, M.ocrofulaceum, M.kansasii (33), M.intracellulare, M. avium, M. gordonae (43, 21, 9).

En Milwaukee, Wisconsin se reportaron 50 casos de infección con M. avium-intracellulare, con una patología muy similar a la tuberculosa (36).

Otras mycobacterias reportadas en enfermedades pulmonares son: M.xenopi, M.malmoense y M.szulgai (23).

2.3. PATOLOGIA DE LA TUBERCULOSIS DEL SNC.

Actualmente la meningoencefalitis tuberculosa constituye la infección del sistema nerviosa central SNC más común en nuestro medio.

La meningitis tuberculosa es el resultado de la ruptura de una lesión en meninges ó en la corteza cerebral (Foco de Rish) con liberación del microorganismo causal al fluido cerebroespinal - LCR. Esto ocasiona la formación de muchos tubérculos, produciéndose inflamación de meninges y secreción de un exudado denso (19).

Las complicaciones de la enfermedad ocurren principalmente como un resultado inflamatorio, que puede causar isquemia e infartos provocando convulsiones, hemiplegias, paraplegias ó cuadraplegia.

Los densos exudados pueden provocar hidrocefalia y estrangulación de nervios, especialmente ópticos y de audición.

Las características clínicas de esta enfermedad fueron - revisadas por Kocen en 1977.

La meningitis tuberculosa puede ocurrir a cualquier edad. Clínicamente la enfermedad se clasifica en tres estado (2) :

ESTADO I

Nivel de conciencia normal.

Síndrome Meníngeo.

ESTADO II

Moderado Trastorno de conciencia
Presenta signos neurológicos fo-

calos. Síndrome meníngeo asociado.

ESTADO III

Estupor ó Coma: Déficit neurológico profundo con o sin signos meníngeos.

Los pacientes pueden presentar también apatía, irritabilidad cambios en la personalidad y depresiones. En niños particularmente, el primer indicador de esta enfermedad es una convulsión.

La especie de *Mycobacterium* más comunmente involucrada en esta enfermedad es *Mycobacterium tuberculosis*, aunque también se han reportado casos causados por *M. fortuitum*, *M. Kansasi* y *M. scrofulaceum*.

2.4 PATOLOGIA DE LA TUBERCULOSIS GENITOURINARIA

Las lesiones renales son el resultado de una difusión por vía hematógica a partir de una lesión primaria, y generalmente aparece años después de haberse producido la infección inicial.

La enfermedad puede estar localizada en forma unilateral o bilateral.

El foco primario se encuentra generalmente en la corteza renal posiblemente como un resultado de la alta tensión de oxígeno que se presenta en esta región (19).

La enfermedad progresa hacia la médula, y eventualmente puede continuar hasta pelvis renal. Si esto ocurre los microorganismos penetran a la orina, pudiendo causar focos secundarios en ureteros, vejiga, y tracto genital masculino, especialmente en el epidídimo. En esta etapa los síntomas que aparecen más frecuentemente son disuria colico renal, y hematuria; puede desarrollarse también pionefrosis con dolor renal y fiebre.

Si en este estadio la enfermedad no es tratada, puede progresar y ocasionar: obstrucción en uréteres, contracción y fibrosis de vejiga, y eventualmente falla renal.

La tuberculosis genitourinaria es una enfermedad grave, y desafortunadamente muchos casos son diagnosticados tardamente.

La tuberculosis del tracto genital femenino, no es secundaria al desarrollo de la tuberculosis en el tracto urinario, pero se produce por una diseminación a través de vía hematógica de

un sitio primario.

La infección generalmente comienza en el epitelio del conducto de Falopio, y continúa hacia útero y peritoneo (14).-

La enfermedad tiene una progresión lenta y puede ser diagnosticada al momento de efectuar exámenes de infertilidad.-

Entre las mycobacterias aisladas más frecuentemente en pacientes con tuberculosis renal se encuentran : M.fortuitum, M.gordoniae M. intracellulare (Bacilo de Battey) , M.kansasii , M.tuberculosis.

M.smegmatis , se encuentra comunmente como flora normal en el smegma humano, y al encontrarse en orina no debe relacionarse directamente con tuberculosis renal (30).-

2.5 PATOLOGIA DE LA TUBERCULOSIS EN HUESOS Y ARTICULACIONES

En esta forma de tuberculosis, cualquier articulación o hueso puede verse involucrado, pero la lesión más común se produce en la espina dorsal o cerca de la décima vertebra torácica.

El microorganismo alcanza el hueso por vía hematógena, y la lesión inicial se produce en la médula del hueso. El hueso circundante sufre osteoporosis y fibrosis, que conduce a el colapso - de los huesos que soportan peso.

La artritis tuberculosa puede comenzar en la articulación misma, aunque algunos investigadores consideran que estas infecciones son siempre secundarias a lesiones en hueso.

La difusión de la infección a partir del hueso o articulación da lugar a abscesos que siguen la misma vía en los tejidos blandos, y que siempre se presentan a distancias cercanas a la lesión inicial. (19)

En el caso de tuberculosis en la espina dorsal, las vértebras se colapsan, causando algunas veces síntomas neurológicos, incluyendo paraplegia.

La patología clínica, radiológica y los aspectos terapéuticos de esta forma de tuberculosis han sido revisados por Murley 1971 y por Kemp 1976.

Este tipo de lesiones pueden ser ocasionadas por:

M.tuberculosis, M.chelonei, M.fortuitum, M.szulgai, M.triviale

(30).

2.6 PATOLOGIA DE LA TUBERCULOSIS EN PIEL

Las lesiones tuberculosas en piel se dividen en dos grupos 1) la infección misma que puede ocurrir en la piel; y 2) reacciones de hipersensibilidad, llamadas colectivamente Tuberculoides, ocurren en la piel secundariamente a una enfermedad activa en cualquier lugar, (19).

Es raro que la piel se vea involucrada en esta enfermedad pero cuando ocurre, el diagnóstico de tuberculosis puede ser problemático.

Las lesiones en la piel pueden ser producidas por una inoculación primaria, autoinoculación con esputo en pacientes con enfermedad pulmonar, o por diseminación hematógena. Así los granulomas en la tuberculosis miliar pueden manifestarse como nódulos eritematosos.

Las lesiones tuberculoides se encuentran raramente en la actualidad. Estas reacciones toman muy diferentes formas e incluye nódulos eritematosos, induraciones eritematosas (Enfermedad de Bazin y) lesiones papulonecróticas. Su exacta patogénesis es desconocida, pero son probablemente reacciones de hipersensibilidad (44).

Los microorganismos que presentan infecciones más comunes en piel son: Mkansasi, M. fortuitum, M. marinum, M. chelonae, M. tuberculosis (39). Y M. ulcerans.

2.7. PATOLOGIA DE LA TUBERCULOSIS PERITONEAL

La infección del peritoneo por el bacilo de Koch puede dar origen a diferentes manifestaciones clínicas debido a los diferentes tipos de lesión que produce.

La lesión típica es el tubérculo (de uno o dos mm de diámetro) de aspecto gelatinoso o caseificado, cuyo centro está ocupado por las células de Langhans base del granuloma fímico.

La tuberculosis peritoneal puede ser producida por M.tu--berculosis en sus tres variedades: hominis, aviaria y bovina. Es rara la tuberculosis peritoneal sin que existan otras localizaciones.

La infección peritoneal por el bacilo bovino se produce por vía bucal y se relaciona con la ingestión de leche o carne de vaca contaminados, lo mismo sucede con el bacilo aviario.

En la peritonitis tuberculosa crónica (la forma más común de presentación), se pueden identificar tres tipos clínicos - patológicos: la forma ascítica o serosa, la fibrosa o adhesiva y la caseosa o purulentocaseosa.

La tuberculosis peritoneal ascítica se manifiesta con fiebre de predominio vespertino, diaforesis, hiporexia, dolor abdominal maldefinido y ascitis progresiva. El peritoneo se observa hiperémico y engrosado, sembrado con tuberculos de pocos milímetros. A medida que el proceso avanza puede aumentar la cantidad de fibrina existente con lo cual se forman placas, éstas por

transformación conjuntiva forman adherencias fijan a los órganos - entre sí.

Las características fisicoquímicas del líquido corresponden a la de un exudado: color citrino, con densidad mayor a 1, 018, rivalta positivo (coagula si se deja en reposo), proteínas mates de 3 g %, linfocitos del 60 al 70%, hematies abundantes y baja - concentración de glucosa.

Cuando la peritonitis tuberculosa ascítica se acompaña de derrame pleural, se le denomina síndrome de Fernet y traduce la diseminación miliar de la enfermedad.

La cirrosis hepática de origen alcoholico acompañado de ascitis tiene singular propensión a producir tuberculosis peritoneal.

La evolución de la peritonitis tuberculosa ascítica generalmente es benigna con la terapéutica antifímica.

2.8 F I S I O P A T O L O G I A

V I A D E I N F E C C I O N .

Después de la exposición a el bacilo tuberculoso virulento ocurren ciertos eventos en la estructura celular del huésped, en un esfuerzo de éste por destruir al microorganismo. El macrófago es considerado como la célula típica, principalmente involucrada en el desarrollo intracelular y la destrucción de la mycobacteria. Los diferentes estados de interacción macrófago - bacilo incluyen el ataque y engolfamiento, dando como resultado la formación de un fagosoma - (una vacuola intracelular). Esto es seguido por el crecimiento del bacilo ácido resistente en el fagolisosoma, resultando finalmente la muerte del macrófago.

En un huésped en el que se desarrolla la enfermedad, el bacilo tuberculoso puede utilizar los productos digestivos de las enzimas hidrolíticas presentes y liberadas dentro de los fagosomas por fusión con lisosomas.

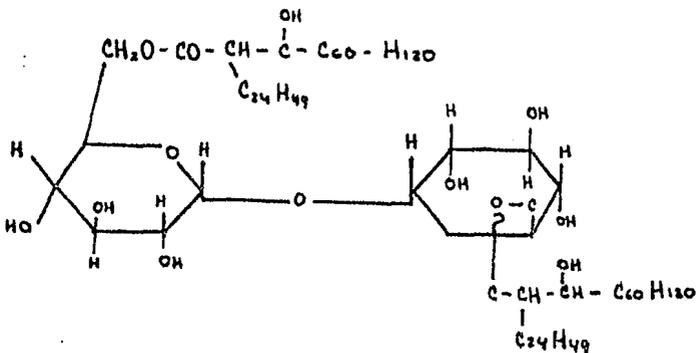
Por otro lado, M.tuberculosis, puede interferir con, o antagonizar la fusión fagosoma - lisosoma; de ahí que evite la digestión potencial por éstas u otras enzimas potenciales. Durante la fagocitosis, la alta producción de superóxido (usualmente asociado con actividad microbicida,) no es efectiva para matar al bacilo tuberculoso.

PROPIEDADES ASOCIADAS CON VIRULENCIA

Robert Koch observó en 1884 , que el bacilo tuberculoso forma cordones, sobre todo cuando el microorganismo crece en un medio líquido.-

Bloch reportó el aislamiento de el factor cordón, como un glicolípido extraído con éter, de un bacilo viable. Este lípido fue identificado como 6, 6'- dimicolil - trealosa ; fig X .-

FIG X.- Estructura química del Factor Cordón (Noell at al) .-



El factor cordón inhibe la migración de leucocitos y es leucotóxico.-

La actividad de la deshidrogenasa succínica, disminuye con un incremento en la severidad de tuberculosis experimental en puercos de guinea y ratones.-

La importancia del factor cordón, se puso en evidencia por el hallazgo de que la remoción del factor cordón del bacilo, resultó en un aumento de la actividad de deshidrogenasa succínica (45).-

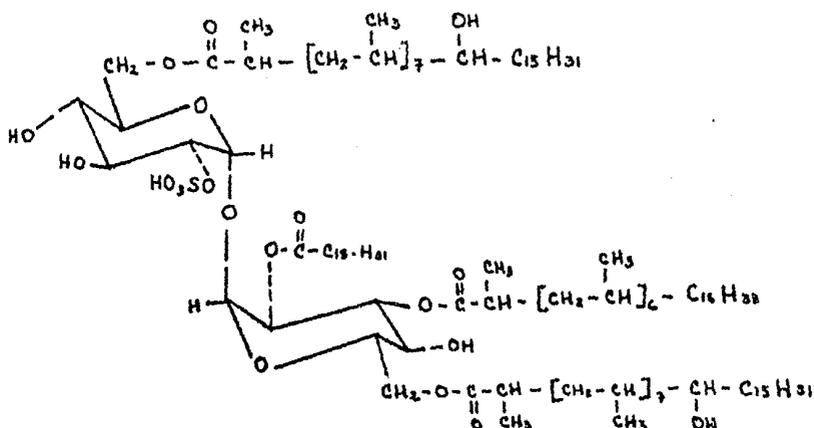
Recientemente se encontró que, la inyección del factor cordón dentro de la cavidad peritoneal de ratones, inducía una estimulación de macrófagos que era evidente por el incremento en actividad de la enzima lisosomal fosfatasa ácida.

El incremento de la actividad enzimática persistía aún después de dos semanas de administración del factor.

La inyección intravenosa del factor cordón, no tiene efecto en la actividad enzimática de los macrófagos peritoneales. Es más el factor cordón no estimula los macrófagos "in vitro", lo que sugiere que haya participación linfocitaria.

Además del factor cordón, han sido aislados, también del bacilo tuberculoso algunos sulfolípidos. La estructura química de los principales sulfolípidos aislados de 40 cepas de *M. tuberculosis*, se muestran en la figura. XI.

FIG. XI Estructura química de Sulfolípidos I. (De Goren et al).



Estudio más amplios de los sulfolípidos, sugieren que ciertos parásitos intracelulares, como M.tuberculosis pueden promover su supervivencia dentro del huésped, actuando sobre los fagosomas y evitando la formación de fagolisosomas, con lo que previenen su exposición a hidrolasas lisosomales.

Se ha reportado que los sulfolípidos inhiben fuertemente la fosforilación mitocondrial oxidativa "in vitro".

En otros estudios, se ha encontrado que los sulfolípidos aumentan marcadamente la toxicidad letal del factor cordón en ratones. Sin embargo, los sulfolípidos solos no son tóxicos.

En los estudios sobre virulencia, se ha observado también que la resistencia de mycobacterias a la lisozima, es debida a el alto contenido de lípidos contenidos en la pared celular. Estos lípidos protegen uniones β 1 - 4, entre el ac. acetil murámico y acetil glucosamina, componentes de la peptidoglucana. Esto ha surgido que enzimas lisosomales, sean quizás las que provean de nutrientes benéficos para el desarrollo de estos parásitos intracelulares.

La enzima superóxido dismutasa que contiene hierro, ha sido aislada y purificada recientemente de M.tuberculosis. La función fisiológica de esta dismutasa, puede ser la de proteger el metabolismo del oxígeno de el microorganismo, de la acción tóxica de aniones superóxidos presentes en el tejido. La importancia de esta enzima en asociación con virulencia de las mycobacterias, espera por ser determinada, desde que fue encontrada en M.tuberculosis H37Ra y H37Rv.

Se puede apreciar que aún se necesitan más estudios para poder explicar a nivel subcelular y bioquímico, las bases de patoge-

nicidad del bacilo tuberculoso.

3.0 DIAGNOSTICO

El paso anterior que debe existir antes de producirse un diagnóstico de Tuberculosis, es la sospecha de la enfermedad.

Es muy común olvidar que la tuberculosis es una enfermedad sistémica, proteiforme que imita y es imitada por muchas otras enfermedades en casi cualquier parte del organismo, y que se presenta en formas. raras. (1).

Por lo general, el diagnóstico de tuberculosis es sencillo, si se piensa en él primer lugar.

Una secuencia lógica para el diagnóstico, se muestra en la tabla 6.0 (15).

Para el diagnóstico definitivo de cualquier tipo de tuberculosis, debe aislarse el bacilo tuberculoso en las muestras clínicas.

Sin embargo, existen otros parámetros en los cuales el médico puede basarse para sospechar tuberculosis:

- Síntomas y signos, tales como:

Tos, expectoración, fiebre, dolor torácico, adenomegalia

- Antecedente de exposición a enfermo tuberculoso:

Combe positivo

-Situaciones clínicas como:

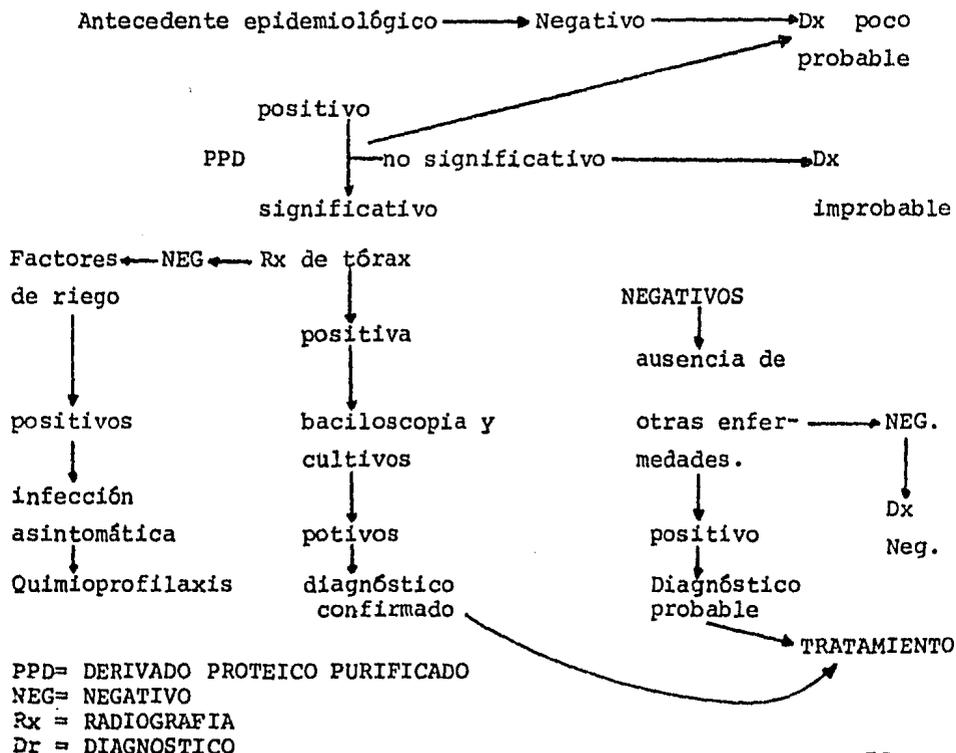
Corticoterapia o inmunoterapia prolongados; después de gastrectomía en el período posparto y en presencia de diabetes mellitus; silicosis y enfermedades hematológicas y reticuloendoteliales, como leucemia y enfermedad de Hodgkin.

TABLA 6.0 Secuencia lógica para el diagnóstico y tratamiento de la Tuberculosis (Dr. Enrique Gaytán Bautista).

INFECCION TUBERCULOSA

Sospechada por :

- Neumonía no resuelta
- Tos persistente
- Fiebre inexplicable
- Contacto con enfermo tuberculoso



Además de los métodos auxiliares:

Dermorreacción, baciloscopia, biometría hemática y radiografía de tórax (17).

1. DERMORREACCION. Es una prueba utilizada para el diagnóstico de infección tuberculosa. Consiste en la inyección intracutánea en la porción dorsal del antebrazo, ya sea de tuberculina o de PPD (derivado proteico purificado) .

El tamaño de la reacción está en relación con la dosis inyectada. La lectura debe hacerse a las 24 a 48 h y deberá registrarse el tamaño de la induración fijado al tacto y no a la vista, el nombre del antígeno utilizado, la potencia del antígeno, el día de la prueba y el día de la lectura. (7) .

El PPD es positivo cuando:

- a) Se ha aplicado la BCG
- b) Ha existido contacto con el bacilo tuberculoso; en niños menores de dos años de edad, se debe sospechar infección tuberculosa y enfermedad ó ambas cosas, hasta no demostrarse lo contrario; en adultos indica contacto, y no necesariamente infección o enfermedad.
- c) Se ha aplicado PPD y vuelve a aplicarse en el mismo sitio!

El PPD puede dar falsos negativos en los siguientes casos

- En paciente con hipotiroidismo, sarcoidosis o enfermedad de Hodgkin.
- Cuando ha existido manejo previo del paciente con HAIN en desnutriciones avanzadas
- Por malas técnicas de aplicación

- Cuando se aplica en el período prealérgico
- Cuando hubo una aplicación previa de esteroides o inmunodepresores
- Cuando existen antecedentes de padecimientos virales como sarampión o varicela.
- Por aplicación reciente de gamaglobulina
- Por aplicación reciente de vacunas antivirales
- En tuberculosis avanzada.

Esta prueba dérmica no es 100% específica, ya que M.tuberculosis comparte algunos antígenos con otros tipos de micobacterias.

2. BACILOSCOPIA. Consiste en el análisis de laboratorio del esputo, orina u otro material fisiológico procedente del paciente - en el que se sospecha tuberculosis.

El objetivo es encontrar bacilo tuberculoso. La microscopia de frotis de la expectoración y el cultivo, permiten establecer en más del 90% el diagnóstico de enfermedad, completando así los datos obtenidos en los estudios clínicos y radiológicos.

- 3.- BIOMETRIA HEMATICA. En los pacientes tuberculosos, la biometría hemática suele mostrar datos de anemia hipocrómica, que se explica por el hecho de que la mayoría de los pacientes, presentan deficiencias nutricionales importantes. Además puede existir cierto grado de neutrofilia y linfocitosis.

4.0 TRATAMIENTO

La quimioterapia utilizada para la tuberculosis han tenido grandes cambios durante los últimos 10 años.

Esta quimioterapia es un proceso que consta de dos fases - el primero denominado de reducción rápida en el número de bacilo tuberculosos en el organismo; y el segundo, de mantenimiento, por el tiempo suficiente para eliminar el pequeño número de gérmenes restantes. El tratamiento involucra una combinación de por lo menos dos medicamentos, Esto es para aumentar la eficacia terapéutica y disminuir la emergencia de mutantes resistentes.

La duración (óptima) del tratamiento varía de paciente a paciente, dependiendo de factores tales como estado inmunológico del huésped, volumen de la población bacilífera, susceptibilidad de los gérmenes a los medicamentos, número y tipo de antifímicos empleados, y la observación del paciente a su tratamiento (47).

En la tabla siguiente se resumen algunos de los antifímicos más utilizados, sus dosis y efectos colaterales (15).

EFFECTOS ADVERSOS DE DROGAS ANTITUBERCULOSAS

DROGAS	HEPATICO	RENAL	NEURCLOGICO	O T R O S
Isoniazida	Si	raro	central y - periférico	Reacciones de hipersensibilidad; alteraciones en el metabolismo de difenilhidantoina; pancitopenia; LES; hiperglicemia.
Rifampicina	si	mecanismo inmune	no	Los fluidos del cuerpo se vuelven naranja; pancitopenia fiebre; artralgia; nausea; vomito; -diarrea.
Etambutol	no	no	neuritis optica	Raramente hiperuricemia
Estreptomycin	no	si	daños al 8. nervio	Raramente bloqueo neuromuscular
Pirazinamida	si	no	no	Irritacion gastrointestinal; hiperuricemia; fotosensibilidad.
Cicloserina	probable	no	central y periferica	Raramente reacciones de hipersensibilidad.
Etionamida	si	no	"	erupcion; hipotension

DROGAS ANTITUBERCULOSAS

QUIMICA, MECANISMO DE ACCION Y FARMACOCINETICA

-1° LINEA DE DROGAS

ISONIAZIDA

La hidrazida del ácido isonicotínico, es soluble en agua, y es un compuesto relativamente estable.

Esta droga tiene acción mycobactericida, actuando a nivel del sistema de replicación de la mycobacteria. Dicha acción ocurre por la inhibición en la síntesis de ciertas cadenas de ácidos grasos que son precursores del ácido micólico - importante componente de la pared celular de las mycobacterias.

Farmacocinética. La isoniazida es rápidamente absorbida del intestino, con un nivel sérico máximo de 1 a 4 ~~mg~~ μg por ml, que ocurre de 1 a 2 h después de una dosis oral de 100 mg.

Después de 6 h, esta concentración máxima, declina por más del 50%.

La droga se distribuye rápidamente en todos los fluidos del cuerpo (incluyendo líquido pleural, de ascítis y LCR), material caseoso, piel, musculo, y excretores (esputo, saliva, heces).

Aproximadamente 50 a 70% de la dosis de isoniazida es excretada en forma libre o de metabolitos por el riñón, dentro de las siguientes 24 h.

La concentración de la droga en LCR, puede ser del 20% - del nivel sérico en ausencia de inflamación meníngea, y puede incrementarse en meningitis tuberculosa activa.

La isoniazida atraviesa la barrera placentaria, y entra en el pecho, encontrándose en la leche una concentración similar a la del plasma.

RIFAMPICINA

Es una hidrazona semisintética, derivada de rifamicina B. Este complejo molecular, previene la síntesis de RNA por inhibición de RNAPol, dependiente de DNA.

Farmacocinética. La rifampicina se absorbe en el intestino, después de una dosis oral en ayunas, ya que la presencia de comida puede impedir una buena absorción de la droga.

Después de 2 a 3 h, de haber sido administrada una dosis - de 600 mg, puede encontrarse un pico máximo de concentración en suero de 7 mg por ml (con un rango de 6 a 32 μ g por ml).

La rifampicina, es metabolizada en el hígado hasta su forma desacetilada, que es también activa contra M.tuberculosis .

Después de pasar por el hígado, aproximadamente un 40% de rifampicina es excretada en la bilis, ocurriendo, una reabsorción - de la droga por la vía del ciclo enterohepático. Como se sabe, el - metabolito desacetilado es pobremente absorbido. Después de 6 h, casi toda la rifampicina de la bilis, es convertida a la forma desacetilada.

Solo de un 20 a 30% de la rifampicina, es excretado en la orina, con un 30 a 60% en la forma desacetilada. La rifampicina se distribuye bien en todos los tejidos y fluidos del cuerpo.

ETAMBUTOL.

El etambutol, es el isómero dextrorrotatorio del compuesto 2,2' (etilendiamino) - di - 1 - butanol - hidrociorhidrato. La droga tiene actividad solamente cuando el microorganismo se está dividiendo. Su modo de acción no ha sido completamente estudiado, pero se sabe que produce interferencias en la síntesis de RNA e inhibición del metabolismo celular.

Farmacocinética. El etambutol es bien absorbido en el tracto gastrointestinal. Una dosis oral única del 15 a 25 mg/kg de peso, puede producir niveles máximos en suero de 2 a 5 $\mu\text{g/ml}$, después de 2 a 4 h de su administración.

Solo un 20 % de etambutol es metabolizado en el hígado, cambiando de alcohol, a aldehído y finalmente a ácido descarboxílico.

En la orina y en heces aproximadamente un 50 y 25% respectivamente de la droga son excretados sin cambios, y un 10 a 15% pasa a la orina como metabolitos.

El paciente con insuficiencia renal, el etambutol puede acumularse en suero.

ESTREPTOMICINA.

La estreptomicina es un antibiótico perteneciente a los aminoglicósidos, que difiere bioquímicamente de la kanamicina, gentamicina, tobramicina y amikacina, en su molécula de aminociclitol.

Todos los antibióticos pertenecientes a los aminoglicósidos son solubles en agua, estable a temperatura ambiente; y ejercen acción antimicrobiana por inhibición de síntesis de proteínas en la subunidad ribosomal 30 S (58).

Farmacocinética. La estreptomicina se absorbe muy poco en el tracto gastrointestinal, por lo que debe ser administrada por vía parenteral. Una dosis de 1 g por vía intramuscular en un adulto produce un nivel máximo sérico de 10 a 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$. La droga es excretada principalmente por los riñones, con una concentración de 75% en la orina de 24 h.

En LCR, se observa poca ó ninguna concentración de estreptomicina, en ausencia de meningitis. Con inflamación meníngea, la concentración de la droga en LCR puede ser del 20% del nivel sérico

-2 LINEA DE DROGAS -

-El ácido paraamino salicílico (PAS), es análogamente estructural al ácido paraamino benzoico. Su acción bacteriostática ocurre por una inhibición en la vía metabólica de producción de ácido fólico.

-La pirazinamida, es un bacteriostático cuyo mecanismo de acción es desconocido.

-La cicloserina es estructuralmente similar a la d - alanina e, inhibe la síntesis de pared celular. Existe una duda acerca de la acción de la cicloserina, no se ha definido, si su acción es mycobacteriostática o mycobactericida.

- La etionamida, ejerce su acción por inhibición de síntesis de proteínas.

-La viomicina y la kanamicina, son similares en su actividad a la estreptomycinina.

-Capreomicina, su estructura no es clara todavía, y su mecanismo de acción es probablemente similar a otros aminoglucósidos.

ESPECTRO ANTIMICROBIANO

TABLA 8.0 Susceptibilidad a las drogas "in vitro" de Mycobacteria.

Concentración mínima inhibitoria (g / ml)

DROGAS	<u>M.tuberculosis</u>	<u>M.kansasii</u>	<u>M.avium</u> <u>intracellulare</u>	<u>M.fortuitum</u>
Isoniazida	0.2	5.0	>25.0	>25.0
Rifampicina	0.1	0.1-1.0	10.0	>20.0
Etambutol	1.0 - 2.0	5.0-10.0	>10.0	>20.0
Estreptomina	2.0 - 5.0	5.0-10.0	12.0	-25.0 >100.0

5.0 P R O F I L A X I S

La vacuna contra la tuberculosis ha jugado un papel muy importante en la prevención de la enfermedad.

La BCG o bacilo de Calmette Guerin está formado por bacilos tuberculosos avirulentos del cultivo Calmette Guerin del Staten Serum Institute de Copenhagen. Por lo general se prepara suspendiendo los bacilos en un medio especial que contiene glutamato y enviandose en ampolletas para pasar de inmediato a la liofilización y cerrando al vacío. La vacuna liofilizada, puede almacenarse por dos años en la oscuridad y a una temperatura de 5°C (17).

La vacuna se administra por el método de punción de Rosen thal, y después de su aplicación se vuelven tuberculinopositivos el 99% de los vacunados, y quedan protegidos cerca de 80%. La resisten cia perdura entre 6 y 10 años.

La vacuna está indicada en todo niño, particularmente en los que viven en zonas endémicas. Después de los 15 años de edad no conviene vacunar en campaña, sino sólomente en casos aislados y pre via prueba con PPD.

En algunos casos está indicada la protección farmacológica. Después de la introducción de la isoniazida en 1959, diferentes es tudios clínicos han comprobado la eficacia de esta droga en la pre vención de tuberculosis activa en grupos de alto riesgo.

En las tablas de 9.0 y 10.0, se recomiendan las dosis para la 1°y 2°linea de drogas antituberculosas en niños y adultos; y las indicaciones de terapia de prevención, respectivamente.

TABLA 9.0 Recomendación de dosis diarias para drogas antituberculosas.-

DROGA	ADULTOS	NIÑOS
Isoniazida	5 mg/kg ó 300 mg	10 - 20 mg/kg (máximo de 500 mg)
Rifampicina	600 mg	10 - 20 mg/kg (máximo de 600 mg)
Etambutol	15 mg/kg	15 mg/kg
Estreptomicina	1000 mg	20 - 40 mg/kg
Ac. para-amino salicílico	9- 12 gm	200 mg/kg
Pirazinamida	1,50 - 2,25 gm	20 - 30 mg/kg
Cicloserina	500 - 1000 mg	5 - 15 mg/kg
Etionamida	500 - 1000 mg	10 - 20 mg/kg (máximo de 750 mg)
Viomicina	1 - 2 gm	NR
Capreomicina	1 gm	NR
Kanamicina	1 gm	NR

NR = No es recomendable

TABLA 10.0 Indicaciones para terapia preventiva .-

1. Contactos cercanos con personas tuberculosas. Aquellas personas que viven o tienen un contacto cercano con enfermos tuberculosos.-
 2. Pacientes recientemente infectados (" convertidos "). Pacientes con un cambio documentado de la reacción de tuberculina, - de una reacción negativa a una reacción positiva, en un lapso de dos años y sin evidencia de enfermedad activa.-
 3. Pacientes con la prueba de tuberculina positiva, que no son " convertidos " , y que reúnen una ó más de las siguientes condiciones :
 - a. Menores de 35 años de edad, aunque no se observen cambios en la radiografía de tórax.
 - b. Mayores de 35 años, en los cuales se observen cambios en la radiografía de tórax.
 - c. Situaciones especiales de alto riesgo :
 - Altas dosis prolongadas de corticoesteroides
 - Terapia inmunosupresiva
 - Malignidad hematológica o linforreticular
 - Diabetes mellitus
 - Silicosis
 - Posgastrectomía
-

III. M A T E R I A L Y M E T O D O S

El estudio bacteriológico efectuado en el Hospital General de México, en el laboratorio de Microbiología y Biodisponibilidad, abarcó en forma general 3 aspectos a nivel de laboratorio, para el diagnóstico de tuberculosis a partir de diferentes muestras clínicas:

1. Tinciones diferenciales
2. Siembra en Medio de Cultivo
3. Pruebas Bioquímicas

Además del aspecto microbiológico, se abarcó el aspecto clínico de la enfermedad, analizando en los expedientes clínicos de los pacientes, la evolución de la enfermedad.-

A continuación se enfocarán los aspectos bioquímicos, de los métodos microbiológicos; así como algunas observaciones especiales; las técnicas de dichos métodos están anexados en los apéndices colocados al final de este estudio.-

TINCIONES DIFERENCIALES.

Estas tinciones se basan en el siguiente principio : Las paredes celulares de las micobacterias debido a su alto contenido lipídico (especialmente en ácido micólico), tienen la exclusiva capacidad de combinarse con el colorante carbolfucsina, resistiendo la decoloración con alcohol ácido.-

Las tinciones utilizadas en este estudio son las siguientes:

- Tinción de Kinyoun, carbolfucsina ; técnica fría.-
- Tinción de Fluorescencia, Auramina-Rodamina.-

SIEMBRA EN MEDIO DE CULTIVO.-

El medio de cultivo utilizado en el estudio es el medio de Lowenstein - Jensen, compuesto principalmente por huevo, glicerina, y verde de malaquita.-

PRUEBAS BIOQUIMICAS.

Después de aislar al microorganismo (Mycobacterium sp.) en el medio de L-J, se procede a la identificación de especie, con la ayuda de las siguientes pruebas bioquímicas :

- Desarrollo de pigmento en luz y oscuridad
- Prueba de la niacina
- Reducción de nitratos
- catalasa
- Hidrólisis del Tween 80
- Arilsulfatasa
- Ureasa
- Resistencia a la T₂H
- Desarrollo en NaCl al 5%
- Captación de hierro

RECOLECCION DE MUESTRAS CLINICAS: En pacientes clínicamente sospechosos de la enfermedad

<u>Tipo de muestra</u>	<u>Forma de Recolección</u>
1. ESPUTO	El esputo expectorado y obtenido por nebulización ultrasónica debe recogerse por la mañana. El paciente debe permanecer bien hidratado; se recomienda masaje por percusión. Se requiere seriación de tres muestras.
2. ORINA	Se tomarán muestras matutinas de chorro medio, previa limpieza de genitales externos. Se requiere serie de siete muestras.
3. L. C. R.	Se tomará la muestra en condiciones asépticas, depositandole en tubo estéril de 13 * 100.
4. LIQUIDOS SEROSOS	Depositar en tubo estéril con anticoagulante (EDTA).
5. SANGRE MESTRUAL	Tomar tres muestras, una por día, a partir del segundo día de sangrado. Utilizar pipeta vaginal y depositar la muestra en tubo estéril con anticoagulante (EDTA).
6. JUGO GASTRICO	Tomar muestra por sondeo.
7. MATERIAL PURULENTO	Colectar en un tubo estéril con dos ml de solución salina estéril.
8. TEJIDOS SOLIDOS	Biopsia. Colocarla con 5 ml. de SSE.

Todas las muestras se deben coleccionar en material estéril y ser enviadas a el laboratorio, para su proceso inmediato.

METODOS DE CONCENTRACION Y DESCONTAMINACION.

MATERIAL:

- Centrífuga
- tubo de Some con tapón de rosca 50m .
- Mechero
- pipetas Pasteur
- propipeta
- vortex
- gradilla
- papel pH
- portaojetos
- cubreboca
- guantes

REACTIVOS:

- Ac. sulfúrico 4%
- NaOH al 4%
- Citrato de sodio 2.9 %
- N- acetil cisteina
- Fenol
- Agua estéril

O R I N A:

- Centrifugar toda la muestra 30 min a 3000 rpm en tubos de Some con tapón: de rosca 50 ml.
- Decantar y reunir los sedimentos
- Adicionar un volumen igual de Ac sulfúrico al 4%
- Mezclar y reposar 15 min.
- Centrifugar a 3000 rpm por 15 min
- Decantar. Ajustar el pH a 7.0
- Preparar frotis y sembrar en medio de L-J
- Teñir frotis por Auramina - Rodamina *****
- Leer y corroborar positivos con tinción de Kinyoun
- Leer cultivos cada día por 7 días y luego cada semana hasta 60 días
- Positivos, proceder a efectuar pruebas BQs, para su identificación

E X P E C T O R A C I O N :

- Colocar 10 ml de muestra en tubo de 50 ml * 10 ml de la mezcla: NaOH al 4 % una parte, Citrato de sodio una parte, 0,05 g de N-acetilcisteina en polvo.
- Mezclar con vortex
- Dejar reposar 15 min
- Llenar el tubo con agua estéril. Homogenizar
- Centrifugar a 3000 rpm durante 15 min
- Descartar todo el sobrenadante en un recipiente con fenol
- Resuspender con unas gotas de agua estéril
- Ajustar el pH a 7.0
- Preparar frotis y sembrar en L-J
- Continuar el mismo proceso como en orina desde *****

J U G O G A S T R I C O

- Adicionar a la muestra una pizca de N- acetil cisteina
- Mezclar bien
- Centrifugar 30 min a 3000 rpm . Decantar
- Resuspender con 2 ml de agua estéril
- Preparar frotis y sembrar en L-J
- Continuar desde *****

MUESTRAS NORMALMENTE ESTERILES

- Centrifugar a 3000 rpm por 30 min
- Diluir si es necesario
- Preparar frotis y sembrar frotis y sembrar en L-J
- Continuar desde *****

T I N C I O N E S

TECNICA FRIA DE KINYOUN.-

Material :

- Portaobjetos
- Mechero
- Papel filtro
- pinzas
- piceta
- microscopio de luz.

Reactivos :

- Carbolfucsina
- Alcohol ácido
- Azul de metileno
- Aceite de inmersión

T E C N I C A :

- Efectuar el extendido, y fijarlo con calor
- Cubrir el extendido, con un pequeño rectángulo (2*3 cm) de -
papel filtro
- Aplicar carbolfucsina hasta humedecer bien el papel filtro. De-
jar 5 min
- Añadir más colorante si el papel se seca ; No calentar !
- Retirar el papel con una pinza, enjuagar con agua, escurrir.
- Decolorar con alcohol ácido durante 3 min. Enjuagar con agua.
- Decolorar con alcohol ácido durante 2 min. Enjuagar con agua.
- Aplicar colorante de contraste (azul de metileno), durante 2
min.
- Enjuagar, escurrir y secar al aire
- Examinar con un objetivo 100 X de inmersión en aceite. Los baci-
los ácido alcohol reistentes se tiñen de rojo, y el fondo y -
otros microorganismos de azul claro.-

TECNICA DE AURAMINA / RODAMINA

Material :

- Portaobjetos
- Mechero
- Piceta
- Microscopio de luz UV

Reactivos :

- Auramina-Rodamina
- Alcohol ácido 0.5%
- Aceite de inmersión

T E C N I C A :

- Efectuar el extendido y fijarlo con calor
- Cubrir el extendido con Auramina - Rodamina, y dejar colorear - durante 15 min. NO CALENTAR , ni cubrir con papel filtro.
- Enjuagar con agua y escurrir
- Decolorar con alcohol ácido al 0.5 % durante 3 min
- Lavar con agua corriente y escurrir
- Examinar con objetivo de 40 X , utilizando una lámpara de gas de mercurio y un filtro BG - 12 , o una luz intensa. Las mycobacterias se tiñen de color anaranjado amarillento (oro) , - contra un fondo amarillo verdoso.-

C U L T I V O S

Material:

- pipetas Pasteur
- mechero
- campo estéril
- papel de estaño
- estufa bacteriológica
- microscopio estereoscópico

Material biológico:

- Muestra clínica concentra da y descontaminada.

Medio de Cultivo :

- Medio de Lowenstein-Jen- sen

T E C N I C A :

- A partir del material concentrado y descontaminado, mezclar el sedimento con una pipeta Pasteur y agregar 5 gotas de solución salina estéril.
- Mezcle con la pipeta, e inocule 2 tubos de medio L-J con 2 gotas cada uno (no ponga más inóculo) .
- Envuelva un tubo con papel de estaño
- Incube a una temperatura de 37°C ; o bien de 30 a 33°C si la lesión es de piel.
- Revisar a los 5 días de incubación usando microscopio estereoscópico.
- Reincubar y revisar cada semana.

PRUEBAS BIOQUÍMICAS

Después de haber aislado a Mycobacterium spp. en el medio de Lowenstein- Jensen inoculado con muestra clínica, se procede a la identificación de especie, con la ayuda de las siguientes pruebas bioquímicas.-

- ACUMULACION DE NIACINA -

MATERIAL :

- pipeta Pasteur
- propipeta
- mechero
- asa bacteriológica
- tubos 16* 150 con tapón de rosca.
- campo estéril

REACTIVOS :

- Solución salina al 0,85% estéril. (SSE)
- Anilina 4 %
- Bromuro de cianógeno 10%

MEDIOS DE CULTIVO:

- Lowenstein-Jensen (L-J)
- 7H10 ó 7H11

TECNICA:

- Añadir 1 ml de SSE al pico de L-J , de un cultivo maduro con varias colonias bien formadas.
- Dejar que el líquido cubra toda la superficie durante 15 a 30 min. y luego transferir 0,5 ml a un tubo limpio con rosca.
- Añadir 0,5 ml de anilina y luego 0,5 ml de bromuro de cianógeno.
- Si la niacina ha sido extraída del cultivo, aparece en el extracto un color amarillo en pocos minutos.-

CONTROLES

Añadir controles a un tubo con medio sin inocular.

Control positivo : M.tuberculosis

Control negativo : M. intracellulare

- REDUCCION DE NITRATOS A NITRITOS -

MATERIAL :

- tubos de 16 * 150 con tapón de rosca, estériles.
- asa bacteriológica
- vortex
- estufa bacteriológica
- pipetas Pasteur
- propipeta
- mechero
- campo estéril

REACTIVOS :

- NaNO_3 M/100 en buffer de fosfato M/45, pH 7.0
- Dilución 1:1 de HCl conc.
- Disolver 0.2g de sulfanilamida en 100 ml de agua.
- Disolver 0,1g de diclorhidrato de n-naftiletiletimidia en 100 ml de agua destilada.-
- Conservar los reactivos a 4 .C.-
- agua destilada estéril

TECNICA :

1. Colocar varias gotas de agua destilada estéril en un tubo estéril con tapón de rosca.
2. Tomar un asa de cultivo de micobacterias en desarrollo activo y emulsionarla en agua.
3. Añadir a la emulsión 2 ml de la solución buffer de nitrato de sodio mezclar por agitación e incubar a 37 .C durante 2 horas.
4. Acidificar el cultivo añadiendo 1 gota de la dilución 1:1 de HCl.
5. Añadir 2 gotas de solución de sulfanilamida
6. Añadir 2 gotas de la solución de n-naftiletiletimidia.
7. El desarrollo de un color rojo en 30 a 60 seg indica una prueba positiva.

CONTROLES : M.tuberculosis H37R : fuertemente positivo

M. kansasii : débilmente positivo

M. intracellulare : negativo

- ACTIVIDAD DE LA CATALASA -

MATERIAL :

- Tubos de 16 = 150
- estufa bacteriológica
- gradilla
- mechero
- regla
- baño de agua
- campo estéril

MEDIO DE CULTIVO :

- Lowenstein-Jensen (L-J)

TECNICA :

Prueba directa :

Colocar 1 a 2 gotas de una solución Tween-peróxido recién mezclada sobre una colonia micobacteriana desarrollada en placa o tubo. Observar durante 4 a 5 min para ver si hay desprendimiento de burbujas. La aparición de burbujas puede ser rápida (fuertemente positiva) o lenta (débilmente positiva). La ausencia de burbujas indica una prueba de catalasa negativa.-

Prueba semicuantitativa :

1. Inocular la superficie de un tubo con medio de L-J , con 0,1 ml de un cultivo de 7 días del organismo en medio líquido.
2. Incubar a 37°C durante dos semanas.
3. Añadir 1 ml de solución Tween-peróxido 1:1 recién preparada y dejar en posición vertical durante 5 min.
4. Medir la altura de la columna de burbujas sobre la superficie del medio de cultivo y anotar los datos.

REACTIVOS :

- Peróxido de hidrógeno al 30%.
- Tween 80 al 10%, esterilizado a 121 °C durante 10 min, y conservado a 4°C.
- Buffer de fosfatos M/15 (A)
 1. Na HPO anhidro 9,47g
agua dest. 1000,00 ml
 2. KH PO 9,07 g
agua dest. 1000,00 ml
- Buffer de fosfatos pH7 (B)
Mezclar 61,1 ml de sol A,
con 38,9 ml de sol B (2).-

Prueba de la catalasa termoestable pH 7/68 ' C, 20 min.

1. Emulsionar en un tubo varias colonias del organismo en 0,5 ml de buffer de fosfatos M/15, pH 7,0
2. Colocar el tubo en un baño de agua a 68 'C durante 20 min.
3. Retirar el tubo y dejarlo enfriar a temperatura ambiente
4. Añadir 0,5 ml de mezcla Tween - peróxido 1:1 recién preparada.
5. Observar si hay burbujas en la superficie del tubo. No se descarta como negativo, hasta después de 20 min.
6. El desarrollo de burbujas indica una prueba positiva y su ausencia una prueba negativa.-

Interpretación :

En todas las pruebas, la presencia de burbujas indica - una prueba positiva de catalasa. En la prueba semicuantitativa, - una columna de burbujas de 5 a 50 mm de altura se considera débilmente positiva. Si la columna de burbujas es mayor de 50 mm. la - prueba es fuertemente positiva.-

Controles :

M.kansasii para catalasa semicuantitativa y termoestable fuertemente positiva.

M.tuberculosis H37Rv para catalasa semicuantitativa débilmente positiva y termolábil.

M.tuberculosis resistente a la INH para catalasa semicuantitativa y directa negativa.-

- HIDROLISIS DEL TWEEN 80 -

MATERIAL :

- tubos 16 * 150 con tapón de rosas
- asa bacteriológica
- mechero
- estufa bacteriológica

REACTIVOS :

- Buffer de fosfatos 100 ml
0.067 M , pH 7
- Tween 80 0,5 ml
- Rojo neutro 1% 2,0 ml
acuoso
- Mezclar los tres reactivos y distribuir en volúmenes de 3 a 5 ml en tubos con tapa de rosca. Esterilizar, conservar en el refrigerador en un envase a prueba de luz. Este sustrato es estable de dos a tres semanas.-

TECNICA :

1. Colocar una asa de bacilos en desarrollo activo en el sustrato Tween 80.-
2. Incubar a 35 - 37 °C durante 10 días
3. Observar si hay cambio de color, primero a los 3 días y luego diariamente.-

Interpretación:

Una prueba positiva está indicada por un cambio de color del sustrato, de amarillo pajizo a rosa.-

Controles:

- Positivo rápido : M.kansasil
- Positivo tardío : M.gastri
- Negativo : M.scrofulaceum

- PRUEBA DE LA ARILSULFATASA -

MATERIAL :

- tubos de 16 * 150 con tapón de rosca
- mechero
- pipeta pateur
- propipeta
- Fenofaleína 65 g
- Glicerol 1 ml
- Base agar ácido - 100 ml oleico de Dubos
- Añadir la fenofaleína y el glicerol a 100 ml de - agar de Dubos fundido, dis_tribuir en tubos de 16 * 150 2 ml. Solidificar en posición vertical.-
- Carbonato de sodio 1 M

TECNICA:

1. Preparar una suspensión del organismo en estudio e inocular - 1 ó 2 gotas en un tubo con sustrato.
2. Incubar a 35 - 37 ' C , durante 3 días
3. Añadir 1 ml de solución de carbonato de sodio al finalizar la incubación y observar si hay cambio de color.-

INTERPRETACION :

La aparición de un color rosa en el sustrato cerca del desarrollo bacilar al añadir el carbonato de sodio indica la pre_ sencia de fenofaleína libre, lo cual constituye una prueba posi_ tiva de arilsulfatasa.

CONTROLES : Control positivo : M. fortuitum
 Control negativo : M. tuberculosis

- INHIBICION DEL DESARROLLO POR LA T₂H -

MATERIAL :

- asa bacteriológica
- mechero
- campo estéril
- estufa bacteriológica

REACTIVOS :

- La T₂H se incorpora al agar 7H10 en una concentración de 1 y 5 sug/ml. El medio se distribuye en biplacas con cuadrantes.

TECNICA :

Inocular medios con 0 , 5 , y 1 ug/ml de T₂H con una asa de caldo de cultivo apenas turbio del organismo en estudio, estriando la superficie para obtener colonias aisladas. Incubar en CO₂ al 5 a 8 % durante 14 al 21 días y examinar para ver si hay desarrollo.-

INTERPRETACION :

Una prueba positiva exhibe buen desarrollo del organismo en el medio sin la droga y ausencia de desarrollo en el medio que contiene la T₂H (hidrazida del ácido tiofeno - 2 - carboxílico).-

CONTROLES :

Control positivo : M.bovis

Control negativo : M.tuberculosis H37Rv

- U R E A S A -

MATERIAL :

- asa bacteriológica
- mechero
- estufa bacteriológica

MEDIO DE CULTIVO:

- Caldo urea de Stuart

TECNICA :

Inocular el caldo con una asa cargada con el organismo en estudio, previamente aislado en cultivo puro. Incubar el medio a 37'C durante 3 a 4 días .-

INTERPRETACION :

Esta prueba se interpreta como positiva si aparece un color rojo luego de 3 días de incubación a 37'C .-

C ONTROLES :

Control positivo : M.scrofulaceum

Control negativo : M.gordoniae

- DESARROLLO EN NaCl AL 5% -

MATERIAL:

- asa bacteriológica
- mechero
- estufa bacteriológica

MEDIO DE CULTIVO:

- Löwentein-Jensen con 5% de NaCl.

TECNICA :

- Tomar una asa de un cultivo puro del organismo en estudio, e inocular un tubo de L-J con NaCl al 5% por estría. Incubarlo a 35 'C , de 3 a 21 días, revisandolo diariamente .-

INTERPRETACION :

La aparición de colonias en la superficie del cultivo, in dica una prueba positiva de resitencia al NaCl al 5 % .-

CONTROLES :

Control positivo : M.triviale

Control negativo : M.tuberculosis

- CAPTACION DE HIERRO -

MATERIAL :

- pipetas Pasteur
- propieta
- mechero

REACTIVOS :

- Citrato férrico amonia cal al 20% estéril.

MEDIO DE CULTIVO :

- Löwentein-Jensen

TECNICA :

1. Inocular un tubo de L-J con una suspensión concentrada del cultivo que se quiera probar.
2. Incubar el L-J a 37'C hasta obtener crecimiento definitivo
3. Añadir 1 gota de citrato por 1 ml de medio de L-J
4. Incubar 21 días a 37'C
5. Revisar la aparición de un color cafe en las colonias y la aparición o decoloración del medio.

CONTROLES : Control positivo : M.fortuitum

Control negativo : M.chelonei

IV. RESULTADOS .

Todas las muestras clínicas de enfermos sospechosos de TB, procedentes de la Unidad de Infectología y Medicina Interna, se sometieron a los métodos microbiológicos antes mencionados, en la Sección de Microbiología y Biodisponibilidad, Departamento de Investigación, del Hospital General de México, S.S.A. , obteniéndose los siguientes resultados.-

Se revisaron 240 muestras de 95 pacientes.

Se obtuvieron 20 casos positivos; de éstos fueron 13 casos positivos en frotis y 13 casos positivos en cultivo.-

De los casos positivos en frotis sólo 4 tuvieron cultivo positivo.-

Cultivos positivos en Lowenstein-Jensen	}	<u>M.tuberculosis</u>	<u>2</u>	cultivos
<u>15</u> cultivos		<u>M.atipicas</u>	<u>13</u>	cultivos

De los pacientes con diagnóstico de TB probada por cultivo se lograron conseguir expedientes en 11 casos. De los cuales 5 presentaron TB de localización urinaria y 6 casos con localización pulmonar. Las manifestaciones clínicas se muestran en el Resumen 1 y 2-

TUBERCULOSIS RENAL

No. casos	1	2	3	4	5
EDAD	20	53	55	21	32
SEXO	Fem	Fem	Fem	Mas	Mas
T. EVOLUCION	10 meses	37 días	1 mes	6 meses	2 meses
Manifest. Clínicas - Asintomático Urinario	NO	SI	SI	NO	SI
Enfermedad de ingreso	-	hipertermia de 42 'C	-	-	TB pulmonar
- Sintomático Urinario	SI	NO	NO	SI	NO
a) DOLOR	SI	NO	NO	SI	SI
- Lumbar	-	-	-	si	si
- Suprapúbico	si	-	-	-	-
- otro	-	-	-	-	torácico
b) HEMATURIA	SI	NO	NO	NO	NO
- Macroscópica	si	-	-	-	-
- Microscópica	-	-	-	-	-
c) FIEBRE	SI	SI	SI	SI	NO
d) ASTENIA	SI	SI	SI	SI	SI
e) PERD. PESO	SI	SI	SI	SI	SI
f) DISURIA	SI	NO	NO	SI	NO
g) POLAQUIURIA	SI	NO	NO	SI	NO
h) NICTURIA	NO	NO	NO	NO	NO
i) COMBE	NEG	POS	NEG	POS	POS
j) PAT. ASOCIADA	NO	NO	SI	NO	NO

TUBERCULOSIS PULMONAR

CASOS	1	2	3	4	5	6
EDAD (años)	50	37	76	46	33	32
SEXO	F	M	F	M	M	M
T. EVOLUCION	6 meses	5 años	1 mes	5 años	descon.	descono.
Asintomático Vias Resp.	NO	NO	NO	NO	SI	NO
Enfermedad de ingreso	-	-	-	-	Hepatitis Tox.alcohol	Edema MsIz
Sintomático Vias Resp.	SI	SI	SI	SI	NO	SI
SINTOMAS						
1) Toa	si	si	si	si	no	si
2) Expectorcación	si	si	si	si	no	si
3) Hemóptisis	si	no	no	no	no	si
4) Derrame Pleural	no	no	no	no	no	si
5) Fiebre	si	si	si	si	si	si
6) Perd. Peso	si	si	si	si	si	si
7) Astenia	si	si	si	si	si	si
COMBE	POST	POST	POST	POST	POST	POST
PAT. ASOCIADA	si	si	si	si	si	si
Especifique:	D.mellitus tipo II alcohols. moderado	alcohol. frecuente	d.mellit. tipo II	alcoholismo frecuente	alcoholismo Hepatitis tóxica alcohólica	cirrosis hepática alcohólico nutricional

- ANÁLISIS DE RESULTADOS -

Aspecto bacteriológico .-

- De los casos probados por cultivo, se observó que el 13.33 % eran M.tuberculosis , y el 86.66 % eran Micobacterias atípicas.-

Aunque la muestra es pequeña y estadísticamente no significativa, concuerda con otros reportes en la importancia de la mycobacteria atípica, como causante de patología en el humano, fenómeno que hasta hace unos años no se había contemplado.-

- De las Micobacterias atípicas 2 fueron de crecimiento rápido. Se sabe que las especies patógenas para el hombre, de crecimiento rápido (M.fortuitum y M.chelonae) suelen estar asociadas con enfermedad diseminada a múltiples órganos en pacientes inmunosuprimidos. En los casos estudiados, uno era portador de hepatitis alcohólica y otro era un paciente séptico con absceso hepático. En el primero se obtuvo positividad tanto en expectoración como en orina. Este hallazgo debe orientar al personal médico que trabaja con enfermos inmunosuprimidos por la posibilidad de desarrollar TB por Micobacterias atípicas.-

Aspecto clínico.-

TUBERCULOSIS RENAL.-

De los casos de TB renal se observó que el rango de edad fué de 20 a 53 años, aunque en el pabellón no se maneja población infantil, en esta pequeña muestra se evidenció la afección

de grupo de edad en la época productiva de la vida.-

El predominio en cuanto a sexo fué discretamente superior en la mujer (3 casos en mujeres, 2 en hombres); se sabe que - en el sexo femenino, la positividad de patología infecciosa a éste nivel, es mayor que en el sexo masculino.-

En 4 pacientes la TB renal, fué la primera manifestación de la infección, en tanto que en el restante, la primera manifestación había sido pulmonar. De tal suerte que en un medio como el nuestro, es obligatorio pensar y descartar compromiso renal por tuberculosis.-

El tiempo de evolución clínico osciló entre 1 y 10 meses; dos pacientes presentaron sintomatología y 3 carecieron de esta, pero cursaron al igual que los primeros con fiebre, astenia, adinamia, y pérdida de peso. La tuberculosis renal sigue siendo - una causa de fiebre de tipo oscuro frecuente.-

Solo en un caso había enfermedad subyacente grave (Diabetes mellitus), los demás pacientes aparentemente no tenían patología condicionamiento. Sin embargo en 3 , se presentaron manifestaciones de TB a otros niveles, incluyendo suprarrenales con insuficiencia secundaria.-

TUBERCULOSIS PULMONAR.-

De los 6 casos de TB pulmonar. se observó que el rango de edad osciló entre los 32 y 76 años; el predominio en cuanto a sexo fué para los hombres (2 mujeres, 4 hombres). El tiempo de evolución menor fué de 1 mes, y el máximo de 5 años; en dos pa-

cientes se desconocía este dato, ya que la causa del ingreso al Hospital fué otra enfermedad subyacente (hepatitis alcoholica y Cirrosis hepática al coholicas nutricional).-

En 5 pacientes hubo sintomas respiratorios, tos, expectoración y fiebre se presentaron como factores constantes, no así la hemoptisis, que solo se presentó en 2 casos.-

En todos los pacientes se observó la presencia de Combe positivo; en 5 casos la asociación con alcoholismo de moderado a intenso estuvo presente, un caso presentó Diabetes mellitus.-

V. CONCLUSIONES .

A pesar de las deficiencias desde el punto de vista estadístico de una muestra pequeña, se pudieron obtener las siguientes conclusiones, que pueden servir de premisas para estudios posteriores en este campo tan amplio de la Tuberculosis.-

1. La Tuberculosis sigue siendo un problema de salud pública en nuestro país; de 620 ingresos en el Pabellón de Infectología en el periodo comprendido entre Mayo de 1983 y Mayo de 1984, 48 (7,74 %), fueron por Tuberculosis con afección a la población de edad productiva.-
2. La TB, es en nuestro medio una causa más de fiebre de origen oscuro. Es aquí en donde el médico necesita del auxilio de personal entrenado, en la obtención, procesamiento e interpretación de muestras para búsqueda de BAAR, y en donde el Q.F.B. puede constituir un elemento importante del equipo interdisciplinario que la vida hospitalaria requiere, y que finalmente repercute en beneficio del paciente.-
3. El Q.F.B. debe estar familiarizado con las diferentes técnicas utilizadas en la búsqueda del BAAR, así como también debe conocer a fondo el metabolismo, características de crecimiento, y el mecanismo de infección de estos microorganismos, con el fin de orientar al médico sobre la búsqueda más lógica del microorganismo y lograr más rápidamente su aislamiento e identificación, que ayudaran así a lograr un diagnóstico 100% probable.-

4. Del estudio se concluyó que la positividad en el frotis no siempre se correlaciona con positividad en el cultivo, y viceversa. De aquí que sea obligado realizar ambos procedimientos simultaneamente.-
5. Del conocimiento del Mycobacterium tuberculosis y de otras micobacterias atípicas patógenas, se deduce que el hallazgo de BAAR en frotis de muestras de expectoración, líquido pleural, líquido de ascitis y orina obtenida por punción suprapúbica o cateterismo, es altamente sugestiva aunque no diagnóstica de tuberculosis, y obliga, si se tiene el respaldo de un cuadro clínico compatible, a iniciar tratamiento antifímico.-
6. Se sugiere la utilización, como en el presente estudio, de la técnica con Auramina - Rodamina como una tinción en forma inicial ya que permite la localización rápida del BAAR en la muestra clínica, y posteriormente si el resultado es positivo, en la misma muestra utilizar la técnica de Kinyoun, tinción que facilita el estudio fino de la morfología de los microorganismos, para su diferenciación de otros BAAR como Nocardia sp y Corynebacterium.-
7. Finalmente se pudo observar que en el Pabellón de Infectología existe un predominio marcado de M.atípico (86.66%) sobre el M.tuberculoso (13.34%), como causante de enfermedad. Este dato obliga a llevar a cabo en el futuro estudios epidemiológicos y bacteriológicos más amplios en relación al comportamiento de los M.atípicos, y su participación en la patología humana.-

- B I B L I O G R A F I A -

1. Ahn, Wolinsky E. . Editorial . " When is an Infection Disease?
Rev. Infect. Diseases. Vol 3 No. 5 / 1025 (1981) .-
2. Dr. Arizaga C. Eduardo, Dra. Leon Martha. " Meningoencefalitis
Tuberculosa: el problema diagnóstico " . Infectologia Vol IV-
No. 2 / 48 - 54 (1984) .-
3. Brennan J. P. . " Structures of the typing Antigens of atypica
l Mycobacteria : A brief review of present knowledge " . Rev
Infect. Diseases. Vol 3 No, 5 / 905 - 13 (1981) .-
4. Dr. Carrada Bravo Teodoro. " Conceptos Modernos sobre Bacte
reología de la Tuberculosis y sus aplicaciones Terapéuticas ".
Rassegna V No. 1 / 2 - 5 (1971) .-
5. Dr. Carreto Báez M. . " Nuestra experiencia con ethambutol en
el tratamiento de la TB pulmonar ". Archivos de Bronconeumolo
gía. Vol VII No. 1 / 53 - 56 (1970) .-
6. Chaparas Sotiros D. . " Antigenic relationships among Mycobac
terial Species studied by Modified - Rochet and Crossed Inmu
noelectrophoresis. Rev Infect. Diseases. Vol 3 No. 5/ 934 - 42
(1981) .-
7. Collins Frank . " The immunology of Tuberculosis " . Am Rev
Resp. Diseases. 125 (3 ptz) / 42 - 49 (1982) . -
8. Collins Frank, Walson Susan. " Immun Responses to Atypical My
cobacterial Lung Infections ". Vol 3 No. 5 / 981 - 89 (1981).

9. Corpe Raymond . " Surgical Management of Pulmonary Disease due to Mycobacterium avium - intracellulare " . Rev Infect. Diseas. Vol 3 No. 5 / 1064 - 67 (1981) .-
10. David L. Hugo . " Basis For lack of Drug Susceptibility of - Atypical Mycobacteria " . Rev Infect. Diseas. Vol 3 No. 5 / 878 84 (1981) .-
11. Davis, Dulbecco . " Tratado de Microbiología " . Salvat. España (1979) .-
12. Davidson Paul. Taxonomy of Mycobacteria. Reviews Inf. Diseases Vol 3 No. 5 / 816 - 18 (1981) .-
13. Echegoyen Carmona R., Ancira Villarreal G. . " Prueba Diagnós_tica con bacilo de Calmette - Guérin " . EL MEDICO Año 20 - No. 11 / 46 - 50 (1971) .-
14. Galván Jiménez G., Moreno Turbay F. . " Tuberculosis Renal y Bacilos Atípicos " . INFECTOLOGIA Año IV No. 6/ 145 - 152 - (1984) .-
15. Gaytan Bautista Enrique. " Tuberculosis Pulmonar en medicina de Primer Nivel " . INFECTOLOGIA Vol IV No. 3 / 67 - 77 (1984)
16. Goldfogel Gary. " Preparation of Sputum Smears For Acid-Fast Microscopy ." Journ. Clin.Microbiol. (14) 4 / 460 - 61 (1981).
17. Gómez Dantes Octavio. " Tuberculosis Pulmonar en los años 80". MUNDO MEDICO. Vol XI No. 121 / 25 - 40 (1984) .-
18. Goren Mayer. " Immunoreactive substances of Mycobacteria " . Am.Rev. Resp. Diseas. 125 (3pt 2) / 50 - 69 (1982) .-

9. Corpe Raymond . " Surgical Management of Pulmonary Disease due to Mycobacterium avium - intracellulare " . Rev Infect. Diseas. Vol 3 No. 5 / 1064 - 67 (1981) .-
10. David L. Hugo . " Basis For lack of Drug Susceptibility of - Atypical Mycobacteria " . Rev Infect. Diseas. Vol 3 No. 5 / 878 84 (1981) .-
11. Davis, Dulbecco . " Tratado de Microbiología " . Salvat. España (1979) .-
12. Davidson Paul. Taxonomy of Mycobacteria. Reviews Inf. Diseases Vol 3 No. 5 / 816 - 18 (1981) .-
13. Echegoyen Carmona R., Ancira Villarreal G. . " Prueba Diagnós tica con bacilo de Calmette - Guérin " . EL MEDICO Año 20 - No. 11 / 46 - 50 (1971) .-
14. Galván Jiménez G., Moreno Turbay F. . " Tuberculosis Renal y Bacilos Atípicos " . INFECTOLOGIA Año IV No. 6/ 145 - 152 - (1984) .-
- 15 Gaytan Bautista Enrique. " Tuberculosis Pulmonar en medicina de Primer Nivel " . INFECTOLOGIA Vol IV No. 3 / 67 - 77 (1984)
16. Goldfoqel Gary. " Preparation of Sputum Smears For Acid-Fast Microscopy ." Journ. Clin.Microbiol. (14) 4 / 460 - 61 (1981).
17. Gómez Dantes Octavio. " Tuberculosis Pulmonar en los años 80". MUNDO MEDICO. Vol XI No. 121 / 25 - 40 (1984) .-
18. Goren Mayer. " Immunoreactive substances of Mycobacteria " . Am.Rev. Resp. Diseas. 125 (3pt 2) / 50 - 69 (1982) .-

10. Grange John M.d. . " Mycobacterial Diseases " .Curent topics in Infection Series. Elsevier North Holland I. (1980) .-
20. Gruft Howard, Falkinham J. . " Recent Wxperience in the Epidemiology of Disease caused by Atypical Mycobacteria " . Rev.Inf. Disease Vol 3 No. 5 / 990 - 96 (1981) .-
21. Hsu Katharine. " Atypical Mycobacterial Infections in Children" Rev Infect. Diseases Vol 3 No. 5 / 1075 - 80 (1981) .-
22. Jenkins Peter. " Lipid Analysis for the Indentification of Mycobacteria : An Appraisal " . Rev Infect.Diseases C. Vol. 3 No. 5 862 - 66 (1981) .-
23. Jenkins Peter. " The Epidemiology of Opportunist Mycobacteria Infections in Wales " 1952 - 1978 . Rev Infect. Disease Vol 3 No. 5/ 1021 - 23 (1981) .-
24. Jiménez Miguel . " Conceptos Modernos del Tratamiento de la TB pulmonar " . EL MEDICO . Año 23 No. 12 / 59 - 60 (1974) .-
25. Jones Wilbur, Good R. " Bacteriophage Types of Mycobacterium Tuberculosis in the U.S.A. " . Am Rev Respiratory Diseas. 125 (6) / 640 - 43 (1982) .-
26. Kleeberg H.H. . " Epidemiology of Mycobacteria Other than - Tubercle Bacilli in South Africa " . Rev Infect. Diseas. Vol 3 No. 5/ 1008 - 12 (1981) .-
27. Magnusson Mogens. " Mycobacterial Sensitins : Where are we - now? Rev Infect. Disease Vol 3 No. 5 / 944 - 48 (1981) .-
28. Mankiewicz Edith. " Agents Of Mycobacterial Variations" . Rev

Infect. Disease Vol 3 No. 5 / 926 - 33 (1981) .-

29. Manos JP. . " Mycobacterial Disease and the acid-fast smear " .
J.SC Med Assoc. 78 (1) / 41 - 43 (1982) .-
30. Mikat M. Dorothy M.D. . " A Clinician's Dictionary guide to
Bacteria and Fungi " . Eli Lilly and Company. Indianapolis, In-
diana (1981) .-
31. Narayanan R.B. & Badenoch Jones. " Expremental Mycobacterial
Granulomas in Guinea Pig Lymph Nodes " . J. Pathology 134 (4) /
253 - 265 (1981) .-
32. Nel E. " Mycobacterium avium - intracellulare Complex Serovars
Insolated in South Africa from humans swine, and the evironment"
Rev. Infect. Diseas Vol 3 No. 5/ 1013 - 20 (1981) .-
33. Pezzia Willy, Raligh J. . " Treatment of Pulmonary Disease due
to Mycobacterium kansasii : Recent experience With Rifampicin"
Rev Infect Diseas. Vol 3 No. 5/ 1035 - 39 (1981) .-
34. Ramakrishnan C.V." Pulmonary Disease due to atypical mycobacte
ria: A retrospective study from south India " . Rev Infect. -
Diseas. Vol. 3 No. 5 / 1090 - 97 (1981) .-
35. Ratledge Colin, Stanford John. " The Biology of the Mycobacte
ria " Academic Press. LONDON (1982) .-
36. Rosenzweing D. " Spectrum of Clinical Disease in Pulmonary In
fection with Mycobacterial avium - intracellulare " . Rev In-
fect dis. Vol 3 No. 5 / 1046 - w1 (1981) .-
37. Runyoun H. Ernest. " Mycobacteria : an overview " .Rev Infect.

Diseas. Vol 3 No. 5/ 819 - 21 (1981) .-

- 38 Sakula Alex. " Robert Kocha : centenary of the discovery of the tubercle bacillus, 1882 " . Thorax 37 / 4 / 246 - 51 (1982) .-
- 39 Santa Cruz D. & Stryer David. " The Histologic spectrum of the cutaneous Mycobacterioses " . Human Path. 13 (5) / 485 - 95 (1982) .-
40. S. Sathianathan & A. Khalil . " A simple diagnostic culture - method for use in a tuberculosis control programe " . Boll WHO 59 (6) / 912 - 21 (1981) .-
41. Sociedad Mexicana de Inmunologia. " La vacunación con BCG " . Mundo Médico Vol. III No. 29 / 28 - 39 (1976) .-
42. Srivastava R. " Desoxyribonucleic Acid Methylation in Mycobacteria " J. Bacteriology 148 (2) / 716 - 19 (1981) .-
43. Sriyabhaya N. & Wongwatana S. " Pulmonary Infection caused by atypical Mycobacteria : a report of 24 cases in thailand". Rev Infec. Diseas. Vol 3 No. 5 / 1085 - 89 (1981) .-
44. Stein Samuel . " Mycobacteria and the Skin " . Inter Society Tropical Dermatology 21 (2) / 82 - 83 (1982) .-
45. Thoen Charles. " Factors Associated with Pathogenicity of Mycobacteria " .-
46. Timpe A. , Runyoun Ernest. " The relationship of - atypical - acid-fast Bacteria to Human Disease : a preliminary report " . Tuberculosis Research Laboratories Veterans Hospital, Atlanta Georgia (1981) .-

47. Toala Publico , Donderis C. . " Estado actual del tratamiento de la Tuberculosis " . INFECTOLOGIA Año III No. 4 / 205 - 09 - (1983) .-
48. Tsukamura Michio . " Some considerations regarding the classification and identification of Mycobacteria " . Rev Infect. - Dis. Vol 3 No. 5 / 829 - 40 (1981) .-
49. Tsukamura Michio . " A review of the methods of identification an differentiation of Mycobacteria " . Rev Infect Diseases. Vol 3 No. 5 / 841 - 61 (1981) .-
50. Tsukamura M., Shimoide H., Kita N. " Epidemiologic studies of lung Disease due to Mycobacteria other than M.tuberculosis in Japan " . Rev Infect. Diseases. Vol 3 No. 5 / 997 - 1007 (1981 - 0) .-
51. Wallace Richard, Jones . " Sulfonamide activity against Mycobacterium fortuitum and M.chelonae " . Rev Infec. Diseases. Vol - III No. 5 / 898 - 904 (1981) .-
52. Wayne Lawrance. " Numerical Taxonomy an Cooperative Studies : roles & limits " . Rev Infect. Diseases. Vol 3 No. 5 / 822 - 28 (1981) .-
53. Wayne L. " Microbiology of Tubercle Bacilli " . An Rev Resp. Des. 125 (3 ptz) / 31 - 42 (1982) .-
54. Weitzman I. " Mycobacterium thermoresistibile : A new pathogen for humans " . J.Clin. Microb. 14 / 5 / 593 - 95 (1981) .-
55. Weiszfeiler J.G., Karasseva. " Mixed Mycobacterial Infections "

Rev Infect. Diseases. Vol 3 No. 5 / 1081 - 83 (1981) .-

56. Wieten G, et al . Pyrolysis Mass Spectrometry : A new method-
to differentiate between the Mycobacteria of the " Tuberculo-
sis Complex " an other Mycobacteria " . J. Clin. Microb. 122
(pt1) 109 - 118 (1981) .-
57. Wieten G. Haverkamp J.. " Application af Pyrolysis Mass Spectro-
metry to the clasification an indentifaction of Mycobacteria"
Rev. Infect. Diseases. Vol 3 No. 5 / 871 - 77 (1981) .-
58. Yoshikawa T. & Fujita N. " Antituberculous Drugs " . Med Clin.
North Americian 66 (1) / 209 - 219 (1982) .-